

Tăng huyết áp kháng trị: Thực trạng và những tiếp cận điều trị mới

Phan Đình Phong, Phạm Gia Khải

Viện Tim mạch Việt Nam

Điều trị kết hợp nhiều thuốc hạ huyết áp với liều tối ưu vẫn không thể kiểm soát được huyết áp ở 15% số bệnh nhân tăng huyết áp. Các nghiên cứu quan trọng xuất bản năm 2015 đã nhấn mạnh sự gia tăng nguy cơ tim mạch và đánh giá những tiếp cận điều trị mới trên bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị.

Những thông điệp chính:

- **Tăng huyết áp kháng trị làm gia tăng biến cố thận, tim và mạch máu não. Kiểm soát huyết áp làm giảm nguy cơ xuất hiện các biến cố.**

- **Trên các bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị trong “đời thực”, triệt đốt thần kinh giao cảm động mạch thận (RDN) giúp giảm huyết áp tương đối hiệu quả và an toàn.**

- **Thuốc lợi tiểu spironolactone là loại thuốc hạ huyết áp hiệu quả và nên lựa chọn kết hợp thuốc thứ tư trong điều trị tăng huyết áp kháng trị.**

- **Ở bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị, sự kém tuân thủ điều trị hạn chế khả năng kiểm soát huyết áp và kiểm soát tổn thương cơ quan đích.**

Tăng huyết áp làm gia tăng rõ rệt các biến cố tim, mạch máu và thận, bao gồm bệnh tim thiếu máu cục bộ, tai biến mạch não, suy tim, bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) và tử vong do mọi

nguyên nhân. Mặc dù điều trị hạ huyết áp giúp làm giảm nguy cơ xuất hiện các biến cố song trên thực tế nhiều bệnh nhân vẫn không thể kiểm soát được huyết áp. Nguyên nhân thường gặp đó là tình trạng không dung nạp được thuốc hạ áp và kém tuân thủ điều trị. Các nghiên cứu gần đây cho thấy, phối hợp nhiều thuốc hạ huyết áp với liều tối ưu vẫn không thể kiểm soát tốt huyết áp trên 15% số bệnh nhân tăng huyết áp [1]. Thực trạng như vậy đã thôi thúc những nỗ lực tìm kiếm các tiếp cận điều trị mới. Kết quả từ 4 nghiên cứu quan trọng được xuất bản trong năm 2015 đã cho thấy sự gia tăng nguy cơ tim mạch trên những bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị cũng như đánh giá hiệu quả của những tiếp cận điều trị mới trên những bệnh nhân đặc biệt này. **“Triệt đốt thần kinh giao cảm động mạch thận tỏ ra an toàn và khá hiệu quả trong việc giảm huyết áp trên những bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị”**

Kết quả từ một nghiên cứu hồi cứu, theo dõi trong 5 năm trên 470.386 bệnh nhân tăng huyết áp được quản lý tại hệ thống phòng khám Kaiser Permanente đã một lần nữa chứng minh sự gia tăng nguy cơ tim mạch trên những bệnh nhân - không thể hoặc - khó kiểm soát huyết áp [2]. Trên quần thể bệnh nhân khá đa dạng về chủng tộc này, 12,8% (60.327) bệnh nhân được xác định là tăng huyết áp kháng trị hoặc khó trị. Trong số này, 7,9% số bệnh nhân không thể đưa con số huyết áp về dưới ngưỡng

140/90 mmHg (kháng trị) và 4,9% số bệnh nhân kiểm soát được huyết áp nhưng phải phối hợp đến hơn 4 loại thuốc hạ huyết áp khác nhau (khó trị). Các nhà nghiên cứu đã nhận thấy, các bệnh nhân THA kháng trị/ khó trị có tỉ lệ mắc bệnh thận giai đoạn cuối, biến cố thiếu máu cục bộ cơ tim, suy tim và tai biến mạch não cao hơn có ý nghĩa so với những trường hợp kiểm soát được huyết áp (tỉ suất nguy cơ qua phân tích đa biến tương ứng là 1,32; 1,24; 1,46; 1,14; 1,06). Điều quan trọng nữa là khi so sánh giữa nhóm kháng trị và khó trị, mặc dù tỉ lệ mắc các bệnh lý kết hợp ở khởi đầu nghiên cứu là tương đương, nhưng nhóm kháng trị thực sự có tỉ lệ tiến triển bệnh thận giai đoạn cuối cao hơn 25% và tỉ lệ tai biến mạch não cao hơn 23%.

Hoạt hóa của hệ thần kinh giao cảm có vai trò sinh lý bệnh trong một số thể tăng huyết áp kháng trị. Trong suốt thập kỷ vừa qua, triệt đốt thần kinh giao cảm động mạch thận (RDN) đã trở thành một tiếp cận điều trị mới tuy nhiên hiệu quả và tính an toàn vẫn còn gây tranh cãi. Mặc dù hai thử nghiệm lâm sàng lớn là Symplicity HTN-1 [3] và Symplicity HTN-2 [4] đã chứng minh hiệu quả hạ huyết áp cũng như tính an toàn trên người của phương pháp RDN. Symplicity HTN-3 [5] là một thử nghiệm lâm sàng tiến cứu, ngẫu nhiên, mù đơn, có đối chứng với thủ thuật giả (sham procedure), được xuất bản năm 2014, đã không đạt được các tiêu chí về hiệu quả hạ huyết áp như kỳ vọng. Kết quả là, RDN không còn dành được nhiều sự tin cậy tại Hoa Kỳ trong khi đó, thủ thuật này vẫn được chỉ định khá rộng rãi ở Châu Âu, Australia trên bệnh nhân THA kháng trị.

Một nghiên cứu quan trọng khác về hiệu quả hạ huyết áp của RDN trên các bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị đã được xuất bản trong năm 2015. Đó là The Global Symplicity Registry (GSR) [6]: Nghiên cứu đánh giá tính an toàn và

hiệu quả/chi phí của RDN trên các bệnh nhân THA kháng trị trong “đời thực”. GSR đã báo cáo kết quả theo dõi sau 6 tháng trên gần 1000 bệnh nhân được triệt đốt thần kinh giao cảm động mạch thận tại 134 trung tâm ở cả 5 châu lục. Trong số các bệnh nhân này, 323 có THA kháng trị mức độ nặng, được định nghĩa bằng huyết áp tâm thu trung bình lưu động 24 giờ > 135 mmHg (179 ± 16 mmHg) cho dù đã được điều trị bằng ≥ 3 loại thuốc hạ huyết áp. Sau thủ thuật RDN, huyết áp đo tại phòng khám đã giảm $20,3 \pm 20,8$ mmHg và huyết áp tâm thu trung bình giảm $8,9 \pm 16,9$ mmHg sau 6 tháng theo dõi. 18,6% số bệnh nhân đã đạt được con số huyết áp tâm thu tại phòng khám < 140 mmHg. Tỉ lệ biến chứng liên quan đến RDN là rất thấp (<1%). Như vậy, GSR đã chứng minh RDN có hiệu quả hạ huyết áp và an toàn trên các bệnh nhân THA kháng trị bên cạnh điều trị nội khoa tích cực.

“Spironolactone, thuốc lựa chọn thứ 4, có hiệu quả trên bệnh nhân THA kháng trị và được dung nạp tốt”

Một tiếp cận khác nhằm kiểm soát tăng huyết áp kháng trị đã được đánh giá qua một nghiên cứu tiến cứu, được thực hiện bởi nhóm PATHWAY thuộc Hội Tăng huyết áp Anh Quốc [7]. Các tác giả đã tiến hành nghiên cứu về loại thuốc hạ huyết áp thứ tư cần được lựa chọn để phối hợp với một phác đồ điều trị đã bao gồm thuốc ức chế men chuyển (hoặc ức chế thụ thể Angiotensin), thuốc chẹn calci và thuốc lợi tiểu nhóm thiazide.

Trong nghiên cứu pha IV theo dõi 12 tháng, ngẫu nhiên, mù đôi, bắt chéo nhóm, các tác giả đã so sánh spironolactone (lợi tiểu dựa trên cơ chế đối kháng thụ thể mineralcorticoid) với thuốc chẹn alpha giao cảm là doxazosin (cơ chế giãn mạch) và thuốc chẹn beta giao cảm là bisoprolol

(giảm nồng độ renin và giảm cung lượng tim). Sau khi ngẫu nhiên hóa, bệnh nhân được bắt đầu các vòng điều trị với liều thuốc thấp sau đó được gấp đôi sau 6 tuần. Trong số 314 bệnh nhân ở nhóm can thiệp, 230 hoàn thành tất cả các vòng điều trị. Mức giảm trung bình huyết áp tâm thu đo ở nhà ở nhóm điều trị bằng spironolactone so với giả dược là 8,7 mmHg, so với nhóm doxazosin là 4,03 mmHg và so với nhóm bisoprolol là 4,48 mmHg. Spironolactone giúp kiểm soát được huyết áp ở 58% số bệnh nhân điều trị. Các kết quả từ nghiên cứu này cho thấy spironolactone được dung nạp tốt và là nhóm thuốc phối hợp thứ 4 có hiệu quả hạ huyết áp trên những bệnh nhân THA kháng trị.

Trong nghiên cứu quan trọng thứ tư, Beaussier và cộng sự đã đánh giá vai trò của sự tuân thủ điều trị đối với sự kiểm soát huyết áp và mức độ tổn thương cơ quan đích trên các bệnh nhân nghiên cứu [8]. Các nhà nghiên cứu đã nhận thấy, sự kém tuân thủ điều trị là khá thường gặp,

chiếm tỉ lệ tới 18,3%, trong số các bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị và dẫn tới kết cục kém kiểm soát huyết áp cũng như tổn thương cơ quan đích.

Các nghiên cứu quan trọng ở trên, phần lớn được báo cáo trong năm 2015, đã giúp chúng ta hiểu thêm về tần suất gặp và tầm quan trọng lâm sàng của tăng huyết áp kháng trị. Kết quả từ các nghiên cứu cũng giúp chúng ta hiểu biết rõ hơn về cơ chế bệnh sinh và các tiếp cận tối ưu hơn nhằm kiểm soát tình trạng tăng huyết áp kháng trị. Rõ ràng là, việc kiểm soát huyết áp không phải lúc nào cũng dễ dàng ở một bộ phận không nhỏ bệnh nhân tăng huyết áp trong thực hành và có liên quan đến các hậu quả lâm sàng. Tiếp cận đa phương diện bao gồm từ việc thay đổi lối sống, thói quen sinh hoạt đến chế độ điều trị bằng thuốc cũng như những tiếp cận mới nhất là rất cần thiết nhằm kiểm soát tốt huyết áp và giảm bệnh tật, tử vong ở những bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Oparil, S. & Schmieder, R. E.** New approaches in the treatment of hypertension. *Circ. Res.* 11 6,1074-1095 (2015).
2. **Sim, J. J. et al.** Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int.* 88, 622-632 (2015).
3. **Krum, H. et al.** Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 373, 1275-1281 (2009).
4. **Symplcity HTN-2 Investigators.** Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplcity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 376, 1903-1909 (2010).
5. **Bhatt, D. L. et al.** A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N. Engl. J. Med.* 370, 1393-1401 (2014).
6. **Bohm, M. et al.** Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension* 65, 766-774 (2015).
7. **Williams, B. et al.** Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 386, 2059-2068 (2015).
8. **Beaussier, H. et al.** True antihypertensive efficacy of sequential nephron blockade in patients with resistant hypertension and confirmed medication adherence. *J. Hypertens.* 33, 2526-2533 (2015).
9. **Lilach, O.L. and Stephen C.T.** Hypertension in 2015: Resistant hypertension: impact and evolving treatment option. *Nature Reviews Nephrology.* 12,70 - 72n (2016)