

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) and angiotensin II receptor antagonists (ARB) use in non-dialysis chronic kidney disease

Le Bao Trung[✉]

115 Nghe An General Hospital

► Correspondence to

Dr. Le Bao Trung
115 Nghe An General Hospital
Email: trungvp195@gmail.com

► Received 23 March 2023

Accepted 25 May 2023
Published online 31 May 2023

To cite: Le BT, *J Vietnam Cardiol* 2023;**105**:85-90

ABSTRACT

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) and angiotensin II receptor antagonists (ARBs) are commonly used in patients with CKD. This is based on large RCT trials and mount of epidemiology data. Even so, their value for patients with severe CKD (estimated glomerular filtration rate (eGFR) <30 ml/min/1.73m²) is unknown. Concerns about the decline in renal function with the use of ACEi/ARBs, especially in patients with severe CKD, lead to expectations that stop using ACEi/ARBs in this patient population may delay the event with the resultant delay in progressing to renal replacement therapy faced with concerns about the risk of flare-ups of cardiovascular events. In fact, there are no studies evaluating the benefit of ACEi/ARB in reducing cardiovascular risk in non-dialysis end staged chronic kidney disease. Several studies, such as the STOP-ACEi trial, have been conducted with the aim of addressing knowledge gaps as well as examining the balance between the benefits of delaying dialysis and cardiovascular risk in severe CKD patients.

Thuốc ức chế men chuyển (ACEi) và chẹn thụ thể angiotensin II (ARB) ở người bệnh suy thận mạn mức độ nặng chưa lọc máu

Lê Bảo Trung[✉]

Bệnh viện Đa khoa 115 Nghệ An

► Tác giả liên hệ

BS. Lê Bảo Trung
Bệnh viện Đa khoa 115 Nghệ An
Email: trungvp195@gmail.com

► Nhận ngày 23 tháng 03 năm 2023

Chấp nhận đăng ngày 25 tháng 05 năm 2023
Xuất bản online ngày 31 tháng 05 năm 2023

Mẫu trích dẫn: Le BT, *J Vietnam Cardiol* 2023;**105**:85-90

TÓM TẮT

Như vậy, cho tới hiện tại, chúng ta có thể nói rằng không có một khuyến cáo chung có hay không nên ngưng ACEi/ARB ở tất cả bệnh nhân CKD nặng. Các dữ liệu gợi ý rằng việc sử dụng thuốc ở đối tượng này nên đi cùng với sự theo dõi chặt chẽ Kali máu và Creatinin huyết thanh. Ngưng thuốc nên được cân nhắc một cách cá nhân hóa ở những đối tượng kiểm soát kém Kali máu hay tăng creatinin nhanh cũng như có nguy cơ cao tổn thương thận cấp.

Hướng dẫn của KDIGO cho việc ngưng tạm thời ACEi và ARBs ở những bệnh nhân có eGFR <60 mL/min/1.73 m² nếu có các bệnh lý nghiêm trọng liên tục làm tăng nguy cơ tổn thương thận cấp. Tuy nhiên KDIGO cũng nhấn mạnh rằng “không khuyến cáo ngưng ACEi/ARBs thường quy ở bệnh nhân có eGFR < 30 mL/min/1.73 m² vì thuốc vẫn có tác dụng bảo vệ thận” [15].

MỞ ĐẦU

Thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEi) và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (ARB) thường được sử dụng ở bệnh nhân CKD. Điều này dựa trên các thử nghiệm RCT cỡ lớn và vô số dữ liệu dịch tễ học. Mặc dù vậy, giá trị của chúng trên bệnh nhân CKD mức độ nặng (mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) <30ml/phút/1.73m²) vẫn chưa được biết. Những lo ngại về sự suy giảm chức năng thận khi sử dụng ACEi/ARBs, nhất là ở những bệnh nhân CKD mức độ nặng dẫn tới những kỳ vọng về việc ngừng sử dụng ACEi/ARBs ở nhóm bệnh nhân này có thể trì hoãn sự suy giảm chức năng thận với kết quả là trì hoãn việc tiến tới liệu pháp thay thế thận vấp phải sự dẫn đo về nguy cơ bùng phát các biến cố tim mạch. Trên thực tế, không có nghiên cứu nào đánh giá lợi ích của ACEi/ARB trong việc giảm nguy cơ tim mạch ở bệnh thận mạn giai đoạn muộn chưa lọc máu. Một số nghiên cứu như thử nghiệm STOP-ACEi đã được thực hiện với mong muốn giải quyết những lỗ hổng về kiến thức cũng như xem xét về sự cân bằng giữa lợi ích trì hoãn lọc máu và nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân CKD giai đoạn muộn.

VẤN ĐỀ CỦA ACEi/ARB Ở BỆNH NHÂN CKD NẶNG

Những bệnh nhân CKD thường có sự cường hoạt hóa của hệ RAA về mặt lý thuyết sẽ được hưởng lợi từ tác dụng của ACEi, ARBs. Tuy nhiên, hệ RAA ở bệnh nhân CKD cũng có ý nghĩa quan trọng trong việc trì hoãn sự suy giảm của mức lọc cầu thận bởi tác dụng co tiểu động mạch để giúp tăng áp suất lọc trong cầu thận. Như vậy việc sử dụng ACEi và ARB có thể ức chế tác dụng này dẫn tới suy giảm nhanh eGFR và đẩy bệnh nhân tới suy thận giai đoạn cuối và liệu pháp thay thế thận. Giả thuyết này được ủng hộ bởi một số báo cáo ở bệnh nhân CKD do hay không do đái tháo đường rằng ACEi và ARB có thể làm tăng tốc độ suy giảm chức năng thận và tiến triển thành suy thận giai đoạn cuối [9], [10].

Thêm vào đó, có báo cáo cho thấy việc ngừng ACEi, ARBs ở bệnh nhân CKD giúp cải thiện eGFR mà không làm tăng biến cố tim mạch và protein niệu [1]. Điều này thực sự quan trọng vì sự suy giảm chức năng thận có mối liên quan mạnh mẽ tới nguy cơ tử vong ở bệnh nhân CKD. Thậm chí, dữ liệu từ thử nghiệm SOLVD

cũng cho thấy mức giảm eGFR có giá trị dự đoán nguy cơ tử vong mạnh hơn so với phân suất tổng máu thất trái và phân độ NYHA ở bệnh nhân suy tim [4].

Các nghiên cứu cũng đã chứng minh tỷ lệ tử vong tăng lên ở bệnh nhân CKD phải lọc máu. Thật vậy, dữ liệu từUSRDS cho thấy tỷ lệ tử vong hiệu chỉnh khi bắt đầu chạy thận nhân tạo là 172 trên 1000 bệnh nhân-năm, tăng lên 400 trong 2 tháng đầu sau khi bắt đầu chạy thận nhân tạo [13].

Một nghiên cứu thuần tập của Schmidt và cộng sự công bố năm 2017 kết luận rằng, sự tăng creatinin máu sau khi khởi trị ACEi/ARB ở bệnh nhân CKD làm gia tăng các biến cố bất lợi trên tim mạch, thận, kể cả khi creatinin tăng ít hơn 30% (ngưỡng mà các hướng dẫn khuyến cáo làm điểm cắt để ngừng ACEi/ARB) [16].

Người ta cũng mong chờ rằng, ngoài việc cải thiện GFR, việc ngừng ACEi/ARB trên những bệnh nhân CKD nặng còn làm giảm các tác dụng phụ nguy hiểm của thuốc như tăng Kali máu, giảm thiếu nguy cơ tổn thương thận cấp trên những đối tượng nguy cơ cao.

Tất cả những điều này dẫn tới ý tưởng rằng liệu ngừng ACEi/ARB ở đối tượng suy thận nặng có giúp trì hoãn việc lọc máu, giảm các biến cố bất lợi và nhờ đó giảm tỷ lệ tử vong hay không?

Điều này rõ ràng vấp phải những lo ngại về việc bùng phát các biến cố tim mạch vốn tăng lên theo cấp số nhân khi mức lọc cầu thận giảm [5]. Trên thực tế, bệnh lý tim mạch (CVD) là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở những bệnh nhân có bệnh thận nặng. Dữ liệu từ Cơ Quan Đăng Ký Thận của Anh cho thấy tỷ lệ tử vong do biến cố chung đối với bệnh nhân bắt đầu chạy thận là 261 trên 1000 bệnh nhân năm. CVD, nhiễm trùng và bỏ lọc máu là nguyên nhân gây ra hầu hết các trường hợp tử vong này (lần lượt là 27, 21 và 16%) [12]. ACEi/ARB đã chứng minh tác dụng bảo vệ tim mạch ở nhóm người không mắc bệnh CKD. Chúng làm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở bệnh nhân suy tim (nghiên cứu CHARM) [3] và giảm các biến cố tim mạch ở bệnh nhân nguy cơ cao (nghiên cứu HOPE) [14]. Tuy nhiên, những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận đáng kể thường bị loại ra khỏi các nghiên cứu về suy tim (Bảng 1). Do đó cho tới hiện tại, chúng ta không có đủ bằng chứng về lợi ích tim mạch của ACEi ở bệnh nhân CKD mức độ nặng.

Bảng 1. Chức năng thận trong các nghiên cứu về suy tim [7]

Thử nghiệm	Can thiệp	Nhóm bệnh	Cỡ mẫu	Thời gian theo dõi	Creatinin/eGFR	Kết cục
CONSENSUS	Enalapril với giả dược	Suy tim NYHA IV	253	188 ngày	124-132 $\mu\text{mol/L}$	Cải thiện triệu chứng và kỳ vọng sống so với giả dược, không thay đổi tỷ lệ đột tử do tim
Val-HeFT	Valsartan với giả dược	Suy tim NYHA I-II	5010	27 tháng	58 ml/phút	Giảm kết cục kết hợp tỷ lệ tử vong và bệnh tật và cải thiện triệu chứng
V-HeFT-II	Enalapril với Hydralazine/ isosorbide dinitrate	Nam; Suy tim NYHA II-III	804	2.5 năm	Không tính toán	Tỷ lệ đột tử 14%, tỷ lệ tử vong do suy tim tiến triển là 12 so với 23%
SOLVD-Treatment	Enalapril với giả dược	Suy tim NYHA II/III và EF <35%	2569	41 tháng	1.2 mg/dL (106 $\mu\text{mol/L}$)	Tỷ lệ tử vong thấp hơn 50% ở nhóm enalapril ($p=0.0036$), giảm 26% suy tim nhập viện ($p<0.0001$)
SOLVD-Prevention	Enalapril với giả dược	EF \leq 35% không có triệu chứng	4228	37 tháng	1.2 mg/dL (106 $\mu\text{mol/L}$)	Tỷ lệ tử vong thấp hơn 8% (không có ý nghĩa thống kê); giảm tỷ lệ tử vong và nhập viện do suy tim ($p<0.001$)
CHARM-added trial	Candesartan với giả dược	Có rối loạn chức năng thất trái đang điều trị ACEi	2548	42 tháng	Không/Loại trừ nếu >3 mg/dL (265 $\mu\text{mol/L}$)	Candesartan cải thiện tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân có ý nghĩa thống kê
CHARM Alternative	Candesartan với giả dược	Có rối loạn chức năng thất trái không dung nạp ACEi	2028	42 tháng	Không/Loại trừ nếu >3 mg/dL (265 $\mu\text{mol/L}$)	Candesartan cải thiện tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân có ý nghĩa thống kê
ELITE I	Lorsartan với Captopril	>65 tuổi; suy tim NYHA II-IV, EF < 40%	722	48 tuần	106 $\mu\text{mol/L}$	Không có sự khác biệt ở kết cục chức năng thận xấu đi
ELITE II	Lorsartan với Captopril	>60 tuổi; suy tim NYHA II-IV, EF < 40%	3152	555 ngày	Không	Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân 1.13 (0.95-1.35)
ATLAS	Lisinopril với Captopril	Có rối loạn chức năng thất trái	3163	~ 4 năm	1.3 mg/dL (117 $\mu\text{mol/L}$)	Giảm tỷ lệ tử vong 8% không có ý nghĩa thống kê Kết cục kết hợp tỷ lệ tử vong và nhập viện là 15%

Về mặt bảo vệ thận, ALLHAT và các nghiên cứu khác (Bảng 2) đã cho thấy sự ức chế hệ thống renin angiotensin aldosterone (RAAS) có hiệu quả trong việc làm chậm sự phát triển của bệnh thận ở bệnh nhân CKD giai đoạn 3 trở đi. Tác dụng làm giảm protein niệu của ACEi/ ARB cũng được xem là một trong những cơ chế có tác dụng bảo vệ thận. Sự ức chế angiotensin II dẫn đến giãn mạch, đặc biệt là các tiểu động mạch đi trong cầu thận dẫn đến giảm áp lực nội cầu thận và từ đó làm giảm sự thoát protein. Việc làm giảm albumin niệu dẫn tới làm chậm sự tiến triển của bệnh thận có thể giúp hạn chế sự tiếp xúc của tế bào podocyte (vỏ bao Bowman) cũng như tế bào ống thận, nhờ đó làm giảm sự tiến triển của xơ cứng cầu thận tiến triển và suy giảm GFR. Tăng lọc ở

cầu thận đối với albumin và các đại phân tử khác làm tăng nhu cầu tái hấp thu albumin ở các tế bào ống lượn gần. Điều này dẫn đến một chuỗi tín hiệu thúc đẩy giải phóng các chất hoạt tính mạch, viêm, xơ và cuối cùng là tổn thương mô kẽ và suy giảm chức năng thận [7].

NHỮNG NGHIÊN CỨU QUAN TRỌNG

Thử nghiệm REIN được công bố năm 1997 trên nhóm bệnh nhân CKD không do đái tháo đường [8]. Tiêu chuẩn chọn bệnh của thử nghiệm REIN là những bệnh nhân từ 18-70 tuổi, có mức lọc cầu thận từ 20 - 70 ml/phút/1.73m², protein niệu > 1 g/24h tồn tại ít nhất 3 tháng, không có đái tháo đường và không sử dụng ACEi ít nhất 3 tháng. Những bệnh nhân này được khởi

trị ngẫu nhiên với ramipril và giả dược. Nhóm được kê ramipril sẽ được giảm liều các thuốc hạ áp khác để tránh tụt huyết áp. Kết quả của thử nghiệm REIN cho thấy ramipril giúp làm chậm tốc độ giảm eGFR, giúp làm giảm tới 50% nguy cơ tiến triển tới suy thận giai đoạn cuối. Một phân tích hậu định của thử nghiệm REIN được Ruggenenti và cộng sự công bố năm 2000 cho thấy, việc sử dụng ACEi/ARB vẫn giữ được lợi ích này cho bệnh nhân CKD kể cả khi mức lọc cầu thận chỉ còn 10-30 ml/

phút/1.73 m². Điều này gợi ý rằng việc ngừng ACEi/ARB ở nhóm bệnh nhân CKD nặng là không cần thiết [11].

Nghiên cứu hồi cứu của Yao Quiao và cộng sự công bố năm 2020 đánh giá trên nhóm bệnh nhân suy thận giai đoạn 4, 5 chưa lọc máu [6]. Đối tượng nghiên cứu bao gồm 3909 bệnh nhân. Tất cả đều có mức lọc cầu thận > 30 ml/phút/1.73 m² và đang được sử dụng ACEi hoặc ARB trước thời điểm bắt đầu nghiên cứu nhưng sau đó mức lọc cầu thận giảm xuống dưới 30 ml/phút/1.73 m².

Bảng 2. Mức nền creatinin/eGFR ở một số thử nghiệm mà đã chứng minh lợi ích của ACEi/ARB ở bệnh nhân CKD [7]

Thử nghiệm	Can thiệp	Nhóm bệnh	Cỡ mẫu	Thời gian theo dõi	Mức nền Creatinin (trung vị)/eGFR	Kết cục
IDNT	Irbesartan vs Amlordipine vs giả dược	Đái tháo đường type II với bệnh thận đái tháo đường	1713	3	59 (47) μmol/L CrCl 56.3 ml/phút	Kết cục kết hợp gồm tăng gấp đôi creatinin và suy thận mạn giai đoạn cuối: 20 vs 28%
RENAAL	Lorsartan với giả dược	Đái tháo đường type II với bệnh thận đái tháo đường	1513	3	58 (40) ml/phút 1.9 mg/dL (167 μmol/L)	Kết cục kết hợp gồm tăng gấp đôi creatinin và tử vong do suy thận mạn giai đoạn cuối
CSG Captopril	Captopril vs giả dược	Đái tháo đường type I với bệnh thận đái tháo đường	409	4	68 ml/phút	Tăng gấp đôi creatinin 12.1% vs 21.3%
ALLHAT	Lisinopril vs Amlordipine vs Chlorothiazide vs Doxazoxin	Tăng huyết áp và bệnh tim mạch xơ vữa	33357	4.9	71-78 ml/phút	Kết cục biến cố tim mạch không khác biệt có ý nghĩa thống kê
BENEDICT	Trandolapril vs Verapamil	Tăng huyết áp và Đái tháo đường type II	1204	3.6	79 ml/phút 0.8 mg/dL (79.2 μmol/L)	Làm giảm và dự phòng microalbumin niệu
ACCOMPLISH	Benazepril và Amlordipine vs benazepril và thiazide	Tăng huyết áp bệnh tim mạch xơ vữa và bệnh thận mạn	11506	3	1.0 mg/dL 78.9 ml/phút	Biến cố tim mạch 0.8 (0.72-0.9)
ROADMAP	Olmesartan vs giả dược	Đái tháo đường type II	4447	3.2	77.4 μmol/L (eGFR 85 ml/phút)	Kết cục khởi phát microalbumin niệu; 1% trong mỗi nhóm tăng gấp đôi creatinin
ROAD	ACEi/ARB	Bệnh thận IgA	360	3.7	2.7mg/dL (30.6 ml/phút)	Tăng gấp đôi creatinin, suy thận mạn giai đoạn cuối và tử vong
AASK	Ramipril Amlordipine Metoprolol	Mỹ gốc Phi Bệnh thận do tăng huyết áp	1089	3.8	198 μmol/L 46.8 – 48.1 ml/phút	Tỷ lệ sụt giảm eGFR
REIN	Ramipril vs Placebo	Bệnh thận mạn không do đái tháo đường	352	3	46 ml/phút	Tỷ lệ sụt giảm GFR
AIPRI	Benazepril vs placebo	Bệnh thận mạn do mọi nguyên nhân	583	~3	42 ml/phút	Tăng gấp đôi creatinin hoặc suy thận mạn giai đoạn cuối

Từ đây 3909 bệnh nhân được chia làm 2 nhóm: 1235 bệnh nhân ngừng ACEi/ARB trong vòng 6 tháng sau khi mức lọc cầu thận giảm xuống dưới 30 ml/phút/1.73m², 2674 bệnh nhân tiếp tục dùng thuốc. Có 434 (35%) bệnh nhân ngừng ACEi/ARB và 786 (29.4%) bệnh nhân dùng ACEi/ARB tử vong sau trung bình 2.9 năm theo dõi. Những bệnh nhân tham gia nghiên cứu sẽ được theo dõi trong 5 năm. Kết quả cho thấy những bệnh nhân ngừng ACEi/ARB có tỷ lệ tử vong cao hơn (hazard ratio [HR], 1.39; 95% CI, 1.20-1.60) và có các biến cố tim mạch chính (MACE) nhiều hơn (HR, 1.37; 95% CI, 1.20-1.56). Đồng thời tỷ lệ bệnh nhân tiến tới suy thận giai đoạn cuối ở nhóm ngừng ACEi/ARB là 7.0% và nhóm không ngừng ACEi/ARB là 6.6%, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm (HR, 1.19; 95% CI, 0.86-1.65). Khi xem xét các kết cục phụ khác, kết quả cho thấy: tỷ lệ tăng Kali máu ở bệnh nhân ngừng ACEi/ARB thấp hơn (15.6% so với 22.2%, HR, 0.65; 95% CI, 0.54-0.79). Và mặc dù nhóm ngừng ACEi/ARB có tỷ lệ xuất hiện AKI thấp hơn nhưng sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê (27.8% so với 30.1%, HR, 0.92; 95% CI, 0.79-1.07). Các tác giả kết luận rằng: Những bệnh nhân ngừng ACEi/ARBs sau khi mức lọc cầu thận giảm xuống dưới 30 ml/phút/1.73m² thì có nguy cơ tử vong và nguy cơ gặp các biến cố tim mạch lớn nhiều hơn. Ngừng ACEi/ARBs giúp làm giảm nguy cơ tăng Kali máu nhưng không làm giảm nguy cơ AKI và nguy cơ tiến tới suy thận giai đoạn cuối.

Một phân tích tổng hợp của Yaru Zhang năm 2020 dựa trên dữ liệu của 44 thử nghiệm lâm sàng. Có 42319 bệnh nhân suy thận giai đoạn 3-5 đang sử dụng ACEi và ARBs hoặc giả dược. Kết quả cho thấy, ACEi giúp làm giảm biến cố thận (OR 0.54, 95% CI 0.41-0.73), biến cố tim mạch (OR 0.73, 95% CI 0.64-0.84), tử vong do tim mạch (OR 0.73, 95% CI 0.63-0.86) và tử vong do mọi nguyên nhân (OR 0.77, 95% CI 0.66-0.91) khi so sánh với giả dược. Khi đánh giá dựa trên mô hình bề mặt dưới đường cong tích lũy hazard (SUCRA), ACEi đơn trị liệu là nhóm cho khả năng bảo vệ cao nhất với biến cố thận, tim mạch, tử vong do tim mạch và tử vong do mọi nguyên nhân. Khi phân tích dưới nhóm bệnh nhân CKD do đái tháo đường

chưa lọc máu, không có một nhóm thuốc nào kể cả ACEi hay ARBs làm giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch và tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân. Mặt khác, ACEi làm tăng 3.81 lần nguy cơ tăng Kali máu so với chẹn canxi (95% CI 1.58-9.20), ARB làm tăng nguy cơ tăng Kali lên 2.08-5.1 lần khi so với giả dược, chẹn canxi và phối hợp ACEi + ARBs [17].

THỬ NGHIỆM STOP-ACEI

Thử nghiệm STOP-ACEi là một nghiên cứu lâm sàng đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng, nhãn mở. Sau 3 năm tiến hành, thử nghiệm STOP ACEI đã chính thức được công bố kết quả trên tạp chí NEJM. Xin được tóm tắt như sau:

Thử nghiệm được tiến hành trên 411 bệnh nhân CKD với eGFR < 30ml/p/1.73m² da (chưa tiến hành lọc máu) được chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm: tiếp tục sử dụng và ngừng thuốc ức chế RAS. Các kết cục được đánh giá gồm: tiến triển tới suy thận giai đoạn cuối (ESRD), tiến tới lọc máu, giảm eGFR > 50%, nhập viện, huyết áp và chất lượng cuộc sống. Các đặc tính dân số giữa 2 nhóm là tương đồng nhau. Thời gian theo dõi trung bình là 2.7 năm.

Kết quả: khi so sánh giữa 2 nhóm, sự giảm eGFR, tỷ lệ tiến tới ESRD, các biến cố bất lợi giữa 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (tử vong, nhập viện, biến cố tim mạch). Các tiêu chí phụ như: khả năng kiểm soát huyết áp, quãng đường đi bộ trong test đi bộ 6 phút, protein niệu.

Các phân tích dưới nhóm so sánh các nhóm nhỏ bao gồm đái tháo đường type 1 và type 2, tuổi trên và dưới 65, ACR trên và dưới 885, eGFR < 15 và > 15 cũng không ghi nhận lợi ích có ý nghĩa thống kê trên các nhóm nhỏ này. Tuy nhiên cỡ mẫu của các dưới nhóm này khá nhỏ và khó để kết luận.

Kết luận: dựa vào dữ liệu trên có thể thấy việc tiếp tục dùng các thuốc ACEi, ARBs không làm tăng các nguy cơ mà chúng ta lo sợ như làm giảm eGFR, đẩy bệnh nhân nhanh tới con đường lọc máu, tăng kali... Tuy nhiên, với dữ liệu của nghiên cứu này, việc tiếp tục sử dụng thuốc cũng không chứng minh được các lợi ích bảo vệ tim mạch hay thận của các thuốc ức chế hệ RAS. [2].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Ahmed A. K., Kamath N. S., El Kossi M., et al (2010), "The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease", *Nephrol Dial Transplant*, 25(12), pp. 3977-3982.
- Bhandari S., Ives N., Brettell E. A., et al (2016), "Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial", *Nephrol Dial Transplant*, 31(2), pp. 255-261.
- Granger C. B., McMurray J. J., Yusuf S., et al (2003), "Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial", *Lancet*, 362(9386), pp. 772-776.
- Hillege H. L., Nitsch D., Pfeffer M. A., et al (2006), "Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure", *Circulation*, 113(5), pp. 671-678.
- Sarnak M. J., Levey A. S., Schoolwerth A. C., et al (2003), "Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention", *Hypertension*, 42(5), pp. 1050-1065.
- Qiao Y., Shin J. I., Chen T. K., et al (2020), "Association Between Renin-Angiotensin System Blockade Discontinuation and All-Cause Mortality Among Persons With Low Estimated Glomerular Filtration Rate", *JAMA Intern Med*, 180(5), pp. 718-726.
- Ahmed A., Jorna T., Bhandari S. (2016), "Should We STOP Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers in Advanced Kidney Disease?", *Nephron*, 133(3), pp. 147-158.
- "Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia)", (1997), *Lancet*, 349(9069), pp. 1857-1863.
- Maschio G., Alberti D., Janin G., et al (1996), "Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group", *N Engl J Med*, 334(15), pp. 939-945.
- Morimoto T., Gandhi T. K., Fiskio J. M., et al (2004), "An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors", *J Eval Clin Pract*, 10(4), pp. 499-509.
- Ruggenti P., Perna A., Remuzzi G. (2001), "ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: when to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. Ramipril Efficacy in Nephropathy", *J Am Soc Nephrol*, 12(12), pp. 2832-2837.
- Steenkamp R., Rao A., Roderick P. (2015), "UK Renal Registry 17th Annual Report: Chapter 5 Survival and Cause of Death in UK Adult Patients on Renal Replacement Therapy in 2013: National and Centre-specific Analyses", *Nephron*, 129 Suppl 1, pp. 99-129.
- "The 2015 Annual Data Report: Volume 2 – End-Stage Renal Disease in the United States. <http://www.usrds.org/adr.aspx> (accessed March 2, 2016)".
- "Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients", (2000), 342(3), pp. 145-153.
- Foundation National Kidney (2012), "KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update", *American Journal of Kidney Diseases*, 60(5), pp. 850-886.
- Schmidt Morten, Mansfield Kathryn E, Bhaskaran Krishnan, et al (2017), "Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: cohort study", 356, pp. j791.
- Zhang Yaru, He Dandan, Zhang Wei, et al (2020), "ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3–5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials", *Drugs*, 80(8), pp. 797-811.