

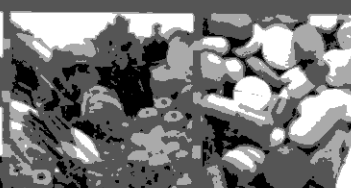
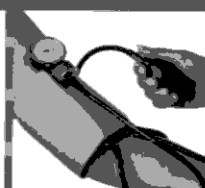
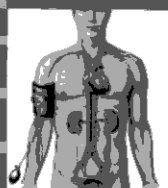
616.1

T116H

PGS.TS.BS. NGUYỄN QUANG TUẤN

TĂNG HUYẾT ÁP

TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG



DVL.013642



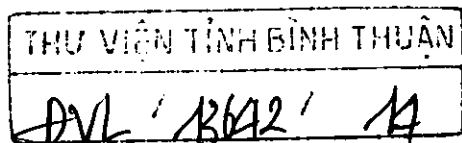
NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

116H

PGS.TS.BS. NGUYỄN QUANG TUẤN

TĂNG HUYẾT ÁP TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG

(Tái bản lần thứ ba có bổ sung và sửa chữa)



**NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2014**

LỜI CẢM ƠN

Cuốn sách này ra mắt bạn đọc cho tôi có dịp được bày tỏ lòng kính trọng và tri ân sâu sắc đến GS.TS. Phạm Gia Khải, nguyên Viện trưởng Viện Tim mạch Quốc gia Việt Nam, Chủ tịch Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam, nguyên Chủ tịch Hội Tim mạch ASEAN; GS.TS. Nguyễn Lâm Việt, Viện trưởng Viện Tim mạch Quốc gia Việt Nam, Chủ nhiệm Bộ môn Tim mạch - Trường Đại học Y Hà Nội, Phó Chủ tịch Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam, Giám đốc Ban Quản lý dự án/hoạt động Phòng, chống bệnh tăng huyết áp thuộc Chương trình mục tiêu Quốc gia Y tế giai đoạn 2012-2015, những người thầy đã dành nhiều thời gian và tâm huyết trực tiếp giúp đỡ tôi thực hiện và hoàn thành cuốn sách này.

Tôi cũng xin chân thành cảm ơn tất cả các bệnh nhân đã tin tưởng, giao phó tính mạng cho tôi điều trị. Những trải nghiệm có được trong quá trình điều trị người bệnh không chỉ là nguồn động viên mà còn là những trở trở thúc giục tôi luôn phải cố gắng nhiều hơn nữa trong học tập, làm việc và nghiên cứu khoa học. Đây cũng chính là động lực để tôi hoàn thành cuốn sách này.

Một lần nữa tôi xin trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, tháng 08 năm 2012
PGS.TS.BS. Nguyễn Quang Tuấn

LỜI GIỚI THIỆU

Tăng huyết áp là một bệnh lý đang có khuynh hướng tăng lên rõ rệt trong cộng đồng. Theo điều tra gần đây nhất của Viện Tim mạch Quốc gia Việt Nam tại 8 tỉnh và thành phố của nước ta thì tỷ lệ tăng huyết áp của những người từ 25 tuổi trở lên đã là 25,1%, nghĩa là cứ 4 người lớn có 1 người bị tăng huyết áp.

Tăng huyết áp cũng là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất trong các yếu tố nguy cơ về tim mạch vì tính phổ biến của nó trong cộng đồng và nhất là vì nó có thể gây nên rất nhiều biến chứng nguy hiểm ở tim, thận, mắt, não, vv... Tuy nhiên, trong thực tế lâm sàng, nhiều người bị tăng huyết áp thực sự vẫn không được chẩn đoán kịp thời do họ không thấy có triệu chứng cơ năng gì đặc biệt nên vẫn tưởng là mình bình thường. Một số bệnh nhân thì tuy đã được chẩn đoán là tăng huyết áp nhưng vẫn không đi điều trị ngay, hoặc là điều trị không liên tục, hoặc là có điều trị rồi nhưng vẫn chưa đạt được mức huyết áp mục tiêu.

Vì vậy, để công cuộc phòng chống tăng huyết áp thu được những hiệu quả thực sự, thì phía người bệnh rất cần được nâng cao sự nhận thức cũng như những hiểu biết cơ bản về bệnh lý này để có thể phối hợp với các thầy thuốc trong việc điều chỉnh lối sống cũng như tuân thủ các phác đồ điều trị mà các thầy thuốc đã hướng dẫn. Phía các thầy thuốc lại rất cần phải có được những kiến thức cập nhật nhất, việc hỏi bệnh và khám xét cần tỉ mỉ, toàn diện; những tư vấn và phác đồ điều trị phải cụ thể, tối ưu nhất cho người bệnh để họ có thể hiểu và tuân thủ đúng theo những hướng dẫn này.

Từ thực tế lâm sàng, chúng tôi thấy đa số người bệnh luôn có nguyện vọng được thầy thuốc giải thích, tư vấn thêm cho họ về

nguyên nhân gây bệnh, các biến chứng có thể gặp, cách thức cụ thể để điều chỉnh lối sống, cách sử dụng thuốc hạ áp và tác dụng phụ có thể gặp của thuốc, vv... Đây là những nguyện vọng rất hợp lý và chính đáng của người bệnh, nhưng rất tiếc là nhiều khi vì công việc quá bận nên các thầy thuốc thường không có đủ thời gian để tư vấn và trả lời đầy đủ cho những câu hỏi của người bệnh.

Chính vì hiểu rõ được thực tế này nên PGS. TS. Nguyễn Quang Tuấn, Giảng viên chính Bộ môn Tim mạch của Trường Đại học Y Hà Nội đã rất tâm huyết biên soạn cuốn sách **“Tăng huyết áp trong thực hành lâm sàng”**. Đây là một tài liệu vừa đúc kết được nhiều kinh nghiệm trong thực tế lâm sàng, vừa cập nhật những kiến thức mới nhất trong lĩnh vực phòng chống bệnh tăng huyết áp.

Với những nội dung rất đa dạng và phong phú trong lĩnh vực tăng huyết áp nhưng, tác giả đã khéo sắp xếp trong 115 các vấn đề phổ biến nhất có liên quan đến bệnh lý này. Với cách hành văn rõ ràng, sáng sủa, với những nội dung rất cần thiết và có tính chất cập nhật nên cuốn sách đã thu hút người đọc trong những vấn đề gần gũi nhất với thực tiễn lâm sàng.

Hy vọng rằng cuốn sách này sẽ không những cung cấp những thông tin và sự tư vấn cần thiết nhất cho những bệnh nhân bị tăng huyết áp mà còn là một tài liệu tham khảo hữu ích cho các thầy thuốc và các em sinh viên y khoa, để có thể góp phần chung tay trong việc phòng chống một cách hữu hiệu nhất căn bệnh phổ biến và có khá nhiều biến chứng nguy hiểm này.

Xin vui mừng được giới thiệu cuốn sách với bạn đọc xa gần.

GS. TS. Nguyễn Lâm Việt

**Nguyên Viện trưởng Viện Tim mạch Quốc gia Việt Nam
Phó Chủ tịch Hội Tim mạch Việt Nam**

VỀ TÁC GIẢ



PGS.TS.BS. Nguyễn Quang Tuấn sinh ra và lớn lên tại Hà Nội, hiện là giảng viên chính Bộ môn Tim mạch Trường Đại học Y Hà Nội, Giám đốc Viện Tim Hà Nội. Tổng thư ký Hội Tim mạch học can thiệp Việt Nam; Chủ tịch Hội Tim mạch Hà Nội; Ủy viên Ban Quản lý dự án/hoạt động Phòng, chống bệnh tăng huyết áp thuộc Chương trình mục tiêu Quốc gia Y tế giai đoạn 2012-2015; Thành viên Trường môn Tim mạch học Đông Nam Á (FSACC); Thành viên Ban cố vấn Hội Tim mạch học can thiệp Châu Á - Thái Bình Dương (FAPSIC); Thành viên Hội Tim mạch học can thiệp Hoa Kỳ (FSCAI); Thành viên Trường môn Tim mạch học Hoa Kỳ (FACC).

Sau khi tốt nghiệp Đại học Y Hà Nội năm 1994, tiếp tục học bác sĩ nội trú chuyên ngành Tim mạch. Từ năm 1996 - 1997, đi tu nghiệp về Tim mạch can thiệp tại Pháp và là một trong những bác sĩ Việt Nam đầu tiên được đào tạo bài bản nhất về lĩnh vực này. Năm 2005, bảo vệ thành công luận án Tiến sĩ Y khoa tại Đại học Y Hà Nội và năm 2009 được phong hàm Phó giáo sư.

PGS.TS.BS. Nguyễn Quang Tuấn đã tham gia biên soạn, xuất bản nhiều sách và có nhiều nghiên cứu trong lĩnh vực chuyên ngành tim mạch.

Với mong muốn giúp đỡ những trẻ em nghèo bị tim bẩm sinh có điều kiện được chữa trị, PGS.TS.BS. Nguyễn Quang Tuấn sẽ dành tất cả số tiền có được từ cuốn sách này gửi tặng quỹ “Vì một trái tim khỏe” của Bệnh viện Tim Hà Nội. Rất mong cuốn sách được nhiều bạn đọc và người bệnh đón nhận.

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN	3
LỜI GIỚI THIỆU	5
VỀ TÁC GIẢ	7
LỜI NÓI ĐẦU	15
PHẦN I. TỔNG QUAN VỀ TĂNG HUYẾT ÁP	17
Chương 1. ĐẠI CƯƠNG VỀ TĂNG HUYẾT ÁP	18
1 Định nghĩa tăng huyết áp	19
2 Phân loại tăng huyết áp theo mức độ	21
3 Phân loại tăng huyết áp theo nguyên nhân	29
4 Phân loại theo tuổi	35
Chương 2. TỶ LỆ MẮC TĂNG HUYẾT ÁP	38
5 Tỷ lệ mắc tăng huyết áp ở Việt Nam	39
6 Tỷ lệ mắc tăng huyết áp tại các nước trong khu vực và trên thế giới	41
Chương 3. SỰ LIÊN QUAN GIỮA TRỊ SỐ HUYẾT ÁP VÀ NGUY CƠ TIM MẠCH	46
7 Cách đo huyết áp nào có liên quan gần với nguy cơ nhất	47
8 Huyết áp hiệu dụng có dự đoán nguy cơ tốt hơn huyết áp tâm thu không	49
9 Tăng huyết áp tâm trương hay tâm thu có giá trị tiên đoán biến chứng tim mạch mạnh hơn	51
10 Huyết áp tâm trương thấp có gây hại không	52
11 Vai trò của huyết áp trung bình	54
12 Huyết áp trung tâm so với huyết áp ngoại biên	55
Chương 4. BIẾN CHỨNG VÀ LỢI ÍCH CỦA VIỆC ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP	56
13 Bệnh động mạch vành	57
14 Suy tim	61

15	Bệnh mạch máu não	63
16	Bệnh thận mạn tính	66
17	Bệnh mạch máu ngoại biên	70
18	Lợi ích của điều trị tăng huyết áp	71
Chương 5. NHẬN THỨC VÀ KIỂM SOÁT TĂNG HUYẾT ÁP		72
19	Nhận thức về tăng huyết áp	73
20	Kiểm soát huyết áp	74
21	Các yếu tố liên quan đến việc kiểm soát huyết áp kém	76
PHẦN II. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ SINH LÝ BỆNH CỦA TĂNG HUYẾT ÁP		79
Chương 1. PHÂN LOẠI TĂNG HUYẾT ÁP NGUYÊN PHÁT		80
22	Định nghĩa tăng huyết áp nguyên phát	81
23	Phân loại tăng huyết áp nguyên phát	82
Chương 2. CÁC YẾU TỐ CƠ BẢN ĐIỀU HÒA TUẦN HOÀN		84
24	Cung lượng tim và sự điều hòa dòng máu tổ chức	85
25	Các nguyên lý cơ bản của việc điều hòa huyết áp	92
26	Điều hòa ngược thận-thể dịch là cơ chế ưu thế trong điều hòa huyết áp lâu dài	96
Chương 3. CÁC CƠ CHẾ TĂNG HUYẾT ÁP DO THẬN		99
27	Tăng huyết áp gây ra bởi tăng toàn bộ sức cản tiền cầu thận	100
28	Tăng huyết áp do tăng đơn thuần sức cản tiền cầu thận	105
29	Tăng huyết áp do giảm hệ số lọc của mao mạch cầu thận	107
30	Giảm số lượng các đơn vị thận làm tăng sự nhạy cảm với muối của huyết áp	108
31	Tăng huyết áp do tăng tái hấp thu natri ở ống thận	111
Chương 4. TĂNG HUYẾT ÁP NHẠY CẢM VÀ KHÔNG NHẠY CẢM VỚI MUỐI		123
32	Khái niệm huyết áp nhạy cảm với muối	124
33	Giảm số lượng các đơn vị thận chức năng gây tăng huyết áp nhạy cảm muối	126

34	Giảm phản ứng của hệ renin-angiotensin gây tăng huyết áp nhạy cảm muối	127
35	Tăng huyết áp nhạy cảm với muối có thể làm tăng tổn thương các cơ quan đích	129
Chương 5. CÁC CƠ CHẾ THẦN KINH THỂ DỊCH CỦA TĂNG HUYẾT ÁP		131
36	Hệ thống thần kinh giao cảm	132
37	Hệ thống Renin-angiotensin	137
38	Aldosterone	143
39	Hệ thống nội mạc	146
40	Nitric oxide	151
41	Stress oxy hóa	154
43	Eicosanoids	158
44	Peptid lợi niệu nhĩ	162
Chương 6. CÁC NGUYÊN NHÂN GÂY TĂNG HUYẾT ÁP THỨ PHÁT		164
45	Tăng huyết áp do bệnh mạch thận	165
46	Tăng huyết áp do vò thượng thận	170
47	U tủy thượng thận	176
48	Tiền sản giật	179
Chương 7. CÁC NGUYÊN NHÂN DI TRUYỀN CỦA TĂNG HUYẾT ÁP		182
49	Sự biến đổi gen và tăng huyết áp nguyên phát ở người	183
50	Bất thường đơn gen gây tăng huyết áp	186
Chương 8. SINH LÝ BỆNH CỦA TĂNG HUYẾT ÁP TIỀN PHÁT		191
51	Béo phì là nguyên nhân chủ yếu của tăng huyết áp nguyên phát	192
52	Vai trò của hội chứng chuyển hóa, đề kháng insulin trong tăng huyết áp nguyên phát	199
53	Ăn mặn	206

PHẦN III. CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP	213
Chương 1. THĂM KHÁM BỆNH NHÂN TĂNG HUYẾT ÁP	214
54 Đo huyết áp tại phòng khám	215
55 Đo huyết áp lưu động (holter huyết áp)	217
56 Theo dõi huyết áp tại nhà	218
57 Khai thác tiền sử và thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng	220
Chương 2. CHẨN ĐOÁN TĂNG HUYẾT ÁP THỨ PHÁT	225
58 Phân loại tăng huyết áp thứ phát	226
59 Hẹp động mạch thận	227
60 Ngừng thở khi ngủ	232
61 Tăng Aldosterone nguyên phát	233
62 Hội chứng Cushing	234
63 U tủy thượng thận	235
Chương 3. ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP NGUYÊN PHÁT	238
64 Tổng quan về điều trị tăng huyết áp	239
65 Bằng chứng về lợi ích của điều trị tăng huyết áp bằng thuốc	243
66 Các yếu tố ảnh hưởng tiên lượng	257
67 Khi nào nên bắt đầu điều trị thuốc?	259
68 Mục tiêu điều trị tăng huyết áp	268
69 Vai trò của thay đổi lối sống	273
70 Điều trị tăng huyết áp bằng thuốc	279
71 Cắt dây thần kinh thận bằng năng lượng có tần số radio qua ống thông	294
72 Nguy cơ mắc đái tháo đường do thuốc hạ áp	297
73 Nguy cơ ung thư do thuốc hạ áp	300
Chương 4. ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP Ở CÁC ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT	301
74 Đái tháo đường	302
75 Tăng huyết áp và hội chứng chuyển hóa	308
76 Tăng huyết áp và bệnh mạch máu não	310
77 Bệnh động mạch vành	313
78 Suy tim	315

79	Rung nhĩ	318
80	Bệnh thận không do sỏi thận đường	319
81	Người lớn tuổi	322
82	Tăng huyết áp ở phụ nữ	324
83	Tăng huyết áp ở trẻ em và người trẻ	343
84	Tăng huyết áp kháng trị	363
85	Con tăng huyết áp: tăng huyết áp cấp cứu và tăng huyết áp khẩn cấp	366
Chương 5. ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN TĂNG HUYẾT ÁP TRONG CÁC TÌNH TRẠNG ĐẶC BIỆT		378
86	Phi đại thất trái	379
87	Bệnh động mạch ngoại biên	381
88	Tăng huyết áp sau ghép tạng đặc	383
89	Người da đen	385
90	Tăng huyết áp và rối loạn chức năng cương dương	387
91	Chức năng nhận thức và mất trí nhớ	394
92	Tắc nghẽn đường tiểu	395
93	Ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn đường thở	396
94	Tăng huyết áp ở bệnh nhân phẫu thuật	398
95	Tăng huyết áp và các thủ thuật liên quan đến răng	399
96	Tăng huyết áp và bệnh về mắt	400
97	Hạ huyết áp tư thế đứng	401
Chương 6. ĐIỀU TRỊ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ ĐI KÈM		402
98	Điều trị rối loạn lipid máu	403
99	Điều trị thuốc ức chế kết tập tiểu cầu	405
100	Kiểm soát đường máu	407
Chương 7. THUỐC VÀ CÁC CHẤT CÓ ẢNH HƯỞNG ĐẾN HUYẾT ÁP		408
101	Các chất và thuốc có ảnh hưởng đến huyết áp	409
102	Rượu	412
103	Thuốc chống viêm, giảm đau không steroid	413
Chương 8. CÁC TRỞ NGẠI KHI ỨNG DỤNG KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀO THỰC HÀNH LÂM SÀNG		414
104	Các “vấn đề” về thử nghiệm lâm sàng	415

105	Những nguyên nhân làm hiệu quả điều trị giảm đi so với thực tế	417
106	Những nguyên nhân làm hiệu quả điều trị tăng lên so với thực tế	420
107	Giải pháp cho “vấn đề” với các thử nghiệm lâm sàng	423
108	Các “vấn đề” của phân tích gộp hoặc bài tổng quan	425
109	Các “vấn đề” của khuyến cáo	426
Chương 9. CÁC YẾU TỐ GIÚP CẢI THIẾN VIỆC KIỂM SOÁT HUYẾT ÁP		427
110	Các yếu tố giúp bệnh nhân gắn kết với chế độ điều trị	428
111	Vai trò của bác sĩ điều trị	429
112	Tính trị trệ trên lâm sàng	430
113	Vai trò của các nhân viên y tế khác	433
114	Các yếu tố của người bệnh	434
115	Rào cản về kinh tế	437
THAY CHO LỜI KẾT		438
TÀI LIỆU THAM KHẢO		43840
PHỤ LỤC		458
Phụ lục 1. Danh mục một số loại thực phẩm có hàm lượng muối natri cao		458
Phụ lục 2. Hàm lượng cholesterol trong 100g thực phẩm		459
Phụ lục 3. Các thuốc hạ huyết áp sử dụng đường uống		460
Phụ lục 4. Các thuốc kết hợp trong tăng huyết áp		462
Phụ lục 5. Chỉ định và chống chỉ định sử dụng một số nhóm thuốc chủ yếu		464
Phụ lục 6. Tương tác thuốc điều trị tăng huyết áp		467
Phụ lục 7. Các thuốc điều trị tăng huyết áp ở trẻ em		469
Phụ lục 8. Giá của các thuốc điều trị tăng huyết áp		471
Phụ lục 9. Giá của các thuốc hạ huyết áp kết hợp		474

LỜI NÓI ĐẦU

Hơn một tỷ người trên thế giới bị tăng huyết áp và con số này đang tiếp tục tăng lên. Tăng huyết áp được mệnh danh là **“Kẻ giết người thầm lặng”** với nhiều cái nhất:

1. Bệnh mạn tính phổ biến nhất ở nước ta cũng như các nước khác trên thế giới.
2. Nguyên nhân hàng đầu thường gặp ở các phòng khám nội khoa và tim mạch.
3. Thuốc điều trị bệnh tăng huyết áp được kê nhiều nhất.
4. Yếu tố nguy cơ chính của bệnh tim thiếu máu cục bộ và đột quỵ - là nguyên nhân hàng đầu và thứ hai gây tử vong tại nước ta theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2002.
5. Yếu tố nguy cơ số một gây tử vong trên toàn thế giới.

Mối tương quan thuận trực tiếp giữa huyết áp và nguy cơ mắc bệnh tim mạch, đều được quan sát thấy ở cả nam và nữ đủ mọi lứa tuổi, chủng tộc, các nhóm dân cư và các quốc gia, bên cạnh các yếu tố nguy cơ khác của bệnh tim mạch. Các nghiên cứu quan sát cho thấy, tử vong do bệnh tim mạch gia tăng và tương quan tuyến tính, khi huyết áp tăng trên 115 mmHg đối với huyết áp tâm thu và 75 mmHg đối với huyết áp tâm trương. Với mỗi mức huyết áp tâm thu tăng thêm 20 mmHg hoặc 10 mmHg đối với huyết áp tâm trương, tỷ lệ tử vong do thiếu máu cục bộ cơ tim và đột quỵ tăng lên gấp đôi ở tất cả các nhóm tuổi từ 40 tới 89. Các nghiên cứu cũng cho thấy, huyết áp cao hơn mức tối ưu là yếu tố nguy cơ gây tử vong hàng đầu trên thế giới và xấp xỉ 7,1 triệu ca tử vong mỗi năm được cho là do tăng huyết áp không được kiểm soát.

Mặc dù chúng ta đã đạt được nhiều tiến bộ trong hiểu biết về sinh lý bệnh của tăng huyết áp, cũng như có nhiều loại thuốc có thể hạ áp hiệu quả với phần lớn các trường hợp, tăng huyết áp vẫn tiếp tục là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất của bệnh tim mạch, nhưng may mắn là có thể thay đổi được. Về mặt thực hành, các bác sĩ chuyên khoa tim mạch và đặc biệt là các bác sĩ đa khoa có vai trò thiết yếu trong việc phát hiện và điều trị tăng huyết áp một cách thích hợp. Căn cứ vào tình hình dân số của nước ta hiện nay cũng như tỷ lệ mắc bệnh tăng huyết áp và tuổi thọ đang tăng lên, vai trò của họ thậm chí còn quan trọng hơn thế.

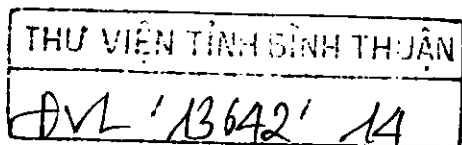
Trong cuốn sách này, chúng tôi sẽ trình bày tổng quan về tăng huyết áp, các cách phân loại, cùng với tần suất và các biến chứng thường gặp của chúng. Chúng tôi cũng sẽ thảo luận về cơ chế bệnh sinh và sinh lý bệnh của tăng huyết áp. Phần cuối cùng, sẽ đi sâu vào chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp, nhất là chiến lược điều trị cho các đối tượng đặc biệt và bệnh nhân tăng huyết áp trong các tình trạng đặc biệt.

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn những ý kiến đóng góp quý báu cho lần tái bản này, rất mong nhận được nhiều ý kiến đóng góp và chỉ dẫn cho lần tái bản sau.

Tác giả

PHẦN I

**TỔNG QUAN
VỀ TĂNG HUYẾT ÁP**



Chương 1

ĐẠI CƯƠNG VỀ TĂNG HUYẾT ÁP

- 1. Định nghĩa tăng huyết áp**
- 2. Phân loại tăng huyết áp theo mức độ**
- 3. Phân loại tăng huyết áp theo nguyên nhân**
- 4. Phân loại theo tuổi**

1

Định nghĩa tăng huyết áp

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), chẩn đoán tăng huyết áp khi trị số trung bình qua ít nhất hai lần đo của huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg và/hoặc trị số trung bình của huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg, trong ít nhất hai lần thăm khám liên tiếp. Dựa trên những định nghĩa này, có đến 25,1% người Việt Nam từ 25 tuổi trở lên bị tăng huyết áp (2008).

Gần đây hơn, khuyến cáo của Hội Tăng huyết áp Anh quốc (NICE 2011) cho rằng, nếu huyết áp đo tại phòng khám $\geq 140/90$ mmHg thì cần đo huyết áp lưu động để khẳng định chẩn đoán.

Khi sử dụng huyết áp lưu động để khẳng định chẩn đoán tăng huyết áp, đảm bảo có ít nhất 2 lần đo/giờ trong những giờ làm việc thông thường của người đó (ví dụ từ 8 giờ đến 22 giờ). Sử dụng giá trị trung bình của ít nhất 14 lần đo trong những giờ làm việc thông thường của người đó ($\geq 135/85$ mmHg) để khẳng định chẩn đoán. Nếu bệnh nhân không dung nạp được với đo huyết áp lưu động, có thể sử dụng đo huyết áp tại nhà để khẳng định chẩn đoán.

Khi sử dụng đo huyết áp tại nhà để khẳng định chẩn đoán, cần đảm bảo cả 3 điều sau:

1. Mỗi lần đo huyết áp cần đo hai lần liên tiếp, cách nhau 1 phút ở tư thế ngồi.
2. Cần đo huyết áp 2 lần mỗi ngày, tốt nhất là một lần vào buổi sáng và một lần vào buổi tối.

3. Cần đo huyết áp liên tục ít nhất 4 ngày, lý tưởng là 7 ngày.

Loại bỏ ngày đầu tiên và sử dụng giá trị trung bình của các lần đo còn lại ($\geq 135/85$ mmHg) để khẳng định chẩn đoán.

Khi bệnh nhân có tăng huyết áp nặng, thì xem xét sử dụng thuốc hạ áp ngay mà không cần kết quả đo huyết áp lưu động hay theo dõi huyết áp tại nhà.

Trong khi chờ đợi để khẳng định chẩn đoán tăng huyết áp, cần tiến hành các thăm dò để phát hiện tổn thương cơ quan đích (như phì đại thất trái, bệnh thận mạn tính và bệnh đáy mắt do tăng huyết áp) và đánh giá nguy cơ tim mạch.

Người có huyết áp bình thường, cần đo lại huyết áp sau mỗi 2 năm và người tiền tăng huyết áp nên thực hiện thay đổi lối sống và kiểm tra lại huyết áp sau 1 năm.

2

Phân loại tăng huyết áp theo mức độ

Có nhiều cách phân loại rất hữu ích cho chẩn đoán và điều trị. Tuy nhiên, hai cách phân loại chính là dựa vào mức độ tăng huyết áp (trị số huyết áp) và dựa vào nguyên nhân (tăng huyết áp nguyên phát hay thứ phát). Một yếu tố thứ ba quan trọng là tuổi: sinh lý bệnh tăng huyết áp ở người trẻ và người lớn tuổi rất khác nhau.

Trước đây, tăng huyết áp được phân loại là “lành tính” hoặc “ác tính”. Trong khi tăng huyết áp ác tính cũng có tiên lượng như các bệnh ác tính khác (nếu không được điều trị), thì thuật ngữ ‘lành tính’ dùng để ám chỉ dạng tăng huyết áp ít nặng hơn, tỏ ra không chính xác và không còn được sử dụng nữa. Tăng huyết áp ác tính hiện nay cơ bản không phổ biến và khá ngạc nhiên khi nó không có trong phân loại tăng huyết áp của JNC-7, phân loại được sử dụng phổ biến ở Hoa Kỳ cũng như một số nước khác trên thế giới. Tuy nhiên, tăng huyết áp ác tính vẫn xảy ra và cũng rất quan trọng, đòi hỏi được điều trị khẩn cấp vì nó làm thay đổi đáng kể diễn biến tự nhiên của bệnh.

Trong đa số trường hợp, bệnh nhân tăng huyết áp thường tăng cả huyết áp tâm thu và tâm trương, nhưng cũng có một số trường hợp, chỉ một trong hai trị số đó tăng. Phổ biến là tăng huyết áp tâm thu đơn độc ở người lớn tuổi, đây là dạng tăng huyết áp có cơ chế sinh lý bệnh khác với các dạng tăng huyết áp khác, sẽ được mô tả dưới đây. Tăng huyết áp tâm thu đơn độc cũng có thể xảy ra ở

người lớn trẻ tuổi, nhưng có cơ chế khác hẳn. Tăng huyết áp tâm trương đơn độc cũng có thể xảy ra. Theo phương pháp phân loại tăng huyết áp truyền thống, chúng ta dựa vào trị số huyết áp đo được ở phòng khám hay trong bệnh viện, nhưng với việc sử dụng phổ biến các dụng cụ đo huyết áp tại nhà, người ta thấy có sự khác biệt đáng kể về trị số huyết áp đo được tại bệnh viện so với mức huyết áp đo tại nhà hàng ngày. Thông thường thì khi đo huyết áp trong bệnh viện, trị số huyết áp sẽ cao hơn và được gọi là “hội chứng áo choàng trắng”.

Các khuyến cáo hiện hành đều thống nhất đưa ra định nghĩa tăng huyết áp khi huyết áp $\geq 140/90$ mmHg đối với người lớn (≥ 18 tuổi). Phân loại này dựa trên trị số trung bình của 2 hoặc 3 lần đo huyết áp ở tư thế ngồi, với dụng cụ đo chuẩn, ở ít nhất 2 lần khám khác nhau. Các khuyến cáo khác nhau đưa ra cách phân độ khác nhau (bảng 1, 2, 3). Nhìn chung, huyết áp bình thường là < 120 và < 80 mmHg. Khoảng huyết áp ở giữa từ 120-139, và 80-89 mmHg được định nghĩa là tiền tăng huyết áp, là nhóm có yếu tố nguy cơ trung bình và có thể tiến triển thành tăng huyết áp thực sự.

Bảng 1. Phân loại huyết áp ở người ≥ 18 tuổi (WHO - 2003)

Phân độ	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)
HA tối ưu	< 120	< 80
HA bình thường	< 130	< 85
HA bình thường cao	130-139	85-89
Độ 1: Tăng HA (nhẹ)	140 - 159	90 - 99
Độ 2: Tăng HA (vừa)	160 - 179	100 - 109
Độ 3: Tăng HA (nặng)	≥ 180	≥ 110
THA tâm thu đơn độc	≥ 140	< 90

Bảng 2. Phân loại huyết áp ở người ≥ 18 tuổi theo JNC 7-2003

Phân độ	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)
HA bình thường	< 120	< 80
Tiền tăng HA	130-139	85-89
Tăng HA độ 1	140 - 159	90 - 99
Tăng HA độ 2	≥ 160	≥ 100

Bảng 3. Phân loại huyết áp ở người ≥ 18 tuổi theo ESH/ESC 2007

Phân độ	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)
HA tối ưu	< 120 và	< 80
HA bình thường	< 130 và/hoặc	< 85
HA bình thường cao	130-139 và/hoặc	85-89
Độ 1:	140 - 159 và/hoặc	90 - 99
Độ 2:	160 - 179 và/hoặc	100 - 109
Độ 3:	≥ 180 và/hoặc	≥ 110
THA tâm thu đơn độc	≥ 140 và	< 90

Những điểm mới trong phân độ tăng huyết áp (ESH/ESC - 2007) là dùng độ 1, 2, 3 thay cho dùng từ “nhẹ, vừa và nặng” của phân loại ESC 2003 và WHO/ISH 1999 để tránh nhầm lẫn với tình trạng thực của bệnh nhân. Khi một trong hai trị số của huyết áp (tâm thu hoặc tâm trương) rơi vào độ nào, thì lấy độ có trị số cao hơn (có khái niệm “và/hoặc”). Tăng huyết áp tâm thu đơn độc cũng được chia theo các độ 1,2,3.

Tiền tăng huyết áp

Người ta ước tính có khoảng 15% số ca tử vong do bệnh mạch vành liên quan đến huyết áp, xảy ra ở những đối tượng có mức huyết áp ở khoảng này. Sự sửa đổi chính của JNC-7 về tiền tăng huyết áp đã dựa trên các kết quả được công bố từ nghiên cứu Framingham Heart Study. Lần đầu, nghiên cứu chỉ ra rằng những người có mức huyết áp bình thường cao hay tiền tăng huyết áp, rõ

ràng có nhiều nguy cơ mắc bệnh tim mạch và đột quỵ hơn những người có mức huyết áp thấp hơn. Nhóm này cũng có thể tiến triển thành tăng huyết áp thực sự ($\geq 140/90$ mmHg). Lần công bố thứ 2 cho rằng, nguy cơ suốt đời của tăng huyết áp có thể lên tới 90%. Tuy nhiên, điều này phần nào có thể chưa chính xác, bởi vì tiêu chuẩn cho tăng huyết áp là $\geq 140/90$ hoặc đang điều trị tăng huyết áp. Mặc dù huyết áp ≥ 140 ở người lớn tuổi sẽ dự đoán tăng nguy cơ, nhưng chưa có nghiên cứu nào cho thấy điều trị huyết áp tâm thu với mức 140 đến 160 mmHg ở những người > 65 tuổi sẽ mang lại lợi ích. Với tiêu chuẩn huyết áp > 160 mmHg hoặc đang điều trị, nguy cơ suốt đời là gần 70% cho cả nam và nữ.

Số lượng người tiền tăng huyết áp rất lớn. Một phân tích của NHANES (National Health and Nutritional Examination Surveys) cho thấy 39% người ở độ tuổi trên 20 có huyết áp bình thường, 31% là tiền tăng huyết áp và 29% tăng huyết áp thực sự. Khuyến cáo điều trị tiền tăng huyết áp là thay đổi lối sống, nhưng một nghiên cứu gần đây cho thấy, sau 2 năm điều trị bằng thuốc, sẽ giúp trì hoãn tiến triển thành tăng huyết áp thực sự sau khi ngừng điều trị.

Tăng huyết áp ác tính

Được chẩn đoán không chỉ dựa vào trị số huyết áp mà còn dựa vào biểu hiện của các tổn thương cơ quan đích, đặc biệt là xuất huyết võng mạc và phù gai thị. Nó có thể là hậu quả của tăng huyết áp nguyên phát hay thứ phát. Thay đổi sinh lý bệnh quan trọng là sự xuất hiện hoại tử dạng tơ huyết ở thành động mạch, điều này có thể giải thích các biểu hiện như bệnh não do tăng huyết áp và suy giảm chức năng thận. Điều quan trọng là nếu không điều trị, tỷ lệ sống sót sau 5 năm chỉ còn 1%. Điều trị tăng huyết áp ác tính cải thiện rõ rệt tỷ lệ sống còn, và những công bố đầu tiên về lợi ích của

thuốc điều trị tăng huyết áp, cũng dựa vào những bệnh nhân tăng huyết áp ác tính.

Tăng huyết áp tâm thu đơn độc

Ở người lớn tuổi, huyết áp tâm thu có xu hướng tăng và huyết áp tâm trương có xu hướng giảm. Khi trị số của huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg và huyết áp tâm trương < 90 mmHg, được gọi là tăng huyết áp tâm thu đơn độc. Độ chênh áp (tâm thu - tâm trương) và trị số huyết áp tâm thu dự báo nguy cơ và quyết định thái độ điều trị.

Tăng huyết áp tâm thu đơn độc ở trẻ em và người trẻ tuổi

Thường gặp ở nam vận động viên. Sự phối hợp của phát triển nhanh chóng về chiều cao và đàn hồi rất nhiều của mạch máu làm tăng sự khuếch đại bình thường của sóng áp lực giữa động mạch chủ và động mạch cánh tay, tạo nên huyết áp tâm thu rất cao, nhưng huyết áp tâm trương và huyết áp trung bình lại bình thường. Huyết áp động mạch chủ, dù vậy cũng bình thường. Chẩn đoán xác định hiện tượng này có thể dựa vào sự phân tích sóng mạch.

Tăng huyết áp tâm trương đơn độc

Thường gặp ở người trung niên. Tăng huyết áp tâm trương, thường được định nghĩa khi huyết áp tâm thu < 140 mmHg và huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg. Mặc dù huyết áp tâm trương thường được cho là yếu tố tiên lượng tốt nhất về nguy cơ của bệnh nhân dưới 50 tuổi, nhưng một số nghiên cứu tiền cứu về tăng huyết áp tâm trương đơn độc cho thấy, tiên lượng có thể lành tính. Tuy nhiên, một phân tích dựa vào các số liệu từ Framingham Heart Study kết luận, tăng huyết áp tâm trương đơn

độc có thể tiến triển thành tăng huyết áp cả tâm thu và tâm trương. Vì thế, bất kỳ bệnh nhân nào ở trong tình trạng này cũng cần phải được theo dõi chặt chẽ.

Tăng huyết áp “áo choàng trắng” và hiệu ứng “áo choàng trắng”

Một số bệnh nhân có trị số huyết áp thường xuyên tăng tại bệnh viện hoặc phòng khám bác sĩ, trong khi huyết áp hàng ngày hoặc đo 24 giờ lại bình thường. Tình trạng này được gọi là “tăng huyết áp áo choàng trắng”. Còn có một thuật ngữ khác ít mang tính cơ chế hơn là “tăng huyết áp phòng khám hoặc bệnh viện đơn độc”. Tỷ lệ mắc tăng huyết áp áo choàng trắng là 10-30%, chiếm một tỷ lệ đáng kể trên những đối tượng tăng huyết áp. Tăng huyết áp áo choàng trắng tăng theo tuổi và tỷ lệ này < 10% với tăng huyết áp độ 2, độ 3 khi đo tại phòng khám. Tăng huyết áp áo choàng trắng có thể là khởi đầu của tăng huyết áp thực sự và có thể làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch, mặc dù không phải nghiên cứu nào cũng cho kết quả như vậy. Nghi ngờ tăng huyết áp áo choàng trắng khi huyết áp đo tại phòng khám tăng hoặc kháng trị, trong khi không có tổn thương cơ quan đích. Những người tăng huyết áp phòng khám đơn độc có nguy cơ tim mạch thấp hơn những người vừa tăng huyết áp phòng khám và tăng cả huyết áp 24 giờ.

Chẩn đoán tăng huyết áp phòng khám đơn độc, khi huyết áp đo tại phòng khám $\geq 140/90$ mmHg qua nhiều lần khám, trong khi đó huyết áp 24 giờ < 125/80 mmHg. Nên thăm khám phát hiện các yếu tố nguy cơ chuyển hoá và tổn thương cơ quan đích. Sử dụng thuốc khi có bằng chứng tổn thương cơ quan đích hoặc nguy cơ tim mạch cao. Thay đổi lối sống và theo dõi sát trị số huyết áp, nên được áp dụng cho tất cả bệnh nhân có tăng huyết áp phòng khám đơn độc chưa cần sử dụng thuốc.

Tăng huyết áp ẩn giấu (masked hypertension) hoặc tăng huyết áp lưu động đơn độc

Ít gặp hơn tăng huyết áp áo choàng trắng, nhưng khó phát hiện hơn. Đó là tình trạng trái ngược: huyết áp bình thường tại phòng khám ($< 140/90$ mmHg), nhưng đo thấy tăng huyết áp ở nơi khác, ví dụ tại nơi làm việc ($\geq 135/85$ mmHg) hay tại nhà (tăng huyết áp 24 giờ đơn độc). Những bệnh nhân này có tổn thương cơ quan đích nhiều hơn và nguy cơ cao hơn những người có huyết áp luôn luôn bình thường. Bệnh được phát hiện ở cả đối tượng chưa bao giờ được chẩn đoán hay điều trị tăng huyết áp, cũng như ở những bệnh nhân đang được điều trị. Ở cả 2 trường hợp này, tiên lượng liên quan mật thiết với trị số huyết áp ngoài bệnh viện hơn. Tăng huyết áp ẩn giấu được phát hiện bằng việc theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ và đo huyết áp tại nhà. Lối sống có thể liên quan tới hiện tượng này, chẳng hạn việc sử dụng rượu, thuốc lá, cà phê, hoạt động thể lực hằng ngày.

Tăng huyết áp giả tạo

Ở một số bệnh nhân lớn tuổi, các động mạch ngoại biên trở nên rất cứng và đôi khi bị canxi hóa, xơ vữa động mạch. Kết quả là băng quấn phải có áp lực cao hơn để ép lại, vì thế xuất hiện tăng huyết áp giả tạo. Rất khó phát hiện hiện tượng này trên lâm sàng, do đó bệnh nhân thường bị sử dụng quá liều thuốc hạ áp, và hậu quả là bị tụt huyết áp tư thế hoặc có các tác dụng phụ khác. Một kỹ thuật không xâm nhập được dùng để phát hiện bệnh là nghiệm pháp Osler (động mạch cánh tay hay động mạch quay vẫn bắt được, dù băng quấn đã được bơm căng trên cả huyết áp tâm thu, dấu hiệu Osler dương tính). Nhưng không may, nghiệm pháp Osler không phải là phương pháp sàng lọc đáng tin cậy, vì nó có thể dương tính ở 1/3 những bệnh nhân không có tăng huyết áp giả tạo. Người ta

cho rằng huyết áp đo được ở ngón tay có thể ít bị ảnh hưởng bởi sự gia tăng độ cứng của các động mạch lớn. Sử dụng tiêu chuẩn là sự khác nhau giữa huyết áp cánh tay và huyết áp ngón tay > 30 mmHg, ước tính có khoảng 2,5% bệnh nhân > 65 tuổi có thể có tăng huyết áp giả tạo. Khi nghi ngờ, nên tiến hành đo huyết áp trực tiếp qua đường động mạch quay để xác định.

Hạ huyết áp tư thế đứng

Được định nghĩa là giảm huyết áp tâm thu tối thiểu 20 mmHg hoặc huyết áp tâm trương 10 mmHg trong vòng 3 phút khi đo ở tư thế đứng. Một phương pháp thay thế để phát hiện giảm huyết áp tương tự là để đầu nghiêng 60 độ. Hạ huyết áp tư thế đứng có thể không có triệu chứng hoặc kèm theo chóng mặt, ngất, hoa mắt, nhìn mờ, rối loạn nhận thức. Nếu sự giảm huyết áp này là mạn tính, có thể do rối loạn thần kinh tự động đơn thuần, hoặc là biến chứng của bệnh đái tháo đường. Ảnh hưởng chủ yếu là không có khả năng kiểm soát mức huyết áp, đặc biệt là ở những bệnh nhân có hạ huyết áp tư thế đứng đi kèm với tăng huyết áp khi nằm. Ở những bệnh nhân này, có sự thay đổi huyết áp lớn và nhanh đến mức có thể gây ngất do tụt huyết áp khi đứng và có huyết áp rất cao khi nằm. Thông thường, nhịp tim không thay đổi. Tăng huyết áp khi nằm sẽ gây hậu quả nghiêm trọng cho những bệnh nhân này, như dày thất trái và đột quỵ.

3

Phân loại tăng huyết áp theo nguyên nhân

Một số bệnh nhân có các đặc điểm lâm sàng và bệnh sử chỉ điểm cho một nguyên nhân đặc biệt của tăng huyết áp, được gọi là tăng huyết áp thứ phát. Một vài loại tăng huyết áp thứ phát có cơ sở di truyền đã xác định, trong khi một số khác thì do các bệnh về tim mạch và tổn thương các cơ quan đích, liên quan tới hàng loạt các bệnh lý như đái tháo đường và bệnh thận. Bên cạnh đó, tăng huyết áp còn có thể do thuốc hoặc do cách thức điều trị một bệnh nào đó mà bệnh nhân sử dụng. Tuy nhiên, gần như toàn bộ các thể tăng huyết áp thứ phát đều đặc trưng bởi tổn thương chức năng thận hoặc thay đổi hoạt động của hệ thần kinh giao cảm hay hóc môn, do đó làm suy giảm khả năng bài tiết muối và nước của thận.

Khoảng 5% tăng huyết áp là có nguyên nhân, bao gồm: Bệnh thận mạn tính; Hẹp động mạch thận; Bệnh Cushing; Hẹp eo động mạch chủ; Tăng huyết áp do thuốc; Các nguyên nhân gây tắc nghẽn đường tiểu (Obstructive uropathy); U tủy thượng thận (Pheochromocytoma); Cường aldosterone nguyên phát và các nguyên nhân gây tăng tiết quá mức hóc môn vỏ thượng thận chuyển hóa muối, nước (mineralcorticoid); Ngừng thở khi ngủ; Bệnh tuyến giáp/cận giáp. Từ góc độ dịch tễ học, có hai nguyên nhân quan trọng nhất là bệnh thận mạn tính và hội chứng ngừng thở khi ngủ.

Mặc dù bệnh thận mạn tính hiển nhiên là nguyên nhân chủ yếu của tăng huyết áp, nhưng thường rất khó xác định là tăng huyết áp

hay bệnh thận, cái nào có trước? Bởi vì, chúng tạo thành vòng xoắn bệnh lý. Trong thực hành lâm sàng, sự phân biệt này thường không thành vấn đề, vì hầu hết các bệnh thận mạn tính thường là không hồi phục. Một dạng tăng huyết áp có thể chữa được là hẹp động mạch thận, do hai nguyên nhân chủ yếu là chứng loạn sản xơ cơ (fibromuscular) ở trẻ em và người trẻ tuổi, và xơ vữa động mạch ở lứa tuổi trung niên và người lớn tuổi hơn.

Ngừng thở khi ngủ đang tăng lên và trở thành một trong những nguyên nhân chủ yếu của tăng huyết áp. Một điều tra cho thấy, có tới 2% nữ giới và 4% nam giới mắc chứng ngừng thở khi ngủ. Ngừng thở khi ngủ được định nghĩa khi có trị số ngừng thở-giảm thở (AHI) ≥ 5 và có tình trạng buồn ngủ vào ban ngày. Tình trạng này tăng lên cùng với tuổi, cao nhất ở các đối tượng khoảng 70 tuổi. Cả ngừng thở khi ngủ và tăng huyết áp đều rất phổ biến ở lứa tuổi này, và không có gì đáng ngạc nhiên khi nhiều người mắc cả hai bệnh cùng một lúc. Hơn nữa, cả hai bệnh này đều liên quan mật thiết với tình trạng béo phì (đặc biệt béo trung tâm thường thấy ở hội chứng chuyển hóa), vì thế chúng tạo thành một nhóm các hội chứng có liên quan với nhau: tăng huyết áp, ngừng thở khi ngủ, đái tháo đường, và hội chứng chuyển hóa. Khoảng 60% bệnh nhân ngừng thở khi ngủ có tăng huyết áp và ngược lại, khoảng 25% bệnh nhân tăng huyết áp có ngừng thở khi ngủ. Vấn đề là mối liên quan nhân quả giữa hai bệnh này. Sleep Heart Health Study là nghiên cứu tiến cứu lớn nhất về mối liên quan giữa ngừng thở khi ngủ và bệnh tim mạch. Trong một nghiên cứu cắt ngang thực hiện trên 6.132 người ≥ 40 tuổi, có sự liên quan đáp ứng theo liều (dose-response relationship) giữa chỉ số AHI và tăng huyết áp, mặc dù một số người có thể được cho là do ảnh hưởng của việc tăng chỉ số BMI. Mối liên quan giữa ngừng thở khi ngủ và tăng huyết áp đều có ở cả nam và nữ, lớn tuổi hay trẻ tuổi, ở nhóm có cân nặng

bình thường hay thừa cân. Tuy nhiên, ở người lớn tuổi có tăng huyết áp tâm thu, lại không thấy có sự liên quan giữa ngừng thở khi ngủ và tăng huyết áp.

Để xác định ngừng thở khi ngủ là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với sự tiến triển của tăng huyết áp nguyên phát, điều cần thiết là phải chứng minh được rằng nó đi trước, dự đoán được sự xuất hiện của tăng huyết áp, và có sự liên quan đáp ứng theo liều (dose-response) giữa chúng. Wisconsin Sleep Cohort Study là nghiên cứu thuyết phục nhất, vì đã tìm thấy mối liên quan này, thậm chí sau khi đã loại trừ các yếu tố nhiễu như tuổi, giới, BMI và thuốc hạ huyết áp.

Khi nào nghi ngờ bệnh nhân bị tăng huyết áp thứ phát

Khoảng 5% bệnh nhân tăng huyết áp là thứ phát. Điều đó có nghĩa là nguyên nhân trực tiếp gây tăng huyết áp có thể xác định được. Hầu hết, những trường hợp này đều có thể chữa khỏi nếu như căn nguyên gây tăng huyết áp có thể điều trị, như là phẫu thuật u tuyến thượng thận, đặt stent điều trị hẹp động mạch thận và phẫu thuật hay đặt stent sửa chữa hẹp eo động mạch chủ. Do tần suất của tăng huyết áp thứ phát thấp, nên tầm soát thường quy tìm nguyên nhân gây tăng huyết áp thứ phát không được khuyến cáo. Những bối cảnh gợi ý tăng huyết áp thứ phát bao gồm:

- Khởi phát lúc trẻ tuổi (< 35 tuổi) trên bệnh nhân nữ giới: *loạn sản xơ cơ lớp áo giữa động mạch thận.*
- Khởi phát > 55 tuổi, đặc biệt ở bệnh nhân có xơ vữa động mạch. Tụt huyết áp quá mức hoặc suy giảm chức năng thận khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, kèm theo tiếng thổi ở bụng: *hẹp động mạch thận.*
- Hạ kali máu không giải thích được, thỉnh thoảng có biểu hiện yếu hay liệt toàn thân: *cường aldosterone nguyên phát.*

- Con tăng huyết áp kịch phát kèm theo hồi hộp đánh trống ngực, vã mồ hôi, nhức đầu: *u tủy thượng thận*.
- Chấn thương cột sống/bụng có thể dẫn đến *tụ máu quanh thận với teo một bên thận* sau đó.
- Những người đang sử dụng thuốc ngừa thai, thuốc nhuận tràng, cam thảo: *tăng huyết áp do thuốc* như là hậu quả của hiệu ứng hóc môn vô thượng thận chuyển hóa muối, nước.
- Sỏi thận, tăng kali máu: *cường tuyến cận giáp hoặc bệnh thận do tắc nghẽn*.
- Mạch đùi yếu, kèm huyết áp chi trên cao: *hẹp eo động mạch chủ*.
- Đường rạn nứt ở bụng, béo phì trung tâm: *bệnh Cushing*.
- Ngáy to, có chứng cứ ngưng thở khi ngủ: *ngưng thở lúc ngủ do tắc nghẽn*.
- Chức năng thận suy giảm, thận đa nang, thận nhỏ: *bệnh nhu mô thận*.
- Khám thấy khối ở hai bên vùng hố thận. Diễn hình, khai thác tiền sử gia đình có các thành viên khác cũng bị tăng huyết áp kèm suy thận: *bệnh thận đa nang*.
- Con phù quanh hốc mắt thoáng qua và nước tiểu sậm màu: *viêm cầu thận*.
- Viêm bàng quang hoặc nhiễm trùng tiết niệu tái phát nhiều lần: *viêm đài bể thận*.
- Tiền sử đau nhức xương khớp mạn tính có thể là dấu hiệu chỉ điểm: *bệnh thận do thuốc kháng viêm*.

Trong thực hành lâm sàng, nếu không thể kiểm soát huyết áp đến những mục tiêu đã khuyến cáo, với ít nhất ba loại thuốc hạ huyết áp ở liều tối đa, thì mấu chốt quan trọng nhất là nên đánh giá kỹ, tìm nguyên nhân gây tăng huyết áp thứ phát.

Xác định nguyên nhân thường gặp gây tăng huyết áp thứ phát ở bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị hoặc không kiểm soát được huyết áp

Tăng huyết áp thứ phát thường gặp ở những bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị. Những nguyên nhân thường gặp nhất là ngưng thở lúc ngủ do tắc nghẽn, bệnh mạch máu và nhu mô thận, hoặc có thể là cường aldosterone nguyên phát. Nguyên nhân ít gặp gây tăng huyết áp thứ phát bao gồm u tủy thượng thận, hội chứng Cushing, cường tuyến cận giáp, hẹp eo động mạch chủ và u trong sọ. Sau đây là những dấu hiệu chỉ điểm quan trọng về lâm sàng và cận lâm sàng, gợi ý nguyên nhân gây tăng huyết áp thứ phát:

- *Ngưng thở lúc ngủ do tắc nghẽn*: Ngưng thở lúc ngủ do tắc nghẽn không được điều trị, là nguyên nhân gây tăng huyết áp thứ phát ngày càng được biết đến nhiều hơn. Những dấu hiệu chỉ điểm bao gồm: ngáy to, ngưng thở đã được xác định và buồn ngủ vào ban ngày quá mức. Chẩn đoán xác định bằng nghiên cứu giấc ngủ.

- *Hẹp động mạch thận*: Nghi ngờ ở những bệnh nhân có bệnh mạch vành hoặc bệnh mạch máu ngoại biên do xơ vữa, tuổi dưới 35 hoặc trên 55 mới khởi phát tăng huyết áp. Chức năng thận bất thường hoặc chức năng thận suy giảm, khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển, hoặc ở những bệnh nhân có thận một bên teo nhỏ. Chụp cộng hưởng từ mạch máu (MRA), là phương tiện chẩn đoán hình ảnh không xâm nhập tin cậy và đặc hiệu nhất. Chụp mạch máu cản quang cũng có lợi cho chẩn đoán và tái tạo mạch máu thận. Điều quan trọng phải ghi nhớ là chẩn đoán giải phẫu hẹp động mạch thận, không có nghĩa rằng chính hẹp động mạch thận là nguyên nhân gây tăng huyết áp. Nguyên nhân chính xác có thể được xác định bằng cách chứng minh tổn thương chức năng (thủ phạm gây tăng huyết áp có phải do hẹp động mạch thận hay

không): đo hoạt tính renin ở tĩnh mạch thận và tỷ lệ hoạt tính renin $> 1,5$ giữa hai bên thận.

- *Cường aldosterone nguyên phát*: nghi ngờ ở bệnh nhân tăng huyết áp, kèm hạ kali máu không giải thích được. Chẩn đoán được nghi ngờ khi hoạt tính renin bị ức chế và tăng tiết aldosterone/nước tiểu 24 giờ. Chẩn đoán xác định bằng hình ảnh học khu trú như: CT hoặc MRI ở quy trình đặc biệt cho tuyến thượng thận.

- *Bệnh nhu mô thận*: nghi ngờ khi chức năng thận suy giảm, nhưng nguyên nhân chính xác thì khó xác định, bởi tăng huyết áp không được điều trị trong thời gian dài cũng có thể gây ra bệnh nhu mô thận. Kỹ thuật hình ảnh đánh giá kích thước thận, thận ứ nước, bệnh thận tắc nghẽn, sỏi thận, thận đa nang, hoặc những bất thường bẩm sinh cũng hữu ích để phát hiện những nguyên nhân đặc hiệu của bệnh nhu mô thận.

- *U tủy thượng thận*: là nguyên nhân gây tăng huyết áp thứ phát hiếm gặp. Biểu hiện giảm huyết áp tư thế và kích phát, thường ở bệnh nhân trẻ, có những cơn nhức đầu, đánh trống ngực và đổ mồ hôi. Xét nghiệm tầm soát tốt nhất là metanephrine tự do trong máu (normetanephrine và metanephrine).

- *Do thuốc*: do bản thân thuốc làm tăng huyết áp, hay do kích hoạt các rối loạn tiềm tàng gây tăng huyết áp. Các thuốc này bao gồm các thuốc chống viêm, giảm đau không steroid, thuốc tránh thai đường uống, glucocorticoid và các chất giống giao cảm chữa cúm.

4

Phân loại theo tuổi

Có sự khác biệt cơ bản giữa bệnh sinh tăng huyết áp ở người trẻ và người lớn tuổi hơn. Điều khác biệt rõ ràng nhất là ở bệnh nhân trẻ tuổi, bất kể tăng huyết áp do nguyên nhân nào (ngoại trừ một vài ngoại lệ), huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương đều tăng. Trong khi đó, ở bệnh nhân trên 60 tuổi huyết áp tâm trương bắt đầu giảm, nhưng có sự tăng đáng kể huyết áp tâm thu. Huyết động cơ bản cũng khác nhau: Ở bệnh nhân trẻ tuổi, những thay đổi đặc trưng là tăng kháng trở mạch ngoại biên với cung lượng tim bình thường, trong khi đó ở người lớn tuổi, lý do chỉ tăng huyết áp tâm thu là tăng độ cứng thành động mạch. Điều này dẫn tới hai hậu quả là: sẽ cần huyết áp tâm thu cao hơn để thất trái có thể đẩy máu lên động mạch chủ bị cứng, thứ hai là tốc độ lan truyền sóng mạch sẽ tăng lên. Tương tự như một sóng được tạo ra khi ta ném một hòn đá xuống mặt hồ, sóng sẽ được phản hồi lại khi gặp bờ, vì thế sóng áp lực trong hệ tuần hoàn sẽ là kết hợp của sóng đi và sóng phản hồi. Ở người trẻ tuổi, khi vận tốc lan truyền sóng mạch thấp, sóng phản hồi sẽ đến tương đối muộn và nó sẽ trùng với sườn xuống của sóng tới ở thì tâm trương, vì thế nó sẽ không ảnh hưởng đến cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương. Nhưng ở người lớn tuổi, sóng phản hồi sẽ trở về sớm hơn và tạo thành một đỉnh tâm thu thứ hai hay đỉnh muộn và sẽ làm tăng huyết áp tâm thu. Một điểm khác về mặt sinh lý nữa là: ở

người trẻ, tăng sức cản mạch ngoại biên là hậu quả của co mạch, gây ra bởi cơ chế thần kinh và hóc môn, đặc biệt là hệ giao cảm và hệ renin-angiotensin. Ở người lớn tuổi có tăng huyết áp tâm thu, cơ chế hóc môn ít quan trọng và chủ yếu là sự thay đổi mang tính chất cơ học, như mất các sợi chun giãn trong lớp áo giữa của thành động mạch. Các mạch máu bị ảnh hưởng (chủ yếu là động mạch chủ và các mạch chun giãn ở trung tâm) sẽ giãn ra và cứng lại. Ảnh hưởng của tăng độ cứng thành động mạch chủ có thể gây tăng huyết áp, ngược lại, tăng huyết áp bản thân nó cũng làm tăng độ cứng của mạch, vì thế tạo thành một vòng xoắn bệnh lý. Ảnh hưởng của ngừng thở khi ngủ gây tăng huyết áp, được cho là gây ra bởi hệ thống thần kinh giao cảm, liên quan đến người trẻ, nhưng không liên quan với người trên 60 tuổi có tăng huyết áp tâm thu đơn độc.

Ngưỡng điều trị cũng khác nhau: Ở người trẻ tuổi, bắt đầu điều trị bằng thuốc khi huyết áp $\geq 140/90$ mmHg, sẽ mang lại lợi ích. Điều này có lẽ cũng đúng với người lớn tuổi, nhưng các thử nghiệm lâm sàng nghiên cứu về lợi ích của điều trị tăng huyết áp đều sử dụng mức huyết áp tâm thu ban đầu là 160 mmHg, và không hạ huyết áp xuống dưới 140 hoặc 150 mmHg. Do đó, lợi ích của việc điều trị tăng huyết áp ở những bệnh nhân lớn tuổi có huyết áp tâm thu < 160 mmHg vẫn chưa được chứng minh.

Một số bằng chứng ở những người rất lớn tuổi (≥ 85 tuổi) cho thấy, tỷ lệ tử vong có thể cao hơn với người có mức huyết áp thấp nhất, vì thế điều trị làm hạ huyết áp tâm trương có thể làm tăng tỷ lệ tử vong. Lợi ích hay tác hại của việc điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân rất lớn tuổi, hiện tại vẫn đang được đánh giá.

Bảng 4: Sự khác nhau giữa tăng huyết áp ở người trẻ và người lớn tuổi

Yếu tố	Trẻ tuổi (< 60 tuổi)	Lớn tuổi (> 60 tuổi)
Tăng huyết áp	Cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương	Huyết áp tâm thu
Cơ chế chủ yếu	Yếu tố hóc môn	Yếu tố cơ học
Thay đổi huyết động	Tăng sức kháng trở mạch ngoại biên	Tăng độ cứng thành mạch
Hội chứng ngừng thở khi ngủ	Có	Không
Ngưỡng điều trị	$\geq 140/90$ mmHg	Huyết áp tâm thu ≥ 160 mmHg

Chương 2

TỶ LỆ MẮC TĂNG HUYẾT ÁP

- 5. Tỷ lệ mắc tăng huyết áp ở Việt Nam**
- 6. Tỷ lệ mắc tăng huyết áp tại các nước trong khu vực và trên thế giới**

5

Tỷ lệ mắc tăng huyết áp ở Việt Nam

Ở Việt Nam, tần suất tăng huyết áp ngày càng gia tăng khi nền kinh tế phát triển hơn. Các số liệu thống kê điều tra tăng huyết áp ở Việt Nam cho thấy: năm 1960 (Đặng Văn Chung và cộng sự) tăng huyết áp chiếm 1,0%, năm 1982 (Phạm Khuê và cộng sự) là 1,9%, năm 1992 (Trần Đỗ Trinh và cộng sự) tăng lên 11,79% và năm 2002 ở miền Bắc là 16,3%.

Thực trạng hiểu biết và kiểm soát tăng huyết áp tại Việt Nam cũng rất đáng quan tâm. Năm 1992, Trần Đỗ Trinh khảo sát trên 1.716 người bị tăng huyết áp thì 67,5% không biết bệnh, 15% biết bệnh nhưng không điều trị, 13,5% điều trị nhưng thất thường và không đúng cách, chỉ có 4% là điều trị đúng. Năm 2001, Nguyễn Minh Tâm, Nguyễn Thị Trúc khảo sát 1.582 người từ 18 tuổi trở lên tại tỉnh Tiền Giang, thấy có 16,1% chưa từng được đo huyết áp, 58,7% có đo huyết áp nhưng không nhớ trị số huyết áp của mình, 10,3% biết đo huyết áp nhưng không kiểm tra thường xuyên và chỉ có 14,3% có ý thức kiểm tra huyết áp định kỳ. Năm 2002, Phạm Gia Khải và cộng sự điều tra 5.012 người từ 25 tuổi trở lên ở 4 tỉnh miền Bắc Việt Nam (Nghệ An, Hà Nội, Thái Bình và Thái Nguyên), kết quả là 23% biết đúng các yếu tố nguy cơ của bệnh tăng huyết áp (béo phì, uống nhiều rượu, hút thuốc lá, căng thẳng trong cuộc sống, ăn nhiều mỡ động vật, ăn mặn, ít hoạt động thể lực), trong đó vùng thành thị hiểu đúng chỉ 29,5%. Trong 818

người được phát hiện có tăng huyết áp, chỉ có 94 người là dùng thuốc và tỷ lệ huyết áp được khống chế tốt là 19,1% . Năm 2002, theo kết quả điều tra dịch tễ học tăng huyết áp tại 12 phường nội thành Hà Nội của Phạm Gia Khải và cộng sự cho thấy tần suất tăng huyết áp đã tăng đến 23,2%. Thành phố Hồ Chí Minh năm 2004 công bố tần suất tăng huyết áp là 20,5%, ngang với các nước công nghiệp hoá.

Theo số liệu mới nhất của Viện Tim mạch Quốc gia Việt Nam, điều tra trên 8 tỉnh ở cả ba miền Bắc, Trung, Nam (năm 2008), tỷ lệ tăng huyết áp lên tới 25,1% ở người ≥ 25 tuổi. Trong đó, số người được điều trị vẫn rất thấp, chiếm 34,2% và tỷ lệ được kiểm soát tốt chỉ đạt có 11%.

6

Tỷ lệ mắc tăng huyết áp tại các nước trong khu vực và trên thế giới

Tỷ lệ mắc tăng huyết áp tại Mỹ

The NHANES, nghiên cứu về sức khỏe của những mẫu đại diện cho người Mỹ từ năm 1960, đã cung cấp những số liệu cho thấy có thay đổi về tỷ lệ hiện mắc và sự kiểm soát tăng huyết áp. Theo nghiên cứu này, tỷ lệ mắc tăng huyết áp giảm đi phần nào giữa những năm 1990 và 1991, nhưng những phân tích mới nhất được công bố bởi CDC (Centers for Disease Control and Prevention), dựa trên các số liệu từ 1999-2002, cho thấy tỷ lệ tăng huyết áp tăng lên 3,6%, và 28,6% đối tượng có tăng huyết áp (được định nghĩa là huyết áp tâm thu ≥ 140 , huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg, hoặc đang dùng thuốc hạ huyết áp). Suy rộng ra toàn thể dân số Mỹ sẽ có 58,4 triệu người bị tăng huyết áp (khoảng 1/4 dân số). Các yếu tố liên quan tới sự gia tăng tăng huyết áp bao gồm: gia tăng về tuổi, béo phì, và chủng tộc người Mỹ gốc Phi. 1/4 dân số trưởng thành khác của Mỹ có huyết áp nằm trong khoảng tiền tăng huyết áp. Tỷ lệ tăng huyết áp tăng dần theo tuổi, nghĩa là có hơn một nửa dân số Mỹ ≥ 60 tuổi bị tăng huyết áp.

Tỷ lệ tăng huyết áp ở người da đen

Ở Mỹ, tỷ lệ mắc tăng huyết áp của người gốc Phi cao hơn hẳn người da trắng. Trong nghiên cứu gần đây nhất của NHANES, tỷ lệ mắc của nam giới người gốc Phi là 38,6%, trong khi của người da

trắng là 29,6%, ở phụ nữ tỷ lệ này là 44% so với 29,6%. Vấn đề đặt ra là tỷ lệ cao này liệu là do gene hay môi trường. Có nhiều tài liệu cho thấy tỷ lệ tăng huyết áp của người châu Phi sống ở vùng nông thôn tương đối thấp, nhưng lại tăng lên rõ rệt khi di chuyển ra thành phố.

Nhiều nỗ lực được thực hiện nhằm tìm hiểu lý do vì sao tỷ lệ tăng huyết áp ở người Mỹ gốc Phi lại cao. Hầu hết, đều đưa ra giả thuyết rằng có sự khác biệt về mặt sinh lý liên quan tới yếu tố di truyền. Cho tới nay, những kết quả này đều chưa mang đến câu trả lời chính xác. Trước hết, rõ ràng là với một số ít ngoại lệ, tăng huyết áp được qui định bởi một vài gene, và rất ít khả năng là yếu tố gene quyết định trên 50% trong tăng huyết áp. Một nghiên cứu so sánh gần đây về huyết áp của người châu Âu với người gốc Phi sống ngoài nước Mỹ, cho thấy tỷ lệ tăng huyết áp ở người da đen (14-44%) thấp hơn so với người da trắng (27-55%). Một trong những bằng chứng mạnh nhất là yếu tố môi trường, đặc biệt là tâm lý xã hội là những nhân tố quan trọng trong sự phát triển tăng huyết áp. Nhiều nghiên cứu về dịch tễ học đã chứng minh rằng, khi người ta di chuyển từ xã hội bộ lạc truyền thống sang lối sống phương Tây ở thành thị, thì huyết áp của họ cũng tăng lên. Nhiều nghiên cứu được thực hiện tại châu Phi cho thấy tỷ lệ tăng huyết áp ở nông thôn khá hiếm. Một ví dụ điển hình là nghiên cứu Luo ở Kenya, những người di chuyển tới Natrirobi có tỷ lệ tăng huyết áp cao hơn những người sống ở làng quê, thậm chí họ chỉ sống ở thành phố trong một tháng. Họ cũng có nhịp tim cao hơn, phù hợp với sự hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm. Những nghiên cứu này cho thấy có những áp lực nhất định trong lối sống của người phương Tây, nhưng không rõ, liệu yếu tố stress hay chế độ ăn đóng vai trò quan trọng hơn (hay có thể là cả hai)? Các nghiên cứu từ nhiều nước cho thấy huyết áp cao ở người da đen không phải là cố định. Ở Anh,

nghiên cứu The Health Surveys for England (tương đương NHANES ở Mỹ) cho thấy tỷ lệ tăng huyết áp ở người da đen cao hơn nhiều so với người da trắng, mặc dù đã loại bỏ các yếu tố như tuổi, BMI, uống rượu. Tuy nhiên, một nghiên cứu khác được thực hiện mà đối tượng là các công nhân Anh làm việc trong các nhà máy, lại không thấy có sự khác biệt về huyết áp giữa các chủng tộc. Tình trạng kinh tế xã hội liên quan mật thiết với các chủng tộc người ở Mỹ, ảnh hưởng tới tỷ lệ tăng huyết áp, đặc biệt là người Mỹ gốc Phi. Ernest Harburg ở Detroit là người đầu tiên trả lời vấn đề này qua một loạt các nghiên cứu vào những năm 70 của thiên niên kỷ trước. Ông chỉ ra rằng, huyết áp của người Mỹ Phi sống ở thành phố cao hơn những người sống ở các khu nghèo lân cận. Một phân tích gần đây của ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) được thực hiện bởi Roux và cộng sự, cho thấy ảnh hưởng của “yếu tố vùng” (neighborhood) là yếu tố độc lập với huyết áp sau khi kiểm soát các yếu tố nguy cơ khác. Trong 4 cộng đồng ở Mỹ, những người sống ở vùng có mức thu nhập trung bình thấp nhất có xu hướng có mức huyết áp cao nhất. Điều này thấy rõ nhất trong một cộng đồng lớn (Jackson, MI) của người Mỹ gốc Phi.

Tăng huyết áp ở người Mỹ gốc Tây Ban Nha

Sự phát triển nhanh của dân số người Mỹ gốc Tây Ban Nha hay Mỹ Latin đã vượt qua cả dân số người Mỹ gốc Phi và là quần thể người thiểu số lớn nhất của Mỹ. Giữa năm 1980 và 1990, cộng đồng dân số Latin tăng lên 39%, trong khi dân Mỹ nói chung chỉ tăng 7%. Nhiều người là dân nhập cư mới và có xu hướng ở trong điều kiện kinh tế thấp. Nếu những nhân tố tâm lý xã hội đóng vai trò quan trọng trong việc xác định mô hình bệnh tật, thì người ta sẽ nghĩ rằng tỷ lệ tử vong của người Latin sẽ cao hơn người da trắng. Đáng ngạc nhiên là nó lại không đúng trong trường hợp này. Theo số liệu của

trung tâm sức khỏe quốc gia, tỷ lệ tử vong do mắc các bệnh tim mạch sau khi đã điều chỉnh yếu tố tuổi lần lượt là: 121,9 trường hợp trên 100.000 ở người da trắng, 183,3 ở người Mỹ gốc Phi, và 84,2 ở người Mỹ Latin. Tỷ lệ đột quỵ lần lượt là 23,3, 41,4 và 19. Với bệnh ung thư là 121; 161,2 và 76,1. Vì thế, tỷ lệ các bệnh này dường như đều thấp hơn, không cao hơn ở người Mỹ gốc Tây Ban Nha.

Một số nghiên cứu trước đó gợi ý rằng, mặc dù tỷ lệ béo phì và đái tháo đường cao hơn ở người Mỹ gốc Mexico, nhưng lại có tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch và tử vong chung thấp hơn người da trắng. Được gọi là “Nghịch lý của người Mỹ gốc Tây Ban Nha”. Tuy nhiên, phân tích gần đây nhất của San Antonio Heart Study cho thấy điều ngược lại, tỷ lệ tử vong do các bệnh tim mạch ở người Mỹ gốc Mexico cao hơn so với người da trắng là khoảng 60%. Đây là nghiên cứu tiên cứu lớn nhất về người Mỹ gốc Tây Ban Nha, vì thế nó đáng tin cậy. Sở dĩ có sự mâu thuẫn với những nghiên cứu trước đây là do nhiều trường hợp tử vong của người Mỹ gốc Mexico không được báo cáo.

Có rất ít thông tin được công bố về tỷ lệ hiện mắc tăng huyết áp và bệnh tim mạch ở người Tây Ban Nha đến từ Caribe. Một nghiên cứu bắt đầu xem xét vấn đề này là NOMAS (Northern Manhattan Stroke Study), bao gồm một tỷ lệ lớn người Tây Ban Nha đến từ vùng Caribe. Trong nhóm chúng, cả tăng huyết áp và đái tháo đường phổ biến ở người da đen và người Mỹ gốc Tây Ban Nha hơn người da trắng với tỷ lệ lần lượt là 62%, 58%, và 43% đối với tăng huyết áp. Một cuộc khảo sát thú vị được thực hiện ở Cuba, nơi mọi người có thể được coi là ‘gốc Tây Ban Nha’, nhưng ở đó cũng có sự pha trộn của người châu Âu và người gốc Phi. Tỷ lệ tăng huyết áp chỉ cao hơn một chút ở người da đen (46%) so với người da trắng (43%). Tác giả cho là do sự khác biệt về điều kiện kinh tế xã

hội giữa người da đen và da trắng, ít hơn so với ở Mỹ. Sự khác biệt này cũng ít trong nghiên cứu ở Puerto Rico, nơi khoảng cách về điều kiện kinh tế xã hội không nhiều.

Tỷ lệ mắc tăng huyết áp tại châu Âu và châu Á

Các nghiên cứu ở châu Âu cho thấy tỷ lệ tăng huyết áp còn cao hơn. Trong một nghiên cứu so sánh tỷ lệ tăng huyết áp ở 7 nước châu Âu, đứng đầu là Đức (55%) và thấp nhất là Ý (38%), ở giữa là Pháp, Anh, Tây Ban Nha, Thụy Điển. Tỷ lệ mắc của Canada cũng tương tự như Mỹ (27%). Nguyên nhân của sự khác biệt lớn này không rõ, nhưng dường như không phải do sự khác nhau trong cách đo hay cách lấy mẫu. Ở Ai Cập, tỷ lệ này khoảng 25%, trong khi đó ở Trung Quốc, nơi mà phần lớn dân số ở nông thôn, tỷ lệ này chỉ có 14%, nhưng đang tăng lên rất nhanh.

Chương 3

SỰ LIÊN QUAN GIỮA TRỊ SỐ HUYẾT ÁP VÀ NGUY CƠ TIM MẠCH

- 7. Cách đo huyết áp nào có liên quan gần với nguy cơ nhất**
- 8. Huyết áp hiệu dụng có dự đoán nguy cơ tốt hơn huyết áp tâm thu không?**
- 9. Tăng huyết áp tâm trương hay tâm thu có giá trị tiên đoán biến chứng tim mạch mạnh hơn**
- 10. Huyết áp tâm trương thấp có gây hại không?**
- 11. Vai trò của huyết áp trung bình**
- 12. Huyết áp trung tâm so với huyết áp ngoại biên**

7

Cách đo huyết áp nào có liên quan gần với nguy cơ nhất

Các số liệu từ rất nhiều nghiên cứu dịch tễ, đã cung cấp những bằng chứng thuyết phục về mối liên quan trực tiếp giữa huyết áp và các biến chứng tim mạch. Trong một phân tích gộp, được tập hợp từ 61 nghiên cứu tiến cứu, với tổng cộng 958.074 đối tượng là người lớn, cho thấy mối liên quan trực tiếp chặt chẽ giữa huyết áp trung bình và tỷ lệ tử vong do các bệnh mạch máu. Mối liên quan này được chứng minh ở đối tượng trung niên và người lớn tuổi. Điều quan trọng là không có một bằng chứng nào về ngưỡng huyết áp. Tỷ lệ tử vong do bệnh mạch máu tăng dần lên theo các khoảng huyết áp, bao gồm tiền tăng huyết áp, và giảm đi khi huyết áp tâm thu vào khoảng 115 và huyết áp tâm trương là 75 mmHg. Ở giữa độ tuổi từ 40-70, cứ tăng 20 mmHg huyết áp tâm thu và 10 mmHg huyết áp tâm trương, thì tăng gấp đôi nguy cơ bị đột quỵ. Độ dốc của đường thẳng về mối liên quan giữa huyết áp và nguy cơ, giảm đi đối với người lớn tuổi hơn.

Tầm quan trọng tương đối của các thành phần huyết áp động mạch trong việc xác định yếu tố nguy cơ tim mạch vẫn còn đang tranh cãi. Có 4 loại là: huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, huyết áp hiệu dụng, và huyết áp trung bình. Một vấn đề nữa là liệu huyết áp động mạch cánh tay nên được dùng hay huyết áp động mạch chủ trung tâm. Trong nhiều năm, huyết áp tâm trương đóng vai trò chủ

đạo, và hầu hết các thử nghiệm điều trị tăng huyết áp trước đây đều sử dụng mức tăng huyết áp tâm trương là tiêu chuẩn để đánh giá. Điều này được củng cố thêm bởi kết quả phân tích của MacMahon và cộng sự, dựa trên những số liệu từ 420.000 đối tượng, chỉ ra mối liên quan tuyến tính giữa huyết áp tâm trương và nguy cơ bị nhồi máu cơ tim và đột quỵ. Mặc dù tầm quan trọng của huyết áp tâm thu là rất rõ ràng và nó cũng được ưu tiên trong hàng loạt các nghiên cứu dịch tễ cho thấy không chỉ huyết áp tâm thu cao là yếu tố dự đoán nguy cơ tốt nhất ở người lớn tuổi, mà huyết áp tâm trương thấp cũng liên quan tới sự gia tăng nguy cơ. Một phân tích được thực hiện bởi Franklin và cộng sự trên các số liệu của Framingham Heart Study đã đưa ra giải pháp cho điều trái ngược này. Ở những đối tượng trẻ hơn 50 tuổi thì yếu tố nguy cơ dự đoán tốt nhất là huyết áp tâm trương cao, nhưng ở những người > 60 tuổi huyết áp tâm thu là chỉ điểm tốt nhất, và mối liên quan giữa huyết áp tâm trương và nguy cơ là nghịch đảo, vì thế huyết áp tâm trương thấp sẽ làm tăng nguy cơ.

8

Huyết áp hiệu dụng có dự đoán nguy cơ tốt hơn huyết áp tâm thu không

Người ta biết rằng huyết áp tâm thu tăng tỷ lệ thuận với tuổi, nhưng sau 50 tuổi, huyết áp tâm trương bắt đầu giảm. Nhiều nghiên cứu gợi ý rằng, huyết áp hiệu dụng có thể là yếu tố dự đoán nguy cơ tốt nhất. Nhiều khuyến cáo hướng dẫn đánh giá và điều trị tăng huyết áp, tuy nhiên lại không đề cập tới huyết áp hiệu dụng như là một yếu tố dự đoán nguy cơ. Nếu huyết áp hiệu dụng là chỉ điểm tốt nhất, thì huyết áp tâm trương thấp sẽ là có hại. Điều này có vẻ mâu thuẫn với sự liên quan thuận giữa huyết áp tâm trương và nguy cơ, thậm chí ngay cả với người lớn tuổi nhất. Tuy nhiên, mối liên quan này còn phụ thuộc vào huyết áp tâm thu. Điều này đã được chỉ ra rõ ràng qua phân tích dựa trên số liệu của thử nghiệm MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), cho thấy những người có huyết áp tâm thu > 160 và huyết áp tâm trương < 80 mmHg là nhóm có nguy cơ cao nhất. Vì thế, nếu huyết áp tâm thu bình thường, huyết áp tâm trương thấp ở người lớn tuổi sẽ là vô hại.

Điều này dẫn lên một vấn đề là liệu huyết áp hiệu dụng có nên là mục tiêu ở người lớn tuổi không? Không phải tất cả các nghiên cứu so sánh về giá trị dự đoán của huyết áp tâm thu và huyết áp hiệu dụng ở người lớn tuổi đều cho thấy huyết áp hiệu dụng tốt hơn, và một số kết quả cho rằng nó tốt hơn có thể là do sai lầm trong thống kê mà thôi. Vì thế, nhiều nghiên cứu đã ước lượng nguy

cơ cho cứ mỗi 10 mmHg thay đổi huyết áp, vì huyết áp tâm thu luôn luôn lớn hơn nhiều so với huyết áp hiệu dụng. Vì lẽ đó mà góp phần làm cho giá trị dự đoán của huyết áp hiệu dụng tăng lên. Một phân tích của NHANES cho thấy tầm quan trọng tương đối của huyết áp hiệu dụng giảm đi nếu độ lệch chuẩn được sử dụng cho cả 2 phương pháp. Trong thực tế, bệnh nhân có nguy cơ cao được xác định bằng một huyết áp tâm thu rất cao (> 160 mmHg) và một huyết áp tâm trương rất thấp (< 70 mmHg), mà không cần bất cứ giá trị cụ thể nào của huyết áp hiệu dụng. Cũng chưa có khuyến cáo nào dựa trên bằng chứng về điều trị đối với huyết áp hiệu dụng cao. Những thử nghiệm về tính hiệu quả của điều trị tăng huyết áp tâm thu lấy đối tượng nghiên cứu dựa vào mức huyết áp tâm thu cao, hoặc kết hợp với huyết áp tâm trương < 90 hoặc 95 mmHg. Trong nghiên cứu về tăng huyết áp tâm thu ở Trung Quốc (Syst-China), huyết áp trước điều trị là $170/86$ mmHg, và huyết áp sau điều trị ở nhóm điều trị tích cực là $150/81$ mmHg. Vì thế, hiệu quả điều trị tác dụng lên huyết áp tâm thu tốt hơn huyết áp tâm trương, với sự giảm xuống của huyết áp hiệu dụng, và không một thử nghiệm nào hạ thấp huyết áp tâm thu xuống dưới 145 mmHg. Bằng chứng tốt nhất liên quan tới điều trị dựa trên huyết áp hiệu dụng là một phân tích của thử nghiệm SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), cho thấy huyết áp hiệu dụng nền không ảnh hưởng tới lợi ích của điều trị. Tuy nhiên, nếu huyết áp tâm trương khi điều trị < 70 mmHg, thì tăng đáng kể nguy cơ mắc các bệnh tim mạch.

9

Tăng huyết áp tâm trương hay tâm thu có giá trị tiên đoán biến chứng tim mạch mạnh hơn

Mức huyết áp tâm trương và huyết áp tâm thu dự báo độc lập nguy cơ biến chứng tim mạch trên bệnh nhân tăng huyết áp. Tuy nhiên, huyết áp tâm thu dự đoán biến chứng tim mạch mạnh hơn, đặc biệt ở bệnh nhân trên 50 tuổi. Huyết áp hiệu dụng, được định nghĩa là khoảng cách giữa huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương, cũng là một yếu tố tiên lượng độc lập biến chứng tim mạch và càng có giá trị hơn ở những bệnh nhân lớn tuổi. Một huyết áp hiệu dụng rộng thường là chỉ điểm của động mạch chủ xơ cứng, không còn tính đàn hồi, giảm khả năng căng phòng và dội ngược. Cho nên, suốt thời kỳ tổng máu tâm thu từ thất trái vào động mạch chủ và tuần hoàn hệ thống, động mạch chủ không căng phòng và sức ép tổng máu truyền đi mạnh hơn vào mao mạch ngoại biên, gây huyết áp tâm thu cao. Suốt thời kỳ tâm trương, sự dội ngược lại của động mạch chủ bị giới hạn, góp phần tạo ra huyết áp tâm trương thấp hơn. Điều này có nghĩa rằng, động mạch chủ không còn tính đàn hồi sẽ làm tăng huyết áp tâm thu và giảm huyết áp tâm trương, dẫn đến huyết áp hiệu dụng tăng lên.

10

Huyết áp tâm trương thấp có gây hại không

Một huyết áp tâm trương thấp kết hợp với một huyết áp tâm thu rất cao thì làm tăng nguy cơ. Có ít nhất 2 cơ chế giải thích cho điều này, mà chúng ta có thể gọi là trực tiếp và gián tiếp. Thứ nhất, có thể huyết áp tâm trương thấp sẽ làm giảm tưới máu của động mạch vành, vì tim được tưới máu trong thì tâm trương. Nhưng nếu chỉ có như vậy, thì chúng ta sẽ nghĩ huyết áp tâm trương thấp gây hậu quả xấu đến kết cục của các bệnh thiếu máu cơ tim, chứ không phải là đột quy. Một giải thích gián tiếp là huyết áp tâm trương thấp tự bản thân nó không hề gây hại, nhưng nó là một dấu ấn cho các bệnh tim mạch nói chung, cụ thể hơn là tăng độ cứng của thành động mạch. Thông thường ai cũng cho rằng huyết áp tâm thu tăng lên và huyết áp tâm trương giảm đi theo tuổi ở động mạch cánh tay là hậu quả của sự gia tăng sóng phản hồi ở các động mạch bị cứng. Cũng có một vài nghiên cứu về mối liên quan giữa huyết áp hiệu dụng và huyết áp tâm trương với những kết cục cụ thể. Millar và cộng sự phân tích số liệu từ thử nghiệm MRC, và thấy rằng ở mức thấp của huyết áp tâm trương (< 90 mmHg), có tăng nguy cơ đối với nhồi máu cơ tim, trong khi đối với đột quy, nguy cơ thấp nhất ở nhóm có huyết áp tâm trương thấp nhất. Madhavan và cộng sự, cũng cho rằng huyết áp hiệu dụng dự đoán nguy cơ nhồi máu cơ tim.

Nếu càng giảm huyết áp tâm trương ban đầu, vốn đã thấp ở bệnh nhân huyết áp tâm thu cao là có hại, thì tốt nhất là có những

thuốc hạ huyết áp nên chọn lọc vào huyết áp tâm thu. Đáng buồn là hầu hết các thuốc hạ áp hiện nay đều có rất ít hiệu quả này. Thực tế, tuổi là yếu tố quan trọng nhất làm giảm khả năng hạ huyết áp tới mục tiêu. Có khác nhau ở một mức độ nào đó, mà thuốc điều trị tăng huyết áp làm hạ huyết áp hiệu dụng thấp hơn tương đối so với tác dụng của nó đối với các loại huyết áp khác. Ở người lớn tuổi, thuốc làm giảm huyết áp hiệu dụng tốt nhất là clonidine và hydrochlorothiazide, trong khi đó atenolol lại có rất ít tác dụng này.

11

Vai trò của huyết áp trung bình

Huyết áp trung bình cũng là một chỉ điểm tiềm năng khác cho các nguy cơ. Được tính bằng huyết áp tâm trương cộng với 1/3 huyết áp hiệu dụng, nhưng thường được đo trực tiếp bằng máy đo. Trong một phân tích từ 3 nghiên cứu can thiệp ở người lớn tuổi, Blacher và cộng sự thấy huyết áp hiệu dụng, chứ không phải là huyết áp trung bình, có giá trị dự đoán biến cố tim mạch. Tuy nhiên, ở người trẻ tuổi, huyết áp trung bình lại quan trọng hơn. Trong 2 nghiên cứu với bệnh nhân trẻ tuổi, huyết áp hiệu dụng là một yếu tố dự báo nguy cơ mạnh cho các bệnh mạch vành, trong khi đó huyết áp trung bình lại là chỉ điểm tốt nhất cho đột quỵ. Kết quả này cũng được khẳng định lại bởi Verdecchia và cộng sự trong một nghiên cứu sử dụng huyết áp lưu động. Lý giải cho điều này, có lẽ là bệnh nhân có huyết áp hiệu dụng cao thì có tăng độ cứng động mạch và nó chịu tới 2 hậu quả xấu là: huyết áp tâm thu cao ở động mạch chủ sẽ làm tăng hậu gánh lên tim, và huyết áp tâm trương thấp làm hạn chế khả năng tưới máu cho động mạch vành. Lý do tại sao huyết áp trung bình là yếu tố dự đoán tốt hơn cho đột quỵ, có lẽ là nó gần huyết áp tâm trương hơn huyết áp tâm thu, và nhiều nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa huyết áp tâm trương và đột quỵ chặt chẽ hơn, so với các bệnh mạch vành. Trong khi đó, không có nghiên cứu nào cho thấy một huyết áp tâm trương rất thấp dự đoán nguy cơ đột quỵ.

12

Huyết áp trung tâm so với huyết áp ngoại biên

Sóng mạch ở động mạch cánh tay rất khác với sóng mạch ghi được ở những vị trí gần tim hơn. Có thể ước tính huyết áp động mạch chủ trung tâm một cách gián tiếp từ những thăm dò không xâm nhập ở ngoại biên như động mạch quay. Ở người lớn tuổi, động mạch cứng hơn nên huyết áp động mạch chủ trung tâm gần bằng huyết áp động mạch cánh tay. Ngược lại, ở người trẻ do động mạch còn đàn hồi tốt, nên nó thấp hơn khá nhiều. Huyết áp động mạch chủ trung tâm có liên quan chặt chẽ với các tổn thương cơ quan đích như tim, não hơn huyết áp ngoại biên. Như đã trình bày ở trên, các thuốc khác nhau có tác dụng khác nhau tới huyết áp hiệu dụng, và những nghiên cứu gần đây cho thấy tác dụng của các thuốc khác nhau lên áp lực động mạch chủ trung tâm cũng khác nhau. Tuy nhiên, có nhiều phương pháp đo độ cứng động mạch và có nhiều ý kiến trái chiều liên quan tới phương pháp nào là đáng tin cậy nhất. Một số phương pháp được đưa ra để dự đoán các bệnh tim mạch và có thể nó sẽ trở thành thường quy trong thực hành lâm sàng trong tương lai gần.

Chương 4

BIẾN CHỨNG VÀ LỢI ÍCH CỦA VIỆC ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP

- 13. Bệnh động mạch vành**
- 14. Suy tim**
- 15. Bệnh mạch máu não**
- 16. Bệnh thận mạn tính**
- 17. Bệnh mạch máu ngoại biên**
- 18. Lợi ích của việc điều trị tăng huyết áp**

13

Bệnh động mạch vành

Tăng huyết áp gây các biến chứng ở não, tim, thận thông qua 2 cơ chế. Cả hai đều liên quan tới ảnh hưởng của huyết áp lên các động mạch. Trước tiên là tác dụng lên cấu trúc và chức năng của tim và các động mạch. Thứ 2 là làm tiến triển xơ vữa động mạch. Ảnh hưởng đầu tiên là hậu quả trực tiếp của huyết áp, trong khi đó ảnh hưởng thứ 2 cần sự tương tác với các yếu tố nguy cơ tim mạch khác, mà quan trọng nhất là tăng cholesterol máu. Vì thế, đột quỵ liên quan chặt chẽ với ảnh hưởng trực tiếp của huyết áp, trong khi đó bệnh động mạch vành lại liên quan tới xơ vữa động mạch. Mỗi liên quan giữa huyết áp với đột quỵ, chặt chẽ hơn với bệnh động mạch vành.

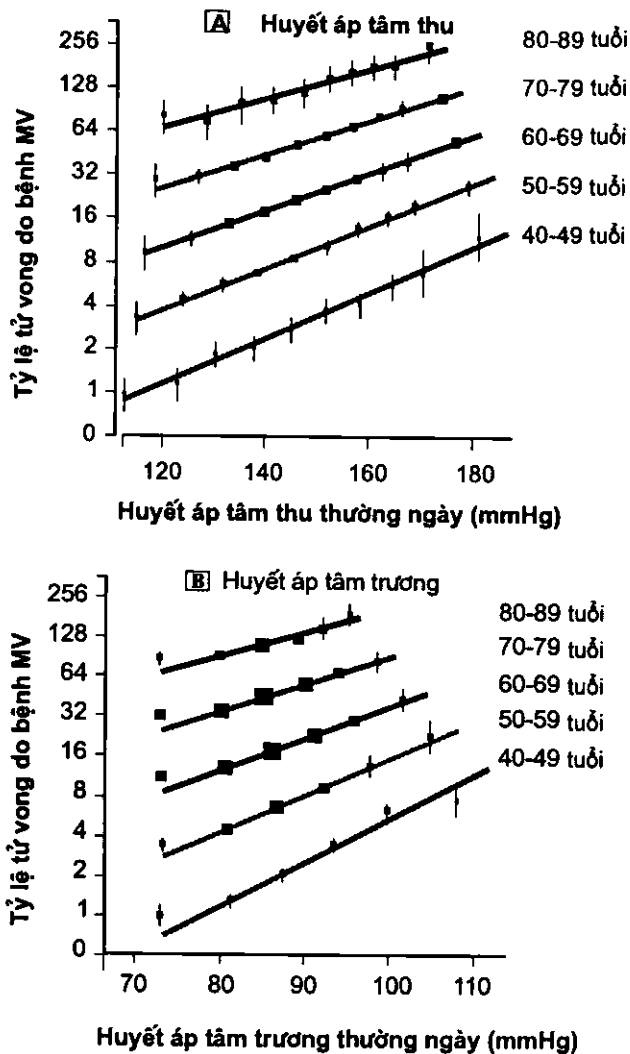
Một phân tích tổng hợp các số liệu từ 61 nghiên cứu tiền cứu cho thấy mỗi liên quan chặt chẽ giữa huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương với nguy cơ bị bệnh mạch vành trong 5 nhóm tuổi khác nhau, từ 40-49 tới 80-89 (hình 1). Theo đó, cứ tăng 20 mmHg huyết áp tâm thu hoặc 10 mmHg huyết áp tâm trương, sẽ tăng gấp đôi nguy cơ khi huyết áp nằm trong khoảng 115-180 mmHg (huyết áp tâm thu), và 75-100 mmHg (huyết áp tâm trương). Có sự ảnh hưởng qua lại giữa các yếu tố nguy cơ khác nhau, vì thế mỗi liên quan giữa huyết áp tâm thu và bệnh động mạch vành chặt chẽ ở những bệnh nhân có mức cholesterol cao, hơn là những bệnh nhân có mức cholesterol bình thường. Mỗi liên quan này được nghiên

cứu ở một số nước cho thấy đường thẳng biểu diễn sự liên quan giữa huyết áp và nguy cơ ít dốc hơn ở những nước có yếu tố nguy cơ tổng cộng về bệnh mạch vành thấp. Mặc dù huyết áp được công nhận là một trong 3 yếu tố nguy cơ chính của bệnh mạch vành (cùng với tăng cholesterol máu và hút thuốc lá), nhưng người ta thấy các bệnh mạch vành thường xảy ra ở những bệnh nhân không có cả 3 yếu tố nguy cơ này. Một phân tích cho thấy hơn 90% trường hợp nhồi máu cơ tim tử vong và không tử vong, có ít nhất một trong 3 yếu tố nguy cơ trên.

Mối liên quan giữa nguy cơ và huyết áp ở các đối tượng đã bị nhồi máu cơ tim thì khác nhau. Đó là sự liên quan nghịch đảo theo kiểu chữ J trong vòng 2 năm đầu sau khi bị nhồi máu (tức là có sự tăng nguy cơ nghịch thường ở những bệnh nhân có mức huyết áp thấp nhất, chẳng hạn dưới 110/70 mmHg). Nhưng theo dõi dài hơn, thì mối liên quan đó lại trở lại bình thường. Sự gia tăng tỷ lệ tử vong ở mức huyết áp thấp có lẽ là một ví dụ của quan hệ nhân quả ngược, tức là huyết áp thấp bởi vì tổn thương cơ tim rộng. Tiền sử tăng huyết áp, bản thân nó không làm tăng tỷ lệ tử vong sau nhồi máu cơ tim, nhưng nó rất có giá trị trong việc dự đoán khả năng tái nhồi máu.

Khuyến cáo chính thức điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân có bệnh mạch vành là huyết áp mục tiêu $< 140/90$ mmHg. Mặc dù, giảm huyết áp xuống thấp hơn liệu tốt hơn hay xấu hơn vẫn còn đang tranh cãi. Giả thuyết về đường cong hình chữ J được công nhận dựa trên những quan sát gợi ý rằng, nếu huyết áp tâm trương thấp hơn một mức nào đó (khoảng 85 mmHg) sẽ gia tăng nguy cơ. Giải thích điều này là do động mạch vành được tưới máu chủ yếu trong thì tâm trương. Huyết áp tâm trương giảm quá

hiều kết hợp với bệnh động mạch vành sẽ dẫn tới hậu quả thiếu máu cơ tim. Những nghiên cứu gần đây cũng ủng hộ giả thuyết này. Đường cong hình chữ J thấy trong nhồi máu cơ tim chứ không phải trong đột quy, ở đó huyết áp càng thấp càng tốt vẫn còn đúng. Một phân tích gần đây của thử nghiệm INVEST, so sánh 2 chế độ điều trị thuốc ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim, khẳng định lại rằng: có sự gia tăng nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân và nhồi máu cơ tim ở những bệnh nhân có huyết áp tâm trương dưới 75 mmHg. Một lần nữa, vẫn không thấy có mối liên quan tương tự với đột quy. Các số liệu của nghiên cứu Framingham Heart Study cũng ủng hộ giả thuyết về hiện tượng đường cong chữ J, nhưng chỉ ở những bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim trước đó và có tăng huyết áp tâm thu, nhưng huyết áp tâm trương thấp. Điều này cũng phù hợp với kết quả của thử nghiệm CAMELOT, ở những người có huyết áp bình thường bị bệnh động mạch vành được phân chia ngẫu nhiên điều trị với amlodipine, enalapril hoặc giả dược. Kết quả cho thấy, mặc dù cả 2 nhóm điều trị bằng thuốc làm giảm huyết áp nhưng ở nhóm điều trị amlodipine có tỷ lệ tái phát ít hơn 2 nhóm còn lại. Huyết áp của các đối tượng này là 129/78 mmHg trước điều trị và giảm được 5 mmHg khi điều trị. Tóm lại, tại thời điểm hiện tại, nên tránh hạ quá mức huyết áp tâm trương ở người bị bệnh động mạch vành, đặc biệt nếu huyết áp tâm thu cao. Trong thực tế, đây là một công việc khó vì rất khó có thể làm giảm huyết áp tâm thu mà không làm ảnh hưởng tới huyết áp tâm trương.



Hình 1. Tỷ lệ tử vong do bệnh mạch vành theo tuổi và huyết áp

Lewington S et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. (The lancet 2002;360:1903-13)

14

Suy tim

Hiện nay, suy tim là nguyên nhân hàng đầu phải nhập viện ở những người ≥ 65 tuổi ở Mỹ. Không giống với các biến chứng khác của tăng huyết áp, tỷ lệ hiện mắc suy tim đang tăng lên trong vòng 30 năm nay. Đối với một người 40 tuổi, nguy cơ suốt đời tồn dư tiến triển thành suy tim là khoảng 20%, một con số cao đáng ngạc nhiên. Nếu loại trừ bệnh động mạch vành, thì nguy cơ này là 11% ở nam và 15% ở nữ. Huyết áp là một yếu tố chính gây suy tim. Nguy cơ suy tim tăng lên gấp 2 lần ở nam giới tăng huyết áp, và gấp 3 lần ở nữ. 90% các ca suy tim mới trong nghiên cứu Framingham Heart Study có tiền sử tăng huyết áp. Nguy cơ này liên quan chặt chẽ với huyết áp tâm thu hơn là huyết áp tâm trương. Điều trị tăng huyết áp ở người lớn tuổi làm giảm tỷ lệ mới mắc suy tim xuống khoảng 50%. Một tin tốt lành là hiện nay tỷ lệ mới mắc suy tim đang giảm ở nữ (chứ không phải ở nam), trong khi tỷ lệ sống còn được cải thiện ở cả 2 giới.

Khoảng một nửa bệnh nhân có các triệu chứng suy tim kinh điển có chức năng tâm thu thất trái bình thường ($EF > 50\%$ trên siêu âm tim). Nhóm này thường được mô tả rất khác nhau như rối loạn chức năng tâm trương, suy tim tâm trương hoặc suy tim có phân số tổng máu bình thường. Suy tim tâm trương chiếm tới 74% các trường hợp suy tim ở bệnh nhân tăng huyết áp. Mặc dù vậy, nó thường ít khi được chẩn đoán trên lâm sàng do các triệu chứng như khó thở, mệt rất không đặc hiệu.

Mặc dù, suy tim tâm trương rõ ràng là rất quan trọng, nhưng vẫn là một mảng tối vì nhiều lý do. Trước hết, đánh giá suy tim tâm trương khá khó khăn và lý tưởng là phải thông tim, còn các phương pháp không xâm lấn được sử dụng, nhưng cũng không đặc hiệu. Thứ hai, không có mô hình động vật đáng tin cậy cho suy tim tâm trương. Thứ ba là không có điều trị đặc hiệu làm cải thiện chức năng tâm trương.

Có hai nghiên cứu so sánh tiên lượng của suy tim tâm thu và tâm trương. Nghiên cứu thứ nhất, đánh giá 216 bệnh nhân suy tim ở Olmsted County, Minnesota năm 1991. Trong số những bệnh nhân được đánh giá chức năng tâm thu, EF bình thường chiếm 43%. Tiên lượng tương tự ở người suy tim tâm thu và tâm trương. Nghiên cứu thứ 2 là Framingham Heart Study thấy một nửa của 73 bệnh nhân có chức năng tâm thu bình thường (nữ chiếm 65%), trong khi đó 75% bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm thu và suy tim là nam. Khoảng 75% ở cả 2 nhóm có tiền sử tăng huyết áp. Tỷ lệ tử vong cả 2 nhóm đều cao, nhưng cao hơn ở những người có suy tim tâm thu.

Nguyên nhân của suy tim tâm trương được cho là do những thay đổi trong bản thân quả tim. Tuy nhiên, những thay đổi đầu tiên của tăng huyết áp xảy ra ở các động mạch của hệ tuần hoàn. Tăng huyết áp gây phì đại thất trái và suy tim vì làm tăng hậu gánh. Vậy tại sao những điều giải thích tương tự không áp dụng cho suy tim tâm trương? Bệnh nhân suy tim tâm trương thường thấy động mạch chủ cứng hơn, điều này làm tăng tốc độ sóng phản hồi ở ngoại vi, gây ra tăng huyết áp tâm thu và giảm huyết áp tâm trương. Huyết áp tâm trương giảm, làm giảm tưới máu động mạch vành trong thì tâm trương, do đó làm rối loạn chức năng thư giãn của cơ tim. Một số người cho rằng, suy tim tâm trương chẳng liên quan gì với giảm chức năng tâm trương cả.

15

Bệnh mạch máu não

Đột quỵ là nguyên nhân thứ 3 gây tử vong trên thế giới, đứng sau bệnh mạch vành và ung thư. Khoảng 80% đột quỵ là nhồi máu não, 15% chảy máu não và khoảng 5% là xuất huyết dưới nhện. Cũng như đối với bệnh mạch vành, sự liên quan là một đường thẳng tuyến tính giữa huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và đột quỵ. Mặc dù đường thẳng này ở nhóm bệnh nhân đột quỵ dốc hơn so với nhóm bệnh nhân bệnh mạch vành, và nhóm tăng huyết áp tâm thu cao hơn nhóm tăng huyết áp tâm trương (hình 2). Khoảng 60% bệnh nhân bị đột quỵ có tiền sử tăng huyết áp trong quá khứ và hiện đang bị tăng huyết áp. Và khoảng 78% bệnh nhân không được kiểm soát huyết áp một cách phù hợp. Xét tất cả các nguy cơ, thì tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ cao nhất gây ra đột quỵ (RR là 4,0 ở lứa tuổi 40-50 và giảm xuống 2,0 ở độ tuổi 70-80), và là yếu tố nguy cơ mạnh nhất trong dân số (40% ở lứa tuổi 40-50, và 30% ở độ tuổi 70-80).

Ngược lại, mối liên quan với tăng huyết áp, mối liên quan giữa tăng cholesterol máu và đột quỵ thấp hơn mối liên quan giữa tăng cholesterol máu và bệnh mạch vành. Phân tích kết quả của 45 nghiên cứu tiền cứu trên 450.000 đối tượng cho thấy, có sự khác biệt 5 lần trong nguy cơ đột quỵ, khi huyết áp tâm trương dao động từ 75-102 mmHg. Trong khi đó, không có mối liên quan nào với mức dao động cholesterol từ 4,7-6,5 mmol/l. Ngược lại, có bằng chứng rõ ràng là statin làm giảm tỷ lệ LDL-C máu lại có tác dụng giảm nguy cơ của đột quỵ và nguy cơ đột quỵ tái phát. Có thể xây dựng được mô hình giúp ước lượng nguy cơ đột quỵ cũng như bệnh mạch vành. Điều này đã được rút ra từ nghiên cứu tim mạch Framingham và nghiên cứu sức khỏe tim mạch (Cardiovascular

Heart Study). Trong đó, biến số huyết áp tâm thu đóng vai trò chủ đạo, bên cạnh nồng độ creatinin máu, tuổi, đái tháo đường, phì đại thất trái đo trên điện tâm đồ, rung nhĩ, và tiền sử bệnh tim mạch.

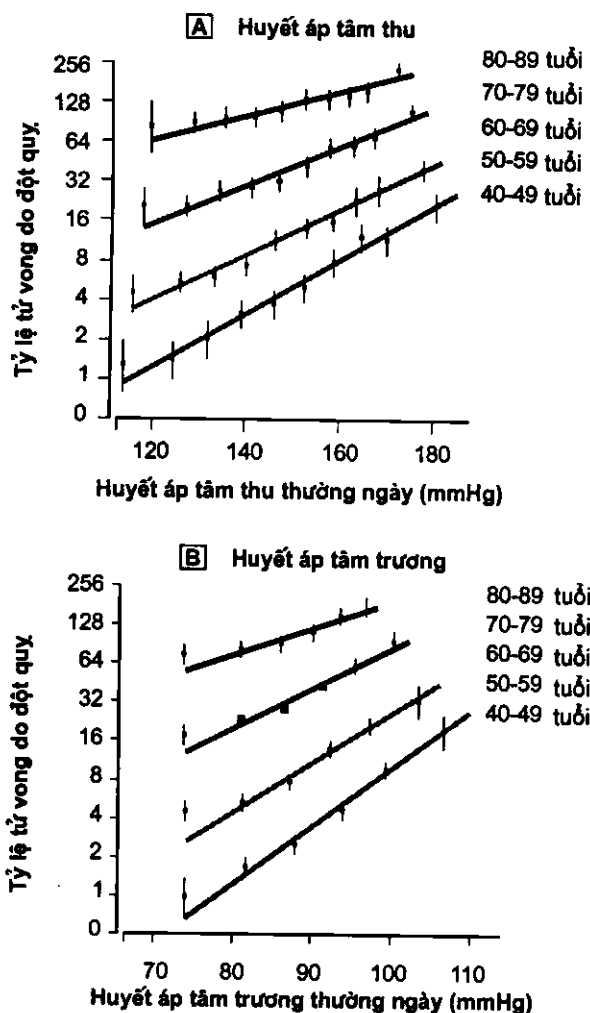
Các loại đột quỵ khác nhau có mối liên quan khác nhau với trị số huyết áp. Một tỷ lệ đáng kể nhồi máu não được phân loại như nhồi máu ổ khuyết, do tổn thương các động mạch xuyên nhỏ ở lớp sâu của vỏ não, và khoảng 70% bệnh nhân này đã từng bị tăng huyết áp. Tổn thương sinh lý bệnh đặc trưng chủ yếu là sự phá hủy thành mạch máu, thuật ngữ thoái hóa hyalin mỡ khác biệt với xơ vữa động mạch và sự tái cấu trúc thành mạch xảy ra ở giường mao mạch. Nhồi máu não xảy ra ở các động mạch não lớn hay các động mạch ngoài sọ, thường là do xơ vữa động mạch, và chỉ có khoảng 50% bệnh nhân này có tăng huyết áp. Tuy nhiên, nó vẫn là yếu tố nguy cơ chính. Đột quỵ do huyết khối buồng tim ngày càng gia tăng và mảng xơ vữa động mạch bong ra từ các động mạch lớn là yếu tố nguy cơ độc lập đối với đột quỵ thiếu máu não. Xuất huyết não có mối liên quan chặt chẽ hơn với tăng huyết áp, đặc biệt ở các bệnh nhân ngừng uống thuốc điều trị hạ áp.

Việc giảm tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhân đột quỵ đã được công bố rộng rãi, vì huyết áp là yếu tố nguy cơ quan trọng của đột quỵ, và người ta nghĩ rằng kiểm soát tốt huyết áp sẽ có ích lợi lớn. Tuy nhiên, có vẻ như không phải vậy. Thứ nhất, giảm nguy cơ tử vong do dùng rộng rãi các thuốc hạ áp. Thứ hai là những nỗ lực nhằm giảm tỷ lệ tử vong và cải thiện việc kiểm soát huyết áp vẫn không thành công và nó gợi ý rằng, có thể những thay đổi của tình trạng kinh tế xã hội có vẻ quan trọng hơn.

Huyết áp, đặc biệt cũng tăng sau khi bệnh nhân bị đột quỵ giúp duy trì tưới máu não ở các vùng tranh tối tranh sáng của não bị nhồi máu. Điều này dẫn tới quan niệm, không nên hạ huyết áp quá mức ngay sau khi bệnh nhân bị đột quỵ.

Điều trị tăng huyết áp làm giảm 35-44% nguy cơ đột quỵ. Điều này cũng thấy ở các bệnh nhân trẻ tuổi bị tăng huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương, và ở người lớn tuổi có tăng huyết áp tâm thu đơn độc. Lợi ích của việc điều trị huyết áp ở những bệnh nhân tăng

huyết áp trên 85 tuổi vẫn chưa được chứng minh. Tuy nhiên, nghiên cứu HYVET cho rằng điều đó là có thể. Việc giảm huyết áp quan trọng hơn loại thuốc nào dùng để hạ huyết áp, tuy nhiên cũng có một vài khác biệt nhỏ. Chẹn thụ thể beta được cho là kém hiệu quả hơn các nhóm thuốc khác trong việc ngăn ngừa đột quỵ, và có nhiều bằng chứng cho rằng, chẹn thụ thể angiotensin có thể có hiệu quả hơn.



Hình 2. Tỷ lệ tử vong do đột quỵ theo tuổi và huyết áp

Lewington S et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. (The lancet 2002;360:1903-13)

16

Bệnh thận mạn tính

Một nghiên cứu ở Nhật Bản trên 100.000 nam và nữ cho thấy mối liên quan giữa mức độ tăng huyết áp và nguy cơ phát triển bệnh thận mạn tính trong vòng 17 năm theo dõi. Cũng như vậy, nguy cơ bệnh thận mạn tính tăng lên ở những bệnh nhân có huyết áp bình thường cao so với nhóm có huyết áp tối ưu $< 120/80$ mmHg. Những bệnh nhân tăng huyết áp mà không thể kiểm soát được, cho thấy sự suy giảm nhanh chóng chức năng thận. Kết quả phân tích nghiên cứu tiến cứu MRFIT cũng cho thấy sự liên quan mật thiết giữa tăng huyết áp và bệnh thận giai đoạn cuối, nhưng cho dù ở bất cứ mức độ nào của huyết áp, thì nguy cơ này cũng tăng 2 lần ở những người Mỹ gốc Phi so với người da trắng. Trong một nghiên cứu ở những bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cho thấy, có mối tương quan tuyến tính giữa mức lọc cầu thận và nguy cơ tử vong tim mạch. Thêm vào đó, những bệnh nhân tăng huyết áp có tổn thương nhẹ chức năng thận (mức lọc cầu thận dưới 60 ml/h), sẽ tăng nguy cơ tổn thương các cơ quan khác như: dày thất trái, dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh, và albumin niệu vi thể. Có hai điều quan trọng mà nhà tim mạch học cần cân nhắc. Thứ nhất, bệnh thận mạn tính là hậu quả quan trọng của tăng huyết áp. Thứ hai, nó làm tăng nguy cơ đáng kể cho các bệnh tim mạch. Ở những bệnh nhân lọc máu, thì nguy cơ này tăng lên gấp 10-30 lần so với dân số chung. Hơn nữa, theo khuyến cáo của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ, những bệnh nhân có bệnh thận mạn tính thì có nguy cơ cao nhất

cho các bệnh tim mạch. Bệnh thận mạn tính tác động lên động mạch qua hai cơ chế: thứ nhất, nó làm tăng xơ vữa động mạch, có thể do ure máu tăng làm thúc đẩy nhanh quá trình lắng đọng mỡ vào thành động mạch; thứ hai, là có sự tái cấu trúc mạch và tăng độ cứng thành mạch dẫn tới làm tăng nguy cơ tử vong.

Các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tử vong do bệnh mạch vành và đột quỵ giảm rất ấn tượng trong vòng 30 năm vừa qua, nhưng không song hành mà thậm chí tỷ lệ bệnh thận giai đoạn cuối còn tăng lên không ngừng. Có rất nhiều trường hợp mắc mới được cho là do không kiểm soát tốt huyết áp, còn lại hầu như do bệnh đái tháo đường. Theo các khuyến cáo, ví dụ như Hiệp hội Thận học Quốc tế cho rằng huyết áp mục tiêu ở bệnh nhân có bệnh thận và đái tháo đường phải thấp hơn các trường hợp tăng huyết áp khác (130/80 mmHg so với 140/90 mmHg), vì người ta nghĩ rằng, mối liên quan giữa huyết áp với các kết cục lâm sàng sẽ chặt chẽ hơn ở những người có các bệnh này.

Chỉ có duy nhất một nghiên cứu can thiệp, quan sát hiệu quả của kiểm soát huyết áp tích cực ở hai đối tượng bệnh nhân bị đái tháo đường và bệnh thận mạn tính. Thiết kế nghiên cứu nhằm giải thích việc kiểm soát trị số huyết áp thấp hơn các thử nghiệm trước đó có làm giảm nguy cơ nhiều hơn cho 2 nhóm bệnh này không? (như được dự đoán từ các nghiên cứu dịch tễ). Mục tiêu thứ hai của nghiên cứu là muốn kiểm chứng giả thuyết về đường cong hình chữ J, cho rằng giảm tích cực huyết áp ở những bệnh nhân này có thể làm tăng nguy cơ tim mạch so với giảm ở mức độ vừa phải. Nghiên cứu được tiến hành trên 18.790 bệnh nhân tăng huyết áp, được ngẫu nhiên chia thành 3 nhóm với huyết áp tâm trương mục tiêu khác nhau: < 90 mmHg, < 85 mmHg, và < 80 mmHg. Kết luận chính của nghiên cứu HOT là một khoảng nào đó giữa hai giới hạn, đó là không có một bằng chứng thuyết phục về lợi ích tăng thêm ở nhóm

có huyết áp thấp nhất, cũng như không có bằng chứng rằng nó sẽ gây hại. Một điều khiến nghiên cứu ít đưa ra được kết luận hơn mong đợi, là có ít sự phân biệt rạch ròi giữa 3 mức huyết áp mục tiêu. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân đái tháo đường, có bằng chứng mạnh mẽ rằng, huyết áp càng thấp thì nguy cơ cũng càng thấp. Nghiên cứu này cho ta sự hỗ trợ đáng tin cậy về việc duy trì huyết áp thấp ở bệnh nhân đái tháo đường.

Một phân tích ít được công bố là số liệu của nghiên cứu HOT trên những bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính. Trong 18.597 bệnh nhân có nồng độ creatinin máu trong giới hạn bình thường, 2.821 bệnh nhân có mức lọc cầu thận dưới 60 ml/phút. Nguy cơ tim mạch ở nhóm bệnh nhân có mức lọc cầu thận giảm, cao gấp 2 lần so với những bệnh nhân có mức lọc cầu thận bình thường sau 3,8 năm theo dõi. Điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác, giảm chức năng thận là yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh tim mạch. Một phát hiện khác, ngược lại với những bệnh nhân đái tháo đường, kiểm soát huyết áp tích cực cũng không có thêm lợi ích nào trong việc làm giảm các yếu tố nguy cơ. Hai thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát khác ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính là AASK và REIN-2, cũng cho rằng việc kiểm soát huyết áp tích cực không cho thêm lợi ích gì. Mới đây, theo kết quả phân tích nghiên cứu AASK cho thấy một trong 3 nhóm dùng thuốc (amlodipine), có giảm một trong các kết cục thứ phát ở nhóm có huyết áp thấp hơn. Tuy nhiên, mức độ giảm vẫn chưa rõ ràng. Thử nghiệm thứ 3, nghiên cứu MDRD lại thấy mức huyết áp thấp (120/75 so với 140/90 mmHg) có liên quan với khả năng làm chậm tiến triển tới suy thận và các kết cục cuối cùng của bệnh tim mạch. Cũng không rõ là tại sao các nghiên cứu này lại có những kết quả khác nhau như vậy: MDRD là nghiên cứu dài nhất (6 năm so với 3 năm ở nghiên cứu REIN-2 và 4 năm ở nghiên cứu AASK), và chỉ mất 2 năm thì tác dụng bảo vệ đã rõ ràng. Đường

cong xác suất cộng dồn của các kết cục đối với 2 nhóm gặp nhau sau 2 năm, nhưng cũng không tách ra sau 3 và 6 năm.

Nếu huyết áp là một yếu tố quan trọng đối với sự tiến triển đến giai đoạn cuối của bệnh thận là đúng, thì sẽ hợp lý nếu cho rằng nó có liên quan chặt chẽ với tỷ lệ mới mắc của các kết cục tim mạch ở bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối, bởi đa phần những bệnh nhân này đều có tăng huyết áp, và bệnh tim mạch là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong. Ở Mỹ, thống kê hệ thống số liệu bệnh thận cho thấy 45% các ca tử vong ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ là do bệnh tim mạch. Không may, là không có thử nghiệm lâm sàng nào nghiên cứu về kết quả điều trị tăng huyết áp ở nhóm bệnh nhân này. Tuy nhiên, có ít nhất 20 nghiên cứu quan sát liên quan tới huyết áp và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân chạy thận, đã được tổng hợp lại bởi Agarwal và Pickering. Loạt nghiên cứu này hầu như không thấy mối liên quan thông thường giữa huyết áp tâm thu và nguy cơ, và thực sự mối liên quan này có thể đảo ngược lại (huyết áp cao thì nguy cơ thấp), không liên quan theo hình chữ U (huyết áp quá cao hay quá thấp đều tăng nguy cơ). Mặc dù, tăng huyết áp không được kiểm soát tốt thì có nguy cơ cao, nhưng không một nghiên cứu nào chỉ ra mối liên quan giữa tăng huyết áp tâm thu và nguy cơ, điều thường thấy rõ ở các đối tượng khác.

17

Bệnh mạch máu ngoại biên

Tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ chính của bệnh mạch máu ngoại biên. Điều này rất quan trọng bởi hai lý do: thứ nhất vì nó làm mờ triệu chứng, và thứ hai vì nó là chỉ điểm nguy cơ cao cho các bệnh tim mạch. Chẩn đoán bệnh mạch máu ngoại biên khi trị số huyết áp cổ chân-cánh tay $< 0,9$ (tỷ lệ giữa huyết áp tâm thu động mạch khi đo ở cổ chân so với khi đo ở cánh tay), được đưa ra gần đây do NHANES thực hiện ở những người trên 40 tuổi, và tỷ lệ hiện mắc là 4,3%. Có sự kết hợp chặt chẽ giữa xơ vữa động mạch với tăng huyết áp, đái tháo đường, tăng cholesterol máu, hút thuốc lá và quan trọng nhất là tuổi. Trong một nghiên cứu của Framingham Offspring cho thấy, yếu tố nguy cơ lớn nhất của bệnh mạch máu ngoại biên là tuổi (tỷ suất chênh 2,6 cho mỗi 10 năm), tiếp đó là tăng huyết áp (tỷ suất chênh 2,2), hút thuốc (tỷ suất chênh 2,0). Trị số huyết áp cổ chân-cánh tay dự báo đột quỵ đáng tin cậy hơn là bệnh mạch vành. Một khi đã phát hiện ra bệnh mạch máu ngoại biên, thì chúng ta nên tìm kiếm bệnh lý xơ vữa ở các động mạch khác, vì có tới 60% bệnh nhân bệnh mạch máu ngoại biên có kèm theo bệnh mạch vành, bệnh mạch máu não hoặc cả hai. Trong khi đó, có khoảng 40% bệnh nhân bị bệnh mạch vành, hoặc mạch máu não có kèm theo bệnh mạch máu ngoại biên.

18

Lợi ích của điều trị tăng huyết áp

Việc điều trị tăng huyết áp đã được chứng minh làm giảm tỷ lệ đột quỵ từ 35-40%, bệnh mạch vành từ 20-25%, suy tim sung huyết trên 50%. Lợi ích của điều trị bằng thuốc hạ áp liên quan chặt chẽ với sự thay đổi của trị số huyết áp, hơn là việc chúng hạ huyết áp như thế nào. Đã có những nghiên cứu ở bệnh nhân tăng huyết áp giai đoạn I (huyết áp tâm thu từ 140-159 hoặc huyết áp tâm trương từ 90-99 mmHg) thấy rằng khi giảm được 12 mmHg trong 10 năm, thì có thể ngăn chặn được 1 tử vong cho mỗi 11 bệnh nhân được điều trị.

Bảng 5. Hiệu quả điều trị tăng huyết áp trên mô hình bệnh tật

Bệnh lý	Mức độ giảm trung bình
Đột quỵ	35-40%
Nhồi máu cơ tim	20-25%
Suy tim	50%

Chương 5

NHẬN THỨC VÀ KIỂM SOÁT TĂNG HUYẾT ÁP

- 19. Nhận thức về tăng huyết áp**
- 20. Kiểm soát huyết áp**
- 21. Các yếu tố liên quan đến việc kiểm soát huyết áp kém**

19

Nhận thức về tăng huyết áp

Điều tra của NHANES đã đưa ra tỷ lệ mắc tăng huyết áp, đồng thời cũng đã hỏi những người tham gia điều tra là họ có được chẩn đoán mắc bệnh tăng huyết áp không? Tỷ lệ bệnh nhân tăng huyết áp có nhận thức về bệnh của mình không thay đổi đáng kể trong vòng 10 năm qua: 1988 đến 1991 tỷ lệ này là 69,2%, và 68,9% từ 1999-2000. Mặc dù đạt được mức kiểm soát thấp (28% so với 34% ở người da trắng), nhưng những người Mỹ gốc Phi dường như có nhận thức tốt hơn về việc mình bị tăng huyết áp (73,9% so với 63,5%).

Ở các nước mà hệ thống chăm sóc y tế kém phát triển, thì mức độ nhận thức về tăng huyết áp thấp hơn rất nhiều. Ở Trung Quốc, có khoảng 35,6% người dân sống ở vùng thành thị nhận thức được về tình trạng tăng huyết áp của mình (năm 1991), trong khi đó tỷ lệ này chỉ là 13,9% ở các vùng nông thôn.

20

Kiểm soát huyết áp

Mức huyết áp gọi là được kiểm soát, theo quan niệm thông thường là dưới 140/90 mmHg. Theo một cuộc điều tra gần nhất của NHANES ở Mỹ từ năm 1999-2000, tỷ lệ bệnh nhân kiểm soát được huyết áp là 31%, trong khi đó tỷ lệ này là 53,1% đối với nhóm có dùng thuốc hạ áp. Do đó, có khoảng 40 triệu người Mỹ không đạt được mức kiểm soát huyết áp. Mặc dù con số thống kê thu được đáng thất vọng, nhưng tỷ lệ này đã tăng lên 6% ở cả nhóm điều trị và nhóm kiểm soát từ năm 1998-2000. Ở Mỹ, có khoảng 52% các bệnh nhân sử dụng thuốc hạ áp, trong khi đó tỷ lệ này ở châu Âu thấp hơn nhiều: ở Đức trong khi tỷ lệ bệnh nhân bị tăng huyết áp rất cao (56%), thì chỉ có 26% bệnh nhân sử dụng thuốc hạ huyết áp. Ở một số nước, thậm chí tỷ lệ này còn thấp hơn nhiều, ví dụ như ở Trung Quốc chỉ có 4% bệnh nhân ở vùng thành thị và 1% ở vùng nông thôn đạt mức kiểm soát huyết áp (năm 1991). Ở Ấn Độ tỷ lệ này là 8%. Trong thử nghiệm lâm sàng thì tỷ lệ này có thể đạt tới 70%. Điều quan trọng để đạt được mức kiểm soát huyết áp này là phải tuân thủ chặt chẽ phác đồ điều trị. Trong thực tế, người tham gia nghiên cứu có thể tuân thủ được.

Đối với những bệnh nhân tăng huyết áp, huyết áp 140/90 mmHg là cái đích cần đạt tới, nhưng đối với những bệnh nhân bị đái tháo đường hay bệnh thận mạn tính, thì huyết áp mục tiêu phải thấp hơn 130/80 mmHg. Tỷ lệ bệnh nhân đái tháo đường đạt được mức huyết áp kiểm soát từ 20-25%, cho thấy một con số thấp đáng

thất vọng, vì giảm huyết áp ở bệnh nhân đái tháo đường có ảnh hưởng lớn đối với việc giảm các biến chứng tim mạch. Điều này cũng tương tự đối với những bệnh nhân suy thận mạn: trong điều tra của NHANES III, chỉ có khoảng 11% bệnh nhân có bệnh thận mạn tính đạt được huyết áp dưới 130/85 mmHg.

Những gánh nặng do việc kiểm soát huyết áp kém tác động tới sức khỏe là vô cùng to lớn. Việc kiểm soát huyết áp đạt mục tiêu có thể làm giảm các bệnh tim mạch khoảng 19% ở nam và 31% ở nữ. Một nghiên cứu khác ở Anh cho thấy, việc kiểm soát huyết áp có thể ngăn chặn 30-35% bệnh mạch vành và 28-44% đột quỵ.

21

Các yếu tố liên quan đến việc kiểm soát huyết áp kém

Có rất nhiều lý do có thể giải thích tại sao có sự khó khăn trong quá trình kiểm soát huyết áp, cả từ phía y học lẫn yếu tố xã hội. Chúng ta có thể phân chia các lý do này thành ba nhóm chính: các yếu tố liên quan tới bệnh nhân, chăm sóc của cán bộ y tế, và từ hệ thống chăm sóc sức khỏe chung.

Thông thường, trước kia việc kiểm soát không tốt huyết áp được cho là từ phía bệnh nhân, với lý do người bệnh không sử dụng thuốc đã kê toa. Trong một cuộc điều tra cho thấy, khoảng 70% bác sĩ cho rằng thất bại trong điều trị là do sự thiếu tuân thủ điều trị của bệnh nhân, trong khi đó, khoảng 81% bệnh nhân cho rằng mình tuân thủ tốt quá trình điều trị. Trong một nghiên cứu gần đây cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân bỏ điều trị nằm trong khoảng 11-15% trong năm đầu tiên, và tăng lên 16-25% trong năm thứ hai. Đến lúc kết thúc hai năm điều trị, đã có tới 25-33% bệnh nhân không tiếp tục quá trình điều trị của mình. Báo cáo này chỉ ra rằng, việc tuân thủ điều trị có xu hướng giảm đi theo từng năm, trong khi việc kiểm soát huyết áp đòi hỏi phải dùng thuốc suốt đời. Các nghiên cứu khác gần đây cũng cho kết quả tương tự, khoảng 1/3 số bệnh nhân tăng huyết áp không được theo dõi đầy đủ. Thêm vào đó, có nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng, khoảng hơn 1/3 bệnh nhân không tuân thủ đúng quá trình điều trị của mình. Tóm lại, tuân thủ điều trị vẫn còn

là vấn đề tồn tại. Việc tuân thủ điều trị là rất cần thiết trong việc duy trì huyết áp, nhưng nó vẫn còn ở mức thấp và rõ ràng không kiểm soát được huyết áp là một yếu tố quan trọng làm tăng tỷ lệ bệnh tật và tử vong do huyết áp thường xuyên cao.

Một yếu tố quan trọng khác, là sự trì trệ của bác sĩ trong điều trị. Theo Berlowitz và cộng sự khi nghiên cứu tại các cơ sở chăm sóc cho thương binh (VA) thấy khoảng 40% bệnh nhân có trị số huyết áp trên 160/90 mmHg, mặc dù họ vẫn thường xuyên tái khám hai tháng một lần và số bệnh nhân được kê tăng thêm liều điều trị chỉ chiếm 7%. Tình trạng này không thể là kết quả của việc không để ý đến mục tiêu điều trị của bác sĩ. Trong một nghiên cứu khác tương tự như nghiên cứu VA, khoảng 97% bác sĩ biết rõ huyết áp mục tiêu là 140/90 mmHg. Kiến thức không nhất thiết quyết định hành vi. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu ở 21 bác sĩ tại các trung tâm chăm sóc sức khỏe ban đầu, đã quen thuộc với các khuyến cáo. Tỷ lệ bệnh nhân bị tăng huyết áp có số đo huyết áp tâm thu trên 140 mmHg chiếm 93% các lần thăm khám. Trong một nghiên cứu gần đây, điều tra các báo cáo với 7.253 bệnh nhân của các bác sĩ gia đình ở phía nam nước Mỹ, người ta thấy có một tỷ lệ rất cao số lần khám có huyết áp tâm thu trên 140 mmHg, hoặc huyết áp tâm trương trên 90 mmHg mà bác sĩ không tăng liều thuốc. Như vậy, rõ ràng là có mối liên quan tuyến tính giữa sự trì trệ trong điều trị và mức độ kiểm soát huyết áp. Ở nhóm mà sự điều trị trì trệ nhất (dường như không tăng thuốc điều trị), tỷ lệ kiểm soát huyết áp là 25% ở lần khám đầu tiên, và chỉ còn 6% ở lần khám tiếp theo. Ngược lại, ở nhóm điều trị ít trì trệ nhất thì tỷ lệ này tăng lên từ 53-75%.

Trong một tổng kết gần đây nhất ở Mỹ về tỷ lệ kiểm soát huyết áp đạt được ở các hệ thống chăm sóc sức khỏe khác nhau, cũng như trong các thử nghiệm trên lâm sàng, Krakoff cho rằng có 4 loại can thiệp có thể làm tăng mức độ kiểm soát huyết áp:

1. Tăng cường giáo dục và phản hồi cho bác sĩ điều trị (chú ý về sự trì trệ trong điều trị).
2. Tận dụng tối ưu các đối tượng chăm sóc khác không phải bác sĩ như điều dưỡng, dược sĩ...
3. Sử dụng ngày một rộng rãi bệnh án điện tử.
4. Khuyến khích bệnh nhân tự theo dõi huyết áp tại nhà.

Bảng 6. Các yếu tố liên quan tới việc khó kiểm soát huyết áp

Bệnh nhân	Bác sĩ	Hệ thống chăm sóc sức khỏe
Tuổi cao	Trì trệ trong điều trị	Thiếu các điều kiện chăm sóc phù hợp
Huyết áp kháng trị	Sử dụng thuốc không phù hợp	
Kém hợp tác, tuân thủ	Thiếu kiến thức	
Không tin tưởng quá trình chăm sóc		

PHẦN II

**CƠ CHẾ BỆNH SINH
VÀ SINH LÝ BỆNH
CỦA TĂNG HUYẾT ÁP**

Chương 1

PHÂN LOẠI TĂNG HUYẾT ÁP NGUYÊN PHÁT

- 22. Định nghĩa tăng huyết áp nguyên phát**
- 23. Phân loại tăng huyết áp nguyên phát**

22

Định nghĩa tăng huyết áp nguyên phát

Tăng huyết áp nguyên phát, chiếm tới 95% các trường hợp và được định nghĩa là mức huyết áp cao mà các nguyên nhân thứ phát rõ ràng (như bệnh mạch máu thận, chứng cường aldosterone, U tủy thượng thận) không được xác định.

Mặc dù tăng huyết áp nguyên phát là một rối loạn không đồng nhất và một số nguyên nhân chính gây tăng huyết áp nguyên phát đã được tìm hiểu. Ví dụ, thừa cân và béo phì có thể chiếm từ 65 tới 75% nguy cơ gây tăng huyết áp nguyên phát (sẽ được đề cập sau). Các yếu tố khác như lối sống tĩnh tại, uống quá nhiều rượu hoặc ăn mặn hay ăn ít kali cũng được cho là gây tăng huyết áp ở nhiều bệnh nhân được coi là bị tăng huyết áp nguyên phát. Vì vậy, định nghĩa tăng huyết áp nguyên phát là tình trạng huyết áp tăng không có nguyên nhân, có lẽ không thật sự phù hợp, vì những yếu tố nguy cơ như đã trình bày ở trên có thể gặp ở nhiều bệnh nhân.

23

Phân loại tăng huyết áp nguyên phát

Huyết áp là một biến định lượng với phân bố bình thường hơi lệch về bên phải. Mặc dù không có một mức huyết áp rõ ràng, mà ở mức đó bệnh tim mạch bắt đầu xuất hiện, một định nghĩa về tăng huyết áp cho dù hơi tùy ý cũng sẽ hữu ích trong việc đưa ra quyết định điều trị. Phân loại tăng huyết áp được sử dụng phổ biến nhất, được đề xuất vào năm 2003 tại báo cáo lần thứ 7 của Ủy ban Quốc gia Hoa Kỳ về phòng chống, phát hiện, đánh giá và điều trị Tăng huyết áp (JNC-7). Phân loại này dựa trên trung bình của 2 hay nhiều giá trị huyết áp được ghi nhận sau lần thăm khám sàng lọc ban đầu, cho những người chưa từng điều trị thuốc hạ huyết áp và không mắc các bệnh cấp tính. Khi huyết áp tâm trương và huyết áp tâm thu rơi vào các mức phân loại khác nhau, JNC-7 đề xuất rằng mức phân loại cao hơn nên được lựa chọn để xác định mức huyết áp của bệnh nhân.

Theo tiêu chí của JNC-7, huyết áp bình thường khi trị số huyết áp tâm thu < 120 mmHg và trị số huyết áp tâm trương < 80 mmHg. Những người có mức huyết áp tâm thu nằm ở mức từ 120 tới 139 mmHg hoặc huyết áp tâm trương nằm giữa mức 80 và 89 mmHg, được định nghĩa là *tiền tăng huyết áp*. Chẩn đoán tăng huyết áp được xác định khi huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg. Tăng huyết áp còn được phân thành 2 giai đoạn theo trị số huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương của bệnh nhân. Giai đoạn 1, giai đoạn nhẹ (huyết áp tâm thu từ 140 tới 159 mmHg

và/hoặc huyết áp tâm trương từ 90 tới 99 mmHg), là giai đoạn thường gặp nhất chiếm xấp xỉ 80% các trường hợp tăng huyết áp. Giai đoạn 2 của tăng huyết áp bao gồm các bệnh nhân có huyết áp tâm thu ≥ 160 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương ≥ 100 mmHg. Tăng huyết áp tâm thu đơn độc được xác định khi huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg và huyết áp tâm trương < 90 mmHg và cũng được chia theo các giai đoạn tương ứng.

Bằng việc sử dụng định nghĩa trên và bao gồm cả các bệnh nhân đang dùng các thuốc điều trị tăng huyết áp, xấp xỉ 25,1% số người trưởng thành ở Việt Nam bị tăng huyết áp (2008). Tỷ lệ này cũng thay đổi tùy theo:

1. Tuổi, do huyết áp tâm thu tăng trong suốt cuộc đời, trong khi đó huyết áp tâm trương chỉ tăng cho tới tuổi 55 đến 60.
2. Giới, tăng huyết áp phổ biến hơn ở nam giới so với phụ nữ tiền mãn kinh.
3. Vùng địa lý, tăng huyết áp phổ biến hơn ở một số vùng miền địa lý nhất định.
4. Tình trạng kinh tế xã hội, tương quan nghịch với sự phổ biến, tình trạng bệnh tật cũng như tỷ lệ tử vong của tăng huyết áp.

Chương 2

CÁC YẾU TỐ CƠ BẢN ĐIỀU HÒA TUẦN HOÀN

- 24. Cung lượng tim và sự điều hòa dòng máu tổ chức**
- 25. Các nguyên lý cơ bản của việc điều hòa huyết áp**
- 26. Điều hòa ngược thận-thể dịch là cơ chế ưu thế trong điều hòa huyết áp lâu dài**

24

Cung lượng tim và sự điều hòa dòng máu tổ chức

Bàn luận về điều hòa lưu lượng tim thường bắt đầu với công thức nổi tiếng: *lưu lượng tim = thể tích tâm thu x nhịp tim*. Công thức trên chỉ ra các yếu tố quyết định ảnh hưởng tới lưu lượng tim, nhưng nó không làm sáng tỏ các yếu tố quan trọng khác ảnh hưởng tới lưu lượng tim, lưu lượng máu tĩnh mạch trở về tim hoặc lưu lượng máu ở tổ chức. Để làm sáng tỏ vấn đề này, hãy xem xét câu hỏi dưới đây: *Cung lượng tim sẽ thay đổi như thế nào sau 7 ngày nếu cắt 1 bên thận: tăng, giảm hoặc không đổi?* Đáp án đúng là giảm lưu lượng tim. Tại sao lưu lượng tim lại giảm khi cắt 1 bên thận, trong khi không có một sự ảnh hưởng rõ rệt nào lên khả năng bơm máu của tim hoặc nhịp tim? Không dễ để hiểu ra vấn đề, nếu chúng ta chỉ nghĩ về tim. Tuy nhiên, câu trả lời trở nên hiển nhiên nếu chúng ta biết rằng lưu lượng tim, trong trạng thái ổn định, bằng tổng lưu lượng máu của toàn bộ các tổ chức, cơ quan trong cơ thể.

Có mối liên quan mật thiết giữa lưu lượng tim và lưu lượng máu mô, và điều này giải thích tại sao khi cắt bỏ 1 thận hoặc bất cứ cơ quan nào khác đều làm giảm lưu lượng tim. Việc loại bỏ 1 thận làm giảm lưu lượng máu trở về tim xấp xỉ khoảng 10% (giả thuyết rằng tổng lưu lượng máu tới 2 thận chiếm khoảng 20% lưu lượng tim). Thể tích tuần hoàn rất ít thay đổi, vì thận còn lại có khả năng nhanh chóng tăng bài tiết, cân bằng với lượng nước và điện giải đưa vào. Giảm lưu lượng tim cũng có thể quan sát thấy trong trường hợp cắt cụt 1 tay hoặc 1 chân, hoặc loại bỏ 1 mô nào đó

trong cơ thể. Ví dụ này chỉ ra rằng, lưu lượng tim được xác định không chỉ bởi chức năng của tim mà còn bởi tuần hoàn ngoại vi. Ngoại trừ trường hợp suy tim nặng và tim không đủ khả năng bơm lượng máu tĩnh mạch trở về, lưu lượng tim được xác định chủ yếu bởi nhu cầu chuyển hóa của các mô và các cơ quan trong cơ thể. Mặc dù các cơ chế thần kinh nội tiết và các cơ chế nội sinh, cho phép tim có thể thích nghi một cách hiệu quả với sự thay đổi lưu lượng máu tĩnh mạch trở về.

Khái niệm cơ bản này sẽ rất hữu ích trong việc giải thích những thay đổi của lưu lượng tim trong khi gắng sức (khi hoạt động chuyển hóa và lưu lượng máu tới cơ vân tăng lên), sau khi ăn 1 bữa thịnh soạn (làm tăng hoạt động chuyển hóa và lưu lượng máu tới hệ tiêu hóa) và trong các tình trạng bệnh lý như tăng huyết áp khi lưu lượng tim được xác định bởi nhu cầu chuyển hóa của các mô. Trong phần lớn các trường hợp, khả năng bơm máu của tim đóng vai trò quan trọng trong việc xác định lưu lượng tim.

Điều hòa lưu lượng máu ở mô và cung lượng tim

Tầm quan trọng của tích hợp các nguyên lý điều hòa lưu lượng máu tới mô, trong khi thảo luận về lưu lượng tim có thể được minh họa bằng tác dụng của các thuốc co mạch và giãn mạch. Trong phần lớn các trường hợp, lưu lượng tim thay đổi rất ít kể cả khi nồng độ các chất gây co mạch (ví dụ angiotensin II) hoặc các chất giãn mạch (ví dụ các thuốc chẹn kênh canxi) tăng cao. Nếu sự điều hòa lưu lượng tim cũng là sự điều hòa tổng thể lưu lượng máu tại các cơ quan, thì tại sao lưu lượng tim không thay đổi đáng kể trong các trường hợp như vậy?

Để trả lời câu hỏi này, chúng ta phải cân nhắc đến một trong các nguyên tắc cơ bản nhất của chức năng tuần hoàn, đó là khả năng mô *tự điều hòa* lượng máu tới chính mô đó, tùy theo nhu cầu chuyển hóa và các chức năng khác của bản thân nó. Việc dùng các

chất gây co mạch mạnh như angiotensin II có thể gây giảm lưu lượng tim tạm thời, nhưng thường có rất ít tác dụng lâu dài nếu nó không làm thay đổi tốc độ chuyển hóa của mô. Tương tự như vậy, phần lớn các chất gây giãn mạch chỉ làm thay đổi tạm thời lưu lượng máu tới mô và lưu lượng tim, nếu chúng không làm thay đổi chuyển hóa của mô.

Vì vậy, để giải thích sự điều hòa lưu lượng tim một cách hiệu quả, việc nắm rõ các cơ chế kiểm soát lưu lượng máu ở các mô khác nhau là rất cần thiết. Sự điều hòa lưu lượng máu tại các mô, đúng với phần lớn các hệ thống sinh lý, liên quan tới các cơ chế tạm thời và lâu dài. Các cơ chế kiểm soát tức thời xảy ra trong vòng vài giây hoặc vài phút, gây ra co hoặc giãn hệ thống mạch. Sau khi sử dụng một chất gây co mạch mà không làm thay đổi tốc độ chuyển hóa của các mô, sự cung cấp chất dinh dưỡng và ôxy cho các mô, cũng như sự tích tụ các sản phẩm chuyển hóa cũng chỉ giảm nhất thời. Điều này lại gây ra sự giãn mạch và đưa lưu lượng máu tới mô trở về bình thường. Ở một số mô, nơi mà sự điều hòa lưu lượng máu không chịu ảnh hưởng bởi nhu cầu chuyển hóa như ở thận, một vài chất gây co mạch như angiotensin II có thể gây giảm nhẹ, hằng định lưu lượng máu tới thận, nhưng hầu như không làm thay đổi lưu lượng tim. Các yếu tố điều tiết tức thời khác, như phản ứng của mô cơ cũng làm thay đổi sức cản của thành mạch, để đáp ứng với sự thay đổi huyết áp và giúp tự duy trì lưu lượng máu tới các mô khác nhau.

Sự điều hòa lưu lượng máu lâu dài xảy ra sau vài ngày hoặc vài tuần có liên quan đến sự thay đổi cấu trúc mạch máu, như dày thành mạch và giảm số lượng các mao mạch ở một số tổ chức khi huyết áp tăng kéo dài. Cùng với đó, các cơ chế tức thời cũng như dài hạn duy trì mức tưới máu theo yêu cầu của từng tổ chức để đảm bảo chức năng bình thường của nó. Vì vậy, trong phần lớn các tình trạng sinh lý, ngoại trừ các tình trạng ảnh hưởng tới khả

năng co bóp của tim, lưu lượng tim chủ yếu phản ánh sự phối hợp hoạt động của nhiều cơ chế kiểm soát lưu lượng máu tới các cơ quan khác nhau của cơ thể.

Trong các tình trạng như suy tim, hoặc khi có sự gia tăng đáng kể lưu lượng tim để đáp ứng nhu cầu chuyển hóa của cơ thể như khi gắng sức, các yếu tố khác nhau làm thay đổi sự co bóp của tim cũng đóng vai trò quan trọng trong điều hòa lưu lượng tim.

Điều hòa lưu lượng máu ở đối tượng huyết áp bình thường và tăng huyết áp

Chức năng chủ yếu của hệ tuần hoàn là cung cấp đủ lượng máu tới mô theo nhu cầu của tổ chức. Điều này được thực hiện nhờ các cơ chế kiểm soát tại chỗ của tổ chức, nhằm điều hòa trương lực mạch máu cũng như các cơ chế điều hòa tuần hoàn nói chung ảnh hưởng tới sự co bóp của tim và trương lực mạch. Ví dụ, trong khi tập luyện cường độ cao, tình trạng tại chỗ (sự tích tụ các sản phẩm chuyển hóa hoặc giảm nồng độ ôxy và chất dinh dưỡng) của các cơ vân gây giãn mạch và cho phép cung cấp lưu lượng máu đầy đủ để đáp ứng nhu cầu tăng chuyển hóa của cơ. Tuy nhiên, điều này cũng làm giảm sức cản ngoại vi, gây giảm huyết áp. Bình thường, tác dụng này sẽ được cân bằng bởi các thay đổi thần kinh thể dịch có xu hướng làm tăng huyết áp.

Nếu vì lý do nào đó mà tình trạng giãn các mạch ngoại vi kéo dài trong vài ngày, như trong các trường hợp thiếu máu hoặc có thông động tĩnh mạch lớn, các cơ chế điều hòa phụ sẽ xuất hiện như thận tăng cường giữ muối, nước làm tăng huyết áp hoặc thậm chí là phì đại cơ tim, nếu kích thích kéo dài vài tuần. Vì vậy, các yếu tố điều hòa tuần hoàn bao gồm các yếu tố ảnh hưởng tới lưu lượng tim, huyết áp, thể tích tuần hoàn và các yếu tố khác phối hợp hoạt động để cung cấp lượng máu đầy đủ tới các mô của cơ thể.

Trong tăng huyết áp, các cơ chế điều hòa tương tự cũng được vận hành. Tuy nhiên, một trong những đặc trưng quan trọng ở nhiều, nhưng không phải tất cả các bệnh nhân tăng huyết áp, đó là tăng sức cản ngoại vi. Liệu điều này có làm giảm lưu lượng máu tới tổ chức? Ngoại trừ các bệnh nhân tăng huyết áp có suy tim hoặc tổn thương cơ quan đích nặng, câu trả lời nhìn chung là không. Trong phần lớn các trường hợp, lưu lượng máu ở các tổ chức gần tương đương ở đối tượng huyết áp bình thường và tăng huyết áp, và được điều hòa để cung cấp đầy đủ lượng máu cho nhu cầu của tổ chức. Vì vậy, mô hình huyết động thường thấy ở những người không béo phì có tăng huyết áp nguyên phát là lưu lượng máu bình thường, mức tiêu thụ oxy bình thường và tăng sức cản thành mạch.

Ví dụ, lưu lượng máu não luôn duy trì ổn định ở mức khoảng 50 mL/phút cho 100 g/trọng lượng mô đối với bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát. Lưu lượng tuần hoàn vành cũng tăng, tỷ lệ thuận với sự phì đại của cơ tim trong tăng huyết áp nguyên phát. Tuy nhiên, lưu lượng máu cho 1 đơn vị thể trọng của cơ tim thường duy trì ổn định với khoảng 80 mL/phút cho 100 g/trọng lượng mô. Lưu lượng máu ở các tạng giảm nhẹ trong tăng huyết áp nguyên phát, giá trị bình thường vào khoảng 750 mL/phút/m² so với mức khoảng 800 mL/phút/m² đối với người có huyết áp bình thường. Lưu lượng máu tới da cũng duy trì ở mức bình thường trong tăng huyết áp nguyên phát.

Mặc dù lưu lượng máu tới cơ lúc nghỉ, trong phần lớn các trường hợp, vẫn duy trì ở mức bình thường trong tăng huyết áp nguyên phát, một số khác biệt trong điều hòa lưu lượng máu cũng được ghi nhận. Ví dụ, khả năng giãn các mạch máu của cơ ở một số bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát, cũng như sức cản của mạch máu có thể bị ảnh hưởng. Việc giảm lưu lượng máu "đảo ngược" trong tăng huyết áp, có thể là kết quả của những thay đổi về cấu trúc do phì đại thành mạch và rối loạn chức năng nội mạc, cũng như giảm giải phóng nitric oxide.

Nhìn chung, cường độ lao động tối đa được lượng hóa bởi mức ôxy tiêu thụ, giảm tương ứng với mức độ trầm trọng của tăng huyết áp. Huyết áp động mạch cao trước khi hoạt động và thậm chí còn tăng cao hơn trong cả quá trình hoạt động thể lực. Trong tình trạng rối loạn sự giãn mạch, tăng huyết áp sẽ tổng máu đưa tới các cơ, nhưng nó cũng làm tăng hậu gánh của tim, làm giới hạn cả lưu lượng tim và khả năng hoạt động thể lực. Ở cường độ luyện tập dưới mức tối đa, lưu lượng tim và lưu lượng máu tới cơ nhìn chung tương đương nhau và giống với lưu lượng quan sát thấy trong điều kiện huyết áp bình thường. Tuy nhiên, những lưu lượng này đạt được với mức sức cản mạch và huyết áp cao hơn. Sự ảnh hưởng của sức cản và huyết áp triệt tiêu lẫn nhau để tạo ra lưu lượng bình thường ở phần lớn các mô.

Ở các bệnh nhân béo phì có tăng huyết áp, lưu lượng máu tới cơ khi nghỉ tính theo gram trọng lượng mô, có thể tăng ở một mức nào đó so với những người gầy. Tuy nhiên, tăng lưu lượng máu tới cơ diễn ra khi lao động bị suy giảm và tình trạng sung huyết cẳng tay do tắc nghẽn tạm thời động mạch cánh tay ở bệnh nhân béo phì ít hơn so với những người gầy có huyết áp bình thường. Vì vậy, mặc dù tăng huyết áp liên quan đến béo phì, có thể đi kèm với sự gia tăng lưu lượng máu lúc nghỉ, nhưng dự trữ lưu lượng thường bị giảm xuống.

Ở những người lớn tuổi tăng huyết áp, tổng lưu lượng máu toàn cơ thể (cũng như lưu lượng tim) thường giảm, so với lưu lượng ở những người trẻ. Điều này cũng không ngạc nhiên nếu ta xét đến tổng khối cơ ở người gầy cũng thường giảm theo tuổi. Bởi vì, lưu lượng tim bằng tổng lưu lượng dòng máu tới tất cả các mô, giảm khối lượng cơ và giảm hoạt động thể lực, đặc trưng ở bệnh nhân lớn tuổi tăng huyết áp, cũng đi kèm với sự giảm lưu lượng tim và giảm mức tiêu thụ ôxy của cơ thể.

Lưu lượng máu thận có thể tăng, bình thường hoặc giảm trong tăng huyết áp nguyên phát. Tuy nhiên, điều khác biệt này nên được nhìn nhận dưới góc độ về chức năng đặc biệt của thận và các tình trạng ảnh hưởng đến lưu lượng máu thận. Ví dụ, tăng lượng protein trong khẩu phần, tăng tiêu thụ muối, và tăng cân quá nhiều, tất cả đều liên quan tới tăng lưu lượng máu thận. Giảm các đơn vị thận, có thể xảy ra ở những bệnh nhân tăng huyết áp và đái tháo đường trong một thời gian dài không được kiểm soát, sẽ dẫn tới giảm lưu lượng máu thận. Suy giảm lưu lượng máu thận cũng liên quan tới tăng huyết áp ở một số người.

Tầm quan trọng của huyết áp động mạch trong điều hòa lưu lượng máu tới các tổ chức

Lưu lượng máu tới các tổ chức đầy đủ để đáp ứng nhu cầu hoạt động bình thường hàng ngày đòi hỏi huyết áp phù hợp. Điều này được minh họa bằng đáp ứng với hoạt động thể lực ở bệnh nhân bị rối loạn thần kinh tự chủ. Khi một người với phản xạ thần kinh tự chủ bình thường, bắt đầu tập luyện, sức cản thành mạch ở các cơ vân giảm xuống, trong khi lưu lượng máu tới cơ và lưu lượng tim tăng đáng kể và huyết áp vẫn tương đối hằng định. Ở những người có rối loạn chức năng thần kinh tự chủ, việc hoạt động thể lực cũng làm giảm sức cản thành mạch, nhưng huyết áp cũng giảm và lưu lượng máu tới cơ và lưu lượng tim chỉ tăng ở mức vừa phải, do rối loạn các phản xạ tự chủ. Vì vậy, bệnh nhân thường không dung nạp với việc tập luyện và thường bị ngất.

Khi lưu lượng tim không đủ đáp ứng nhu cầu bình thường của mô, trong suy tim hoặc giảm thể tích tuần hoàn nghiêm trọng, sự hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm và hệ renin-angiotensin cũng như các yếu tố hóc môn khác gây co mạch, có thể vượt quá mức điều hòa bình thường ở một số cơ quan như cơ vân và da. Điều này giữ cho huyết áp không tụt xuống quá thấp và cung cấp đủ lưu lượng máu cho các cơ quan sinh tồn, đặc biệt là não và tim.

25

Các nguyên lý cơ bản của việc điều hòa huyết áp

Chức năng quan trọng nhất của huyết áp là tạo ra lực đẩy để đưa máu đi trong hệ tuần hoàn, nhằm đáp ứng nhu cầu của các mô. Do đó, điều hòa huyết áp là một chức năng sinh lý phức tạp phụ thuộc vào hoạt động hiệp đồng của hệ tim mạch, thận, thần kinh, nội tiết và các cơ chế điều hòa tại chỗ của mô.

Huyết áp thay đổi trong suốt cả ngày phụ thuộc vào các hoạt động của cơ thể, ảnh hưởng của môi trường, và đáp ứng của các cơ quan điều hòa huyết áp. Tăng huyết áp thường được cho là một rối loạn ở mức độ trung bình mà tại đó huyết áp vẫn được điều hòa, mặc dù đã có sự gia tăng đáng kể các trị số huyết áp khác nhau, bao gồm huyết áp động mạch tối đa, huyết áp hay thay đổi, huyết áp ngày và đêm, huyết áp do stress, v.v... Rất nhiều vấn đề tim mạch liên quan tới tăng huyết áp, như phì đại tim và mạch máu do các cơ chế bù trong tăng huyết áp, và việc hạ huyết áp có thể đảo ngược phần lớn các thay đổi này nếu chúng chưa tiến triển quá nhiều.

Các cơ chế điều hòa huyết áp tại chỗ, hóc môn, thần kinh và thận thường được đề cập để lý giải tại sao chúng ảnh hưởng tới sự co bóp của tim, hoặc sức cản thành mạch từ công thức: *huyết áp trung bình = lưu lượng tim x tổng sức cản mạch ngoại vi*. Công thức trên (cùng với các yếu tố phụ ảnh hưởng tới dung tích của mạch, cũng như khả năng trao đổi qua mao mạch), đủ để giải thích

sự điều hòa huyết áp trong ngắn hạn, nhưng không đủ khi đề cập đến những bất thường trong việc điều hòa huyết áp lâu dài, như trong tăng huyết áp.

Để minh họa vấn đề này, hãy xem xét câu hỏi: *Huyết áp, lưu lượng tim và thể tích dịch ngoại bào sẽ thay đổi thế nào sau vài ngày, khi sức cản ngoại vi tăng thêm 50% do đóng lỗ thông động-tĩnh mạch?* Trong trường hợp này, khả năng co bóp của tim không thay đổi một cách trực tiếp và sức cản ngoại vi tăng từ từ thêm 50%. Một số người có thể cho rằng huyết áp cũng tăng từ từ, nếu sự tăng sức cản ngoại vi được duy trì. Tuy nhiên, vài ngày sau khi đóng lỗ thông động-tĩnh mạch, người ta không phát hiện thấy bất cứ sự thay đổi nào của huyết áp trung bình, mặc dù sự tăng sức cản ngoại vi vẫn được duy trì. Tương tự như vậy, sự gia tăng sức cản ngoại vi do cắt cụt chi hoặc suy chức năng tuyến giáp (làm giảm tốc độ chuyển hóa của các mô và tăng sức cản thành mạch), hoặc giảm sức cản ngoại vi do lỗ thông động-tĩnh mạch, thiếu máu hoặc cường giáp, không ảnh hưởng đáng kể tới huyết áp trung bình về lâu dài. Tại sao những thay đổi lớn từ từ của sức cản ngoại vi lại không có ảnh hưởng đáng kể tới huyết áp trung bình? Để hiểu được cơ chế điều hòa huyết áp trong những trường hợp này, chúng ta phải hiểu được 2 khái niệm sau: (1) các cơ chế điều hòa huyết áp phụ thuộc thời gian; (2) tầm quan trọng trong việc duy trì cân bằng vào-ra của nước và điện giải, và vai trò của huyết áp trong duy trì cân bằng này (sẽ được trình bày ở phần sau).

Cơ chế điều hòa ngược huyết áp phụ thuộc thời gian

Các hệ thống kiểm soát huyết áp thường được xem xét khi chúng ở trạng thái cân bằng, và yếu tố thời gian thường không được đề cập đến. Các cơ chế kiểm soát tức thời cũng thường được nhấn mạnh hơn so với các cơ chế điều hòa lâu dài, có thể vì được nghiên

cứu một cách đầy đủ hơn và cũng dễ giải thích hơn. Mặc dù phần lớn các rối loạn về tim mạch, trong đó có tăng huyết áp, liên quan tới bất thường trong điều hòa dài hạn.

Nếu chúng ta xem xét mức điều hòa ngược tối đa của một số yếu tố kiểm soát huyết áp, thì hiển nhiên mức độ của chúng phụ thuộc rất nhiều vào thời gian. Ví dụ như đáp ứng của một số hệ thống điều hòa chủ yếu sau khi có sự thay đổi huyết áp đột ngột như trong tình trạng mất máu cấp. Mức độ phản ứng của các hệ thống khác nhau có thể được diễn tả bởi *ngưỡng điều hòa ngược* của mỗi hệ cơ quan, ngưỡng càng cao, đáp ứng càng mạnh. Ba cơ chế điều hòa quan trọng của thần kinh bắt đầu chỉ sau vài giây:

1. Thụ thể nhận cảm áp lực ở các động mạch, phát hiện sự thay đổi huyết áp và đưa các tín hiệu của các phản xạ tự động tới tim và mạch máu, để đưa huyết áp trở về bình thường.
2. Thụ thể nhận cảm hóa học phát hiện ra sự thay đổi của ôxy và cacbonic trong máu, nó bắt đầu các đáp ứng điều hòa ngược, làm thay đổi huyết áp.
3. Hệ thần kinh trung ương, đáp ứng tức thì với tình trạng thiếu máu của trung tâm vận mạch ở hành não, đặc biệt khi huyết áp giảm xuống dưới 50 mmHg.

Mỗi cơ chế thần kinh đều diễn ra nhanh chóng và có tác dụng lên việc điều chỉnh huyết áp. Trong vòng vài phút hoặc vài giờ sau khi có rối loạn của huyết áp, một số cơ chế điều hòa phụ bắt đầu tham gia, bao gồm:

1. Tái phân bố lại dịch từ khoảng kẽ vào trong lòng mạch, đáp ứng lại sự giảm huyết áp (và ngược lại, tái phân bố lại dịch từ lòng mạch vào trong khoảng kẽ trong trường hợp tăng huyết áp).

2. Hệ renin-angiotensin được hoạt hóa khi huyết áp hạ xuống quá thấp và bị ức chế khi huyết áp tăng trên mức bình thường.
3. Các hệ thống khác gây giãn mạch bị ức chế khi huyết áp giảm và bị kích thích khi huyết áp tăng trên mức bình thường.

Phần lớn các yếu tố điều hòa huyết áp là các hệ thống kiểm soát *tự lệ*. Điều này có nghĩa là chúng sẽ điều chỉnh được một phần sự thay đổi huyết áp, chứ không bao giờ điều chỉnh được toàn bộ. Chẳng hạn như đối với phản xạ giảm áp có ngưỡng điều hòa tương ứng xấp xỉ 2,0 khi có sự thay đổi huyết áp đột ngột, do đó chỉ bù được khoảng 2/3 sự thay đổi huyết áp.

Chỉ duy nhất một hệ cơ quan có khả năng điều hòa huyết áp trở về mức ban đầu, nếu được hoạt hóa đủ thời gian, đó là hệ thống điều hòa ngược thận-thể dịch. Vì vậy, cơ chế điều hòa ngược thận-thể dịch sẽ không dừng lại, cho đến khi huyết áp động mạch hoàn toàn trở về mức kiểm soát ban đầu. Điều này sẽ được đề cập kỹ hơn ở phần sau.

26

Điều hòa ngược thận-thể dịch là cơ chế ưu thế trong điều hòa huyết áp lâu dài

Có những nguyên tắc cơ bản giúp hiểu rõ việc kiểm soát huyết áp lâu dài do cơ chế điều hòa ngược thận-thể dịch. Thể tích dịch ngoại bào, được xác định bởi sự cân bằng giữa lượng hấp thu và bài tiết của thận đối với muối và nước. Kể cả khi có sự mất cân bằng tạm thời giữa 2 quá trình này, cũng có thể dẫn tới sự thay đổi thể tích dịch ngoại bào và có thể thay đổi huyết áp. Ở trạng thái ổn định, luôn có sự cân bằng một cách tuyệt đối giữa lượng muối và nước được hấp thu và bài tiết. Nếu không, sẽ xuất hiện tình trạng tích lũy hoặc mất dịch, gây suy tuần hoàn chỉ trong vài ngày. Trên thực tế, việc duy trì thăng bằng muối, nước còn quan trọng hơn việc duy trì trị số huyết áp bình thường, và như sẽ được trình bày dưới đây, tăng huyết áp chính là cách điều hòa những cân bằng này về mặt rối loạn chức năng thận.

Cơ chế then chốt trong điều hòa thăng bằng muối, nước là bài natri niệu và nước theo áp lực, tăng huyết áp làm tăng bài xuất muối và nước

Trong phần lớn các trường hợp, cơ chế này góp phần duy trì ổn định huyết áp và thể tích tuần hoàn. Ví dụ, khi huyết áp tăng lên vượt quá ngưỡng của thận, tăng sức cản ngoại vi hoặc khả năng co bóp của tim, cũng làm tăng bài tiết muối và nước thông qua cơ chế bài natri niệu theo áp lực, trong trường hợp chức năng thận không

bị rối loạn. Cho đến khi lượng dịch bài tiết vượt quá lượng dịch đưa vào, thể tích dịch ngoại bào tiếp tục giảm, làm giảm lưu lượng tuần hoàn về tim và lưu lượng tim cho đến khi huyết áp trở về bình thường và thăng bằng dịch được tái lập.

Một đặc điểm quan trọng trong cơ chế bài natri niệu theo áp lực, đó là có rất nhiều hệ thống thần kinh và hóc môn có khả năng khuếch đại hoặc làm giảm ảnh hưởng của huyết áp lên việc bài xuất muối, nước. Ví dụ, trong các trường hợp tăng tiêu thụ muối kéo dài, chỉ cần một thay đổi nhỏ của huyết áp là đủ để duy trì cân bằng muối ở phần lớn mọi người. Một nguyên nhân làm cho huyết áp kém nhạy với sự thay đổi lượng muối tiêu thụ là giảm tổng hợp các hóc môn chống bài natri niệu như angiotensin II và aldosterone, điều này làm tăng tác dụng bài natri niệu theo áp lực và cho phép cân bằng natri được duy trì với sự tăng huyết áp tối thiểu. Mặt khác, sự hoạt hóa quá mức các hệ thống chống bài natri niệu có thể làm giảm hiệu quả của bài natri niệu theo áp lực, bằng cách này huyết áp phải tăng cao hơn để duy trì cân bằng muối.

Một điểm quan trọng khác của cơ chế bài natri niệu theo áp lực là cơ chế này sẽ tiếp tục vận hành cho đến khi huyết áp trở về mức huyết áp ban đầu. Nói cách khác, cơ chế này là một phần của hệ thống kiểm soát *điều hòa ngược đầy đủ*. Với những hiểu biết hiện nay thì đây là cơ chế duy nhất có khả năng điều hòa ngược đầy đủ trong kiểm soát huyết áp của cơ thể, và đây là cơ chế chủ đạo trong điều hòa huyết áp lâu dài.

Đặc điểm điều hòa đầy đủ của hệ thống điều hòa ngược thân-thể dịch làm tăng huyết áp không kèm theo sự thay đổi bài tiết natri theo áp lực, điều có thể xảy ra khi tăng sức cản ngoại vi do đóng lỗ thông động-tĩnh mạch, hẹp động mạch chủ dưới động mạch thận (hẹp động mạch chủ trên động mạch thận gây tăng huyết áp rõ rệt) hoặc các thay đổi khác gây tăng sức cản ngoại vi nhưng không ảnh

hường tới sức cản mạch thận. Co mạch ngoại vi, ban đầu gây tăng huyết áp, nhưng sự tăng huyết áp này không được duy trì lâu. Miễn là sự bài tiết natri niệu không bị thay đổi, thì bài tiết natri sẽ tiếp tục tăng cao hơn mức hấp thụ, nhờ vậy làm giảm thể tích dịch ngoại bào cho đến khi huyết áp trở về bình thường. Trong thực tế, giá trị huyết áp đạt mức bình thường chỉ khi sự cân bằng muối, nước được duy trì. Tương tự như vậy, các rối loạn làm giảm sức cản mạch ngoại vi hoặc chức năng của tim, mà không ảnh hưởng tới khả năng bài xuất natri theo áp lực của thận, cũng không có tác động lâu dài tới huyết áp động mạch.

Vì vậy, trong tất cả các mô hình tăng huyết áp ở người, cũng như thực nghiệm được nghiên cứu cho đến nay, chỉ có thay đổi về sự bài natri niệu theo áp lực mới gây ra và duy trì tăng huyết áp. Trong một số trường hợp, các bất thường về chức năng thận, gây ra bởi các rối loạn tại thận, làm thay đổi huyết động của thận hoặc tăng tái hấp thu của ống thận. Trong các trường hợp khác, thay đổi chức năng thận gây ra bởi các rối loạn ngoài thận như tăng hoạt động hệ giao cảm hoặc sản xuất quá mức các hormone chống bài natri niệu, làm giảm khả năng bài tiết natri và nước của thận, dần dần làm tăng huyết áp động mạch. Do đó, phương pháp điều trị tăng huyết áp hiệu quả cần can thiệp nhằm khởi động lại cơ chế bài natri niệu theo áp lực trở về bình thường hoặc bằng cách trực tiếp làm tăng khả năng bài tiết của thận (như với thuốc lợi tiểu), hoặc giảm tác dụng của các chất chống bài niệu ngoài thận lên thận (như dùng các thuốc chẹn hệ renin-angiotensin).

Chương 3

CÁC CƠ CHẾ TĂNG HUYẾT ÁP DO THẬN

27. Tăng huyết áp gây ra bởi tăng toàn bộ sức cản tiền cầu thận
28. Tăng huyết áp do tăng đơn thuần sức cản tiền cầu thận
29. Tăng huyết áp do giảm hệ số lọc của mao mạch cầu thận
30. Giảm số lượng các đơn vị thận làm tăng sự nhạy cảm với muối trong huyết áp
31. Tăng huyết áp do tăng tái hấp thu natri ở ống thận

27

**Tăng huyết áp gây ra bởi tăng toàn bộ sức cản
tiền cầu thận**

Trải qua hơn 100 năm, người ta đã nhận thấy mối liên quan chặt chẽ giữa các bệnh lý trầm trọng của thận với tăng huyết áp. Tuy nhiên, vai trò của các rối loạn chức năng kín đáo tại thận trong cơ chế bệnh sinh của tăng huyết áp nguyên phát vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ, một phần vì người ta không phát hiện thấy những rối loạn rõ ràng tại thận ở phần lớn những người tăng huyết áp nguyên phát. Nhiều phương pháp thăm dò thường được sử dụng để đánh giá chức năng thận như mức lọc cầu thận, lưu lượng máu thận, creatinine huyết thanh, và khả năng bài tiết natri cho thấy những chỉ số này thường nằm trong giới hạn bình thường, ít nhất là trong giai đoạn đầu của tăng huyết áp. Mặt khác, tăng sức cản ngoại vi là biểu hiện bất thường rõ ràng và hay gặp ở phần lớn bệnh nhân tăng huyết áp, do vậy các nhà khoa học đều nhấn mạnh đến một nguyên nhân gây tăng huyết áp là co mạch ngoại vi. Tuy nhiên, như đã trình bày ở trên, tăng sức cản mạch ngoại vi, nhưng không có thay đổi chức năng thận, cũng không làm tăng huyết áp lâu dài.

Một số nghiên cứu đã cho thấy, bất thường chức năng thận là một yếu tố then chốt trong tăng huyết áp, bởi phần lớn các dạng tăng huyết áp thực nghiệm, cũng như các dạng tăng huyết áp đơn gen ở người đã phát hiện cho đến nay, được gây ra bởi các tổn thương rõ ràng tại thận, làm thay đổi huyết động của thận hoặc khả năng tái hấp thu của ống thận. Ví dụ như co thắt động mạch thận

(tăng huyết áp Goldbatt), chèn ép nhu mô thận (tăng huyết áp do viêm mô quanh thận) hoặc dùng các hóc môn giữ muối (các corticoid chuyển hóa muối, nước hoặc angiotensin II), tất cả đều liên quan tới việc giảm ban đầu lưu lượng máu thận và mức lọc cầu thận, hoặc tăng tái hấp thu của ống thận, trước khi có sự tiến triển tới tăng huyết áp. Tương tự như vậy, trong tất cả các dạng tăng huyết áp đơn gen đã biết ở người, con đường phổ biến là tăng tái hấp thu natri của ống thận, gây ra bởi các đột biến trực tiếp, làm tăng vận chuyển các ion của ống thận hoặc tăng tổng hợp và/hoặc hoạt hóa các hóc môn chống bài niệu. Khi huyết áp tăng lên, những thay đổi đầu tiên tại thận khó được nhận biết do các cơ chế bù, giúp chức năng thận vẫn ở mức bình thường. Tăng huyết áp sẽ khởi phát một chuỗi các thay đổi dây chuyền của hệ tim mạch, bao gồm tăng sức cản mạch ngoại vi, hơn là các rối loạn chức năng ban đầu của thận. Vì những lý do như vậy mà vai trò của rối loạn chức năng thận trong tăng huyết áp vẫn chưa được đánh giá kỹ.

Mặc dù các rối loạn chức năng cụ thể của thận rất khó xác định ở phần lớn các bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát, biểu hiện rối loạn chức năng thận trong tất cả các trường hợp tăng huyết áp trên thực nghiệm, cũng như lâm sàng là bất thường về chức năng bài natri niệu theo áp lực của thận. Thực tế cho thấy tốc độ bài tiết natri bình thường (bằng với khả năng hấp thu), được duy trì đối với các trường hợp tăng huyết áp mạn tính, mặc dù tăng huyết áp, thường sẽ gây bài tiết natri niệu và lợi tiểu, điều này cho thấy quá trình khởi động lại sự bài tiết natri niệu trong tăng huyết áp.

Khả năng tái hấp thu của ống thận và mức lọc cầu thận đều xấp xỉ gấp 100 lần sự bài tiết nước tiểu. Do vậy, một thay đổi nhỏ của 1 trong 2 yếu tố này cũng có tác động đáng kể tới bài tiết nước tiểu. Bất cứ sự giảm mức lọc cầu thận nào trong thời gian dài đều được bù hoàn toàn bởi các cơ chế khôi phục lại mức lọc cầu thận, hoặc giảm khả năng tái hấp thu của ống thận, nếu sự bài tiết của thận

được giữ ổn định và cân bằng muối, nước được duy trì. Tương tự như vậy, tăng kéo dài khả năng tái hấp thu của ống thận đều phải được bù trừ bằng tăng mức lọc cầu thận, hoặc sau đó khôi phục lại khả năng tái hấp thu trở về ngưỡng ban đầu. Mặt khác, quá tải dịch có thể dẫn đến hậu quả cuối cùng là suy tuần hoàn.

Nếu các cơ chế nội tại của thận, hoặc sự điều chỉnh của các yếu tố thần kinh thể dịch, đưa khả năng bài tiết của thận trở về bình thường khi có các tổn thương tại thận, thì không thể gây ra tăng huyết áp. Tuy nhiên, tăng huyết áp là một bệnh phổ biến, cho thấy các cơ chế nội tại của thận và cơ chế kiểm soát thần kinh và thể dịch không đủ mạnh để bù lại hoàn toàn sự thay đổi chức năng bài tiết của thận, khi có các bất thường về khả năng tái hấp thu, cũng như lưu lượng lọc cầu thận. Trong các trường hợp trên, việc tăng huyết áp động mạch giúp duy trì sự cân bằng chức năng của cầu thận và ống thận, cũng như tốc độ bài tiết muối, nước bình thường, cân bằng với khả năng hấp thu mặc dù có sự rối loạn chức năng thận. Các bất thường phổ biến ở thận có thể gây tăng huyết áp mạn tính bao gồm:

1. Tăng sức cản trước cầu thận.
2. Giảm tính thấm mao mạch cầu thận.
3. Giảm số lượng các đơn vị thận chức năng.
4. Tăng tái hấp thu tại ống thận.

Một số ví dụ về tăng sức cản trước cầu thận toàn bộ là hẹp động mạch chủ trên thận, co thắt 2 động mạch thận hoặc co thắt 1 động mạch thận và cắt thận 1 bên (1 thận, tăng huyết áp Goldblatt). Ngay lập tức, khi động mạch thận co thắt hoặc hẹp động mạch chủ, lưu lượng máu đến thận giảm và sự bài tiết renin tăng lên nhanh chóng, khả năng giữ muối được tăng lên. Chỉ trong vài ngày, sự bài tiết natri trở về bình thường và cân bằng natri được thiết lập trở lại. Nếu lượng natri đưa vào bình thường và thể tích tuần hoàn ổn định, sự

tiết renin cũng trở về bình thường trong giai đoạn hình thành tăng huyết áp. Tại giai đoạn này, phần lớn các trị số thăm dò chức năng thận đều gần như bình thường, bao gồm cả áp lực gần chỗ hẹp nếu mạch máu không co lại quá nhiều. Tốc độ chức năng thận trở về bình thường và khoảng thời gian hình thành tăng huyết áp phụ thuộc vào mức độ hẹp, lượng muối đưa vào và tốc độ tổng hợp angiotensin II.

Bằng cách nào mà các mô hình thực nghiệm gây tăng sức cản trước cầu thận, lại liên quan tới tình trạng tăng huyết áp ở người, hơn cả tình trạng hẹp động mạch thận và hẹp động mạch chủ ? Khi Harry Goldblatt lần đầu tiên giới thiệu mô hình tăng huyết áp trên chó, bằng cách gây co thắt các động mạch chính của thận. Mục tiêu của Harry là đưa ra một mô hình thực nghiệm mô phỏng lại những thay đổi về bệnh sinh ở các bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát. Trước đó, Goldblatt đã nhận thấy rất nhiều bệnh nhân tăng huyết áp có xơ hóa thận khi khám nghiệm tử thi và ông đã nêu ra giả thuyết rằng tăng huyết áp nguyên phát có thể gây ra bởi xơ hóa lan tỏa các tiểu động mạch ở thận, chủ yếu là các mạch tiền cầu thận. Tăng sức cản tiền cầu thận do sinh lý hoặc bệnh lý, ở các vị trí khác ngoài các động mạch chính ở thận, như các động mạch quanh các ống thận hoặc tiểu động mạch đến, đều có thể gây tăng huyết áp thông qua cơ chế giống hệt như khi kẹp động mạch thận. Sự ảnh hưởng của các cấu trúc xung quanh làm tăng sức cản các tiểu động mạch đến (như xơ hóa thận), hoặc tăng sức cản chức năng do tăng hoạt động quá mức hệ thần kinh giao cảm, hoặc tăng nồng độ catecholamin (như u tế bào ưa crom- pheochromocytoma), cũng gây tăng huyết áp theo cơ chế tương tự như khi co thắt động mạch thận.

Một số người đã nghi ngờ về tính đúng đắn của mô hình tăng huyết áp Goldblatt đối với tăng huyết áp nguyên phát ở người, do nhiều bệnh nhân tăng huyết áp, nhưng không thấy có thiếu máu rõ

rệt nào của thận và có lưu lượng máu thận và mức lọc cầu thận bình thường. Tuy nhiên, như đã trình bày ở trên, có rất ít bằng chứng cho thấy sự thiếu máu của thận, kể cả trong thí nghiệm của Goldblatt sau khi các cơ chế bù trừ của huyết áp diễn ra. Điều thú vị là một số bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát có những đặc điểm tương tự như trong trường hợp chỉ còn 1 thận hoặc mô hình thực nghiệm của Goldblatt, mức lọc cầu thận và renin huyết thanh dạng hoạt động gần như bình thường, song song với đó là thay đổi sự bài tiết natri niệu và tăng huyết áp, dạng tăng huyết áp không nhạy cảm muối. Các nghiên cứu cho thấy liệu pháp dùng thuốc làm giảm sức cản tiền cầu thận, như thuốc chẹn kênh canxi làm thay đổi khả năng bài tiết natri niệu trở về mức như lúc huyết áp thấp hơn. Vì vậy, tăng huyết áp nguyên phát ở một số bệnh nhân có thể do tăng sức cản trước cầu thận chức năng hoặc bệnh lý. Điều này gần như là chắc chắn ở bệnh nhân có các tổn thương xơ hóa mạch thận nặng.

28

Tăng huyết áp do tăng đơn thuần sức cản tiền cầu thận

Trong mô hình kẹp 1 mạch thận của Goldblatt hoặc đối với bệnh nhân bị xơ hóa một bên động mạch thận, người ta không thấy có sự tăng đồng thời sức cản trước cầu thận và tình trạng thiếu máu xuất hiện ở các đơn vị thận bên bị kẹp/xơ hóa. Trong khi các đơn vị thận bên lành có tăng mức lọc cầu thận và lưu lượng máu qua mỗi đơn vị thận. Thận bị kẹp tiết một lượng renin lớn, trong khi thận lành tiết ra rất ít.

Điểm khác biệt chủ yếu giữa tăng toàn bộ và tăng đơn lẻ sức cản tiền cầu thận là tăng không đồng đều sức cản tiền cầu thận, sẽ tiến triển dần tới các tổn thương thận do tăng huyết áp. Khi có tăng đồng thời và đồng đều sức cản tiền cầu thận, cầu thận được bảo vệ dưới tác động gây tổn thương của huyết áp tăng cao. Tuy nhiên, khi 2 thận kẹp động mạch 1 thận, cầu thận bên lành chịu toàn bộ tác động của tăng huyết áp. Khi tăng huyết áp kéo dài, các thay đổi bệnh lý ở bên thận lành làm ảnh hưởng nhiều hơn đến khả năng bài tiết của toàn bộ 2 thận. Ở giai đoạn này, cắt bỏ thận bị kẹp chỉ khôi phục được một phần huyết áp động mạch trở về bình thường. Tuy nhiên, cắt bỏ thận bên lành lại đưa huyết áp trở về bình thường. Nguyên nhân là, việc tiếp xúc với huyết áp cao kéo dài của thận bên lành, dần dần sẽ gây ra thay đổi cả về cấu trúc và chức năng, góp phần vào sự tiến triển của tăng huyết áp.

Sự liên quan giữa mô hình tăng huyết áp thực nghiệm không tăng đồng đều sức cản trước cầu thận với tăng huyết áp ở người, rõ ràng hơn ở trường hợp chỉ hẹp một bên động mạch thận, trong khi thận đối bên không bị ảnh hưởng. Nếu cả thận bên lành cũng bị tổn thương như là một hệ quả của việc tiếp xúc với huyết áp cao, thì thận bên lành cũng có thể góp phần tăng huyết áp.

Một số bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát, có xơ cứng thận không đều ở mỗi thận, cũng có dấu hiệu lâm sàng gần giống như mô hình tăng huyết áp 2 thận kẹp động mạch 1 thận của Goldblatt. Trong những trường hợp này, các đơn vị thận bị thiếu máu tiết ra một lượng lớn renin, các đơn vị thận không thiếu máu sẽ phì đại và tăng lưu lượng lọc. Tuy nhiên, tác động kết hợp của tăng huyết áp và tăng lọc, có thể gây tổn thương các đơn vị thận không bị thiếu máu, dẫn đến mất dần chức năng của các đơn vị thận.

29

Tăng huyết áp do giảm hệ số lọc của mao mạch cầu thận

Giảm hệ số lọc của mao mạch cầu thận (K_f), làm giảm dần mức lọc cầu thận và khả năng bài tiết muối, trong khi kích thích giải phóng renin và gây giãn các tiểu động mạch đến, thông qua cơ chế điều hòa ngược bởi tổ chức cận cầu thận được tạo bởi các tế bào biểu mô. Tình trạng giữ muối và tăng tổng hợp angiotensin II làm tăng huyết áp động mạch, giúp khôi phục mức lọc cầu thận và sự giải phóng renin trở về bình thường. Sau các cơ chế bù trừ này, các rối loạn chức năng tồn tại dai dẳng tại thận như giảm phân số lọc, tăng áp lực thủy tĩnh trong cầu thận và tăng lưu lượng máu thận.

Không may là cơ chế bù trừ làm tăng huyết áp và áp lực thủy tĩnh trong cầu thận, để bù lại sự giảm K_f và khôi phục lại sự bài tiết natri trở về bình thường, có thể lại dẫn tới rối loạn thêm chức năng thận trong khoảng thời gian một vài năm, do nó lại gây ra tổn thương cầu thận. Điều này lại làm giảm K_f và đòi hỏi phải tăng thêm huyết áp để duy trì sự cân bằng muối, nước bình thường. Quá trình này lặp lại sẽ làm các tổn thương thận tiến triển nặng thêm.

Các triệu chứng lâm sàng tương tự của quá trình này, có thể gặp ở các bệnh nhân tăng huyết áp do viêm cầu thận cấp hoặc các tình trạng khác mà gây dày và tổn thương màng mao mạch cầu thận, như trong bệnh thận do đái tháo đường.

30

Giảm số lượng các đơn vị thận làm tăng sự nhạy cảm với muối của huyết áp

Yếu tố góp phần vào sự nhạy cảm muối của huyết áp ở các bệnh nhân tăng huyết áp là giảm các đơn vị thận chức năng. Mất hoàn toàn các đơn vị thận (như trong cắt bỏ 1 thận hoặc loại bỏ một phần nhu mô thận) mà không có các bất thường khác, sẽ không gây tăng huyết áp đáng kể. Ngược lại, giảm các đơn vị thận chức năng do thiếu máu hoặc nhồi máu thận thường gây tăng huyết áp, do tăng tiết renin và cả các cơ chế gián tiếp như tổn thương thận do miễn dịch, trong giai đoạn khởi phát của tăng huyết áp.

Xem xét các yếu tố trên, một số người có thể dự đoán rằng giảm số lượng các đơn vị thận làm giảm khả năng bài tiết của thận và gây tăng huyết áp, bất chấp sự giảm số lượng này có đi kèm với thiếu máu thận hay không. Các nghiên cứu trên thực nghiệm cho thấy, việc cắt bỏ một phần lớn nhu mô thận gây tăng ure máu, hiếm khi gây tăng huyết áp nghiêm trọng, chừng nào lượng natri hấp thu vẫn bình thường. Lý do mà tăng huyết áp không phát triển là do mức lọc của cầu thận và khả năng tái hấp thu của ống thận cùng giảm. Vì vậy, cân bằng giữa lọc và tái hấp thu vẫn được duy trì mà không có sự thay đổi để thích nghi của huyết áp.

Tuy vậy, giảm số lượng đơn vị thận chức năng làm cho thận trở nên nhạy cảm hơn với các tổn thương khác, làm suy giảm chức

năng của chúng hoặc ảnh hưởng tới cân bằng natri. Vì vậy, tăng huyết áp đi kèm với sự tăng quá mức corticoid chuyển hóa muối, nước sẽ trở nên trầm trọng hơn, sau khi giảm khối lượng nhu mô thận. Tương tự như vậy, tăng lượng muối đưa vào sẽ dễ gây tăng huyết áp hơn, khi giảm số lượng đơn vị thận chức năng dẫn đến giảm khả năng tăng bài xuất muối.

Trong tình trạng mất hầu hết các đơn vị thận, các đơn vị thận còn lại phải bài xuất một lượng natri và nước lớn hơn để duy trì cân bằng. Điều này có được là do tăng mức lọc cầu thận và giảm tái hấp thu ở các đơn vị thận còn lại, dẫn tới làm tăng lượng NaCl tới tổ chức cận cầu thận được tạo bởi các tế bào biểu mô và ức chế sự bài tiết renin. Điều này lại làm giảm chức năng thận và giảm tiết renin khi lượng muối đưa vào cao. Vì vậy, sau khi mất nhu mô thận, huyết áp trở nên nhạy cảm với muối hơn.

Mất các đơn vị thận cũng khởi động các cơ chế bù trừ có thể làm tổn thương các đơn vị thận lành. Ví dụ, giãn mạch thận và tăng mức lọc cầu thận ở mỗi đơn vị thận trong một thời gian dài, gây xơ cứng cầu thận và làm giảm K_f . Những thay đổi bệnh lý này, cộng thêm mất các đơn vị thận chức năng, có thể thay đổi khả năng bài natri niệu một cách đáng kể, gây tăng huyết áp.

Ở lứa tuổi từ 40 đến 50, quá trình giảm dần từ từ các đơn vị thận sẽ gia tăng thêm khi mắc các bệnh lý của thận như viêm cầu thận, đái tháo đường, hoặc tăng huyết áp kéo dài. Vì vậy, kể cả khi tăng huyết áp có thể không xuất hiện kèm với mất các đơn vị thận, tăng áp lực cầu thận mạn tính và các rối loạn chuyển hóa khác, thường liên quan đến tăng huyết áp, có thể gây tổn thương cầu thận và mất dần các đơn vị thận, càng làm cho tăng huyết áp trở nên trầm trọng hơn và nhạy cảm hơn với muối.

Mất các đơn vị thận do nhồi máu một phần thận gây tăng huyết áp

Mô hình thực nghiệm loại bỏ thận được thảo luận ở trên, không nên nhầm lẫn với mô hình tăng huyết áp do nhồi máu một phần nhu mô thận, gây ra do buộc thắt các nhánh của động mạch thận, còn được gọi là mô hình cắt bỏ 5/6. Mô hình này thường được thực hiện bằng việc loại bỏ 1 thận và gây tắc 2 trong 3 nhánh của động mạch thận bên còn lại. Trong mô hình nhồi máu thận, huyết áp tăng, mặc dù không tăng lượng muối đưa vào, do thiếu máu của các đơn vị thận lành, sự hoạt động của hệ renin-angiotensin, và các cơ chế tổn thương thận do tự miễn. Tăng huyết áp do cắt bỏ 5/6 thận là một mô hình thiếu máu thận rải rác ở mức độ nặng, với đặc trưng tương tự như đã mô tả đối với mô hình của Goldblatt hoặc xơ cứng thận không đồng đều. Trên lâm sàng, mô hình này xuất hiện với nhồi máu một phần nhu mô thận, gây ra bởi huyết tắc do nhiễm khuẩn, huyết khối, chấn thương hoặc sau phẫu thuật bắc cầu nối động mạch thận bị hẹp do xơ vữa động mạch.

31

Tăng huyết áp do tăng tái hấp thu natri ở ống thận

Với chế độ ăn quá nhiều natri và có nhiều cơ chế giải thích về sự nhạy cảm với natri, nên nhiều người cho rằng “tăng huyết áp nguyên phát trước hết là do sự bất thường ở thận làm không sẵn sàng bài tiết natri”. Các nghiên cứu đã cho chúng ta những hiểu biết về vai trò của thận trong tăng huyết áp nguyên phát, trong đó việc giữ lại natri một cách bất thường là nguyên nhân đầu tiên gây tăng huyết áp.

Tầm quan trọng của bài natri niệu theo áp lực

Ở những người khỏe mạnh, khi huyết áp tăng lên, bài tiết natri và nước của thận sẽ tăng lên, làm giảm thể tích dịch và đưa huyết áp trở về trị số bình thường. Hiện tượng này được gọi là bài natri niệu theo áp lực. Với mô hình thực nghiệm trên động vật và trên vi tính, Guyton thấy sự điều hòa thể tích dịch cơ thể của thận là cơ chế nổi trội để kiểm soát huyết áp lâu dài, cơ chế duy nhất được duy trì liên tục và vô hạn. Do vậy, nếu tăng huyết áp xuất hiện thì là do có sự bất thường trong cơ chế kiểm soát bài natri niệu theo áp lực, nếu không huyết áp sẽ trở lại bình thường.

Thực nghiệm ủng hộ

Khái niệm này dựa trên cơ sở vững chắc là khi huyết áp tăng lên, thận bình thường sẽ đào thải nhiều muối và nước hơn, đó là do cơ chế bài natri niệu theo áp lực xuất hiện. Đường cong liên quan

giữa huyết áp và sự bài tiết natri khá dốc. Chỉ cần có một thay đổi nhỏ của áp lực tưới máu thận đã có thể gây ra thay đổi lớn về tốc độ bài xuất muối và nước, hoạt động này là một cơ chế điều hòa ngược âm tính mạnh mẽ để ổn định huyết áp hệ thống. Khi huyết áp tăng lên, tăng áp lực tưới máu thận dẫn đến giảm tái hấp thu natri ở ống lượn gần và có thể, ở quai Henle. Hậu quả là thể tích dịch của cơ thể sẽ giảm xuống đủ để đưa huyết áp trở về mức độ ban đầu.

Lập lại sự bài tiết natri theo áp lực

Ở các bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát, cũng như tất cả các dạng phát sinh tăng huyết áp trên thực nghiệm, sự lập lại đường cong bài tiết natri theo áp lực đã ngăn cản sự trở về trị số bình thường của huyết áp, do sự cân bằng về dịch chỉ được duy trì với sự có mặt của huyết áp cao hơn. Hậu quả của sự lập lại, khi huyết áp bị hạ xuống bởi các thuốc không phải lợi tiểu, phản ứng giữ lại natri sẽ xuất hiện. Trong nghiên cứu của Omvik và cộng sự (1980), 12 bệnh nhân tăng huyết áp được dùng nitroprusside, trong khi sự bài xuất natri được theo dõi liên tục. Độ dốc của đường cong bài xuất natri theo áp lực liên quan trực tiếp với mức độ tăng huyết áp, và khi huyết áp giảm xuống, sự bài xuất natri ngay lập tức giảm xuống. Hơn nữa, trong hai thể tăng huyết áp thứ phát, cường aldosterone nguyên phát và tăng huyết áp do bệnh động mạch thận, sự lập lại cho thấy sự dịch chuyển trở về bình thường khi huyết áp giảm đi. Guyton và cộng sự cho thấy toàn bộ đường cong có thể dịch chuyển sang phải hoặc độ dốc có thể giảm xuống, phụ thuộc vào kiểu tổn thương thận, phản ánh sự nhạy cảm với natri khác nhau. Kimura và Brenner có giả thuyết rằng, sự dịch chuyển sang phải do co thắt tiểu động mạch đến như trong tăng huyết áp nguyên phát, trong khi giảm độ dốc là hậu quả của giảm mức siêu lọc của cầu thận hoặc tăng tái hấp thu natri ở ống thận, như trong cường aldosterone nguyên phát.

Các cơ chế của sự lập lại

Sự bài xuất natri theo áp lực có thể bị thay đổi bởi các yếu tố thần kinh và thể dịch, bao gồm hệ thống renin-angiotensin, hoạt động của hệ thần kinh giao cảm, yếu tố bài natri nhĩ, chuyển hóa acid arachidonic, và nitric oxide trong thận. Renin-angiotensin là yếu tố làm thay đổi chủ yếu, làm tăng tái hấp thu natri xuất hiện khi nồng độ angiotensin II thấp và gây co thắt mạch ngoại biên. Ở người có huyết áp bình thường, renin-angiotensin bị ức chế khi natri máu tăng và bị kích thích khi natri máu giảm, cho phép điều chỉnh bài xuất natri mà không làm huyết áp thay đổi. Ức chế renin-angiotensin bằng thuốc ức chế men chuyển, hay thuốc ức chế thụ thể cho phép sự bài xuất natri được duy trì với huyết áp giảm xuống trong khi độ dốc bài xuất natri theo áp lực giảm xuống. Kích thích hệ renin-angiotensin làm giảm bài xuất natri của thận và làm ảnh hưởng đến sự bài xuất natri theo áp lực, khi đó cần phải có một huyết áp cao hơn để duy trì sự cân bằng natri. Về mặt lâm sàng, sự kích thích renin-angiotensin dai dẳng này được thấy trong tình trạng phù mạn tính, như xơ gan cổ chướng, trong khi sự bài xuất natri bị hạn chế nhưng huyết áp không thể tăng lên do thiếu khối lượng tuần hoàn. Renin-angiotensin vẫn tăng lên cho dù sự ứ dịch vẫn tiến triển.

Ở người tăng huyết áp, hoạt động của hệ renin-angiotensin “không thích hợp”, nghĩa là không bị ức chế như mong đợi khi áp lực máu tăng cao hơn. Nồng độ renin-angiotensin tăng cao trong trường hợp này sẽ làm giảm khả năng bài tiết natri của thận và dịch chuyển sự bài xuất natri theo áp lực về bên phải, đòi hỏi phải tăng áp lực máu để duy trì cân bằng natri. Ức chế hệ renin-angiotensin ở bệnh nhân tăng huyết áp cho phép bài xuất natri theo áp lực dịch chuyển trở về bình thường, do vậy bài xuất natri của thận tăng lên

cho dù áp lực máu thấp, dẫn đến duy trì sự cân bằng natri mà không làm tăng thể tích dịch.

Vai trò hàng đầu của hệ renin-angiotensin trong tái lập lại sự bài xuất natri theo áp lực đã bị nghi ngờ bởi DiBona (2004). Các bằng chứng của DiBona cho rằng tăng hoạt động thần kinh giao cảm của thận như là một cơ chế làm giảm chức năng bài xuất của thận, do vậy dẫn đến việc tái lập lại sự bài xuất natri theo áp lực.

Sự thừa hưởng thiếu sót bài xuất natri của thận

Trong một số mô hình động vật cho thấy, biến đổi chức năng thận ảnh hưởng đến sự tái lập lại đường cong bài xuất natri theo áp lực là một sự thừa hưởng. Sử dụng các giống chuột tăng huyết áp đề kháng hoặc nhạy cảm với chế độ ăn natri, Dahl và Heine (1975) chứng minh vị trí quan trọng nhất của thận gây tăng huyết áp bởi một loạt thực nghiệm ghép tạng. Khi thận của con vật cho có huyết áp bình thường được cấy ghép cho con vật bị tăng huyết áp, huyết áp ở con vật nhận sẽ trở về bình thường. Ngược lại, khi thận của con vật bị tăng huyết áp được ghép cho con có huyết áp bình thường, huyết áp sẽ tăng lên. Hơn nữa, cấy ghép thận từ chuột tăng huyết áp đã được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển đưa trị số huyết áp trở về bình thường trong một thời gian ngắn, sẽ làm cho huyết áp trở về bình thường ở con chuột nhận có tăng huyết áp.

Các chứng cứ trên người

Bệnh cầu thận mắc phải do tái hấp thu nhiều natri và gây tăng huyết áp đã được coi là cơ chế làm tăng tỷ lệ của cả tăng huyết áp và tổn thương thận tiến triển ở bệnh nhân da đen. Suy giảm chức năng điều hòa ngược cầu thận-ống thận, dẫn đến làm tăng áp lực thủy tĩnh mao mạch cầu thận và tổn thương cầu thận.

Khả năng thừa hưởng các bất thường chức năng thận được ủng hộ bởi những nghiên cứu về cấy ghép tạng trên người. Curtis và cộng sự (1983), quan sát thấy sự thuyên giảm kéo dài của huyết áp sau ghép thận ở 6 bệnh nhân nam giới da đen bị suy thận do tăng huyết áp nguyên phát. Vì 5 trong số các bệnh nhân này vẫn bị tăng huyết áp sau khi đã lấy đi thận bị suy, nên tăng huyết áp của họ được cho là không phải có nguồn gốc áp lực thận. Giải thích phù hợp nhất về sự đảo ngược huyết áp của những người này là do được ghép tổ chức thận bình thường, làm cải thiện sự kiểm soát thể tích dịch của cơ thể, khi thận cũ của họ đã không kiểm soát được. Hơn nữa, tăng huyết áp xuất hiện nhiều ở những người nhận thận từ người cho bị tăng huyết áp, hơn là từ người cho có huyết áp bình thường.

Tiểu đêm và bài xuất natri

Mặc dù không gây những hậu quả trầm trọng, nhưng tiểu đêm là một trong những phiền toái do sự dịch chuyển của bài xuất natri theo áp lực. Đảo ngược cung lượng nước tiểu về nhịp ngày đêm này xuất hiện cùng với tuổi và giảm đi cùng với huyết áp. Khi huyết áp bình thường, lượng nước tiểu ban đêm chiếm 53% ở người 60 đến 80 tuổi, so với 25% ở người 25-35 tuổi. Người tăng huyết áp thậm chí tiểu đêm nhiều hơn, phản ánh việc tái lập lại sự liên quan bài xuất natri theo áp lực. Dịch được giữ lại vào ban ngày do tư thế đứng, rồi được bài xuất vào ban đêm. Việc sử dụng thuốc lợi tiểu vào buổi sáng sẽ giúp phòng ngừa tình trạng giữ dịch vào ban ngày.

Hóc môn gây bài natri

Giả thuyết của Guyton cho phép thể tích máu bình thường hoặc giảm nhẹ cho dù huyết áp tăng lên, để giữ lại hầu hết thể tích tuần hoàn ở các bệnh nhân tăng huyết áp. Giả thuyết tiếp theo đòi hỏi

tăng thể tích lúc đầu, rồi sau đó ức chế tái hấp thu natri ở ống thận đã làm cho thể tích tuần hoàn trở về bình thường.

Khái niệm này bắt đầu với thực nghiệm khác của Dahl trên chuột. Một cộng đồng sống chung lâu dài giữa các con chuột nhạy cảm với natri và đề kháng với natri. Các tác giả thấy “Chế độ ăn nhiều NaCl liên quan theo cặp. Đáp ứng này được giải thích như là quá trình tương thích với việc di chuyển những ảnh hưởng của thể dịch từ một con vật sống chung đến một con khác”. Ngay sau đó, Dahl và cộng sự (1969) đưa ra các bằng chứng rằng “ảnh hưởng thể dịch” hoạt động như là một “học môn bài natri”.

Tìm hiểu về học môn bài natri, được tiến hành ở những động vật nhạy cảm với muối và chuyển cho những cá thể đề kháng với muối.

Renin và sự không đồng nhất giữa các đơn vị thận

Sau hơn 40 năm, kể từ khi Laragh (2001) khám phá ra hệ renin-angiotensin, rất nhiều nghiên cứu đã cho chúng ta sự hiểu biết sâu rộng cả về cơ chế bệnh sinh cũng như điều trị tăng huyết áp. Như một phần của công việc này, Sealey và cộng sự (1988) đã đưa ra một giả thuyết khác về vai trò của thận trong cơ chế bệnh sinh của tăng huyết áp nguyên phát, dựa trên “... một nhóm các đơn vị thận bị thiếu máu do co thắt tiểu động mạch đến hoặc hẹp bên trong lòng mạch. Renin được tăng cường bài tiết từ các đơn vị thận này. Tăng tiết renin ảnh hưởng đến khả năng bù trừ của các đơn vị thận bình thường làm giảm bài xuất natri và hậu quả làm đảo lộn trạng thái cân bằng huyết áp chung.”

Giả thuyết này tương tự như của Golblatt (1958), người ta tin rằng “nguyên nhân hàng đầu gây tăng huyết áp ở người là bệnh lý tắc nghẽn mạch máu trong thận do bất kỳ nguyên nhân nào, thường là do xơ vữa động mạch và tiểu động mạch, hoặc do bất kỳ nguyên

nhân nào khác gây ra các rối loạn tương tự đối với huyết động ở trong thận". Mặc dù các nhà khoa học không thể đặt những cái kẹp nhỏ xíu để kẹp các tiểu động mạch, thực nghiệm của Goldblatt dựa trên các mô hình hiện đại hơn, được đưa ra bởi Sealey và cộng sự (1988). Tăng nồng độ renin từ các đơn vị thận bị thiếu máu, mặc dù đã bị pha loãng trong tuần hoàn hệ thống, trở thành nồng độ renin "bình thường" thường thấy ở giai đoạn sớm của bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát. Nồng độ pha loãng vẫn đủ cao để làm ảnh hưởng đến việc bài xuất natri ở những đơn vị thận không thiếu máu tăng lọc, nhưng quá thấp để làm tăng trương lực mạch máu đi ra khỏi cầu thận ở những đơn vị thận bị thiếu máu, do vậy làm giảm bài xuất natri ở những đơn vị thận này.

Sealey và cộng sự (1988), đã mở rộng mô hình của mình để giải thích các nồng độ renin trong huyết thanh khác nhau, thấy ở cả những người khỏe mạnh trong những độ tuổi khác nhau và ở các bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát, cũng như nồng độ renin tăng cao ở những người tăng huyết áp do bệnh động mạch thận và những người có nồng độ renin thấp trong cường aldosterone nguyên phát. Cho dù thể tăng huyết áp nguyên phát có nồng độ renin thấp, có lẽ bao gồm một số đơn vị thận bị thiếu máu, bởi vì "bất cứ một lượng renin nào được tiết ra trong động mạch của người tăng huyết áp là không bình thường và chúng làm ảnh hưởng đến sự bài xuất natri và làm tăng huyết áp".

Giảm số lượng đơn vị thận

Brenner và cộng sự (1988) cho rằng, tăng huyết áp có thể được gây ra bởi giảm số lượng đơn vị thận bẩm sinh hoặc giảm diện tích bề mặt lọc của mỗi đơn vị cầu thận, dẫn đến hạn chế khả năng bài xuất natri làm tăng huyết áp, và tạo ra một vòng luẩn quẩn, tăng huyết áp hệ thống gây ra tăng áp lực trong cầu thận, rồi dẫn đến

tăng huyết áp hệ thống nhiều hơn. Các nghiên cứu cho thấy khoảng 40% người dưới 30 tuổi có số lượng đơn vị thận ít hơn bình thường (600.000 cho mỗi thận) và đưa ra nhận xét rằng “những cá thể có số lượng đơn vị thận bẩm sinh ở mức thấp hơn sẽ dễ bị tăng huyết áp”.

Brenner và Anderson (1992) dẫn chứng sự giảm diện tích bề mặt lọc bẩm sinh để giải thích cho sự khác nhau về tính nhạy cảm dễ bị bệnh tăng huyết áp trong những quần thể như người da đen, phụ nữ, người lớn tuổi, tất cả những người có thận nhỏ hơn hay ít các đơn vị thận có chức năng hơn những quần thể khác. Các nhà khoa học cũng phát triển một giả thuyết tương tự với tổn thương thận tiến triển như thường gặp ở những bệnh nhân đái tháo đường hay ở hầu hết các thể bệnh thận mắc phải.

Giả thuyết của Brenner được khẳng định qua việc phân tích tỷ mỉ tổng số đơn vị thận của hai thận, từ những người bị chết do tai nạn: 10 người có tăng huyết áp và 10 người có huyết áp bình thường. Hai nhóm tương tự nhau về tuổi, giới, chiều cao và cân nặng. Số lượng các đơn vị thận ở những người có tăng huyết áp ít hơn một nửa so với những người có huyết áp bình thường. Hơn nữa, thể tích cầu thận ở những người tăng huyết áp lớn hơn, gợi ý rằng chúng bị tăng lọc. Số lượng các cầu thận ở những người tăng huyết áp ít hơn ngay từ khi sinh ra, bởi không thấy có các cầu thận cũ.

Bệnh giảm số lượng đơn vị thận bẩm sinh

Giả thuyết của Brenner đưa ra là giảm số lượng đơn vị thận do bẩm sinh. Giảm số lượng đơn vị thận là hậu quả của sự chậm phát triển trong tử cung. Báo cáo đầu tiên bởi Barker và cộng sự dựa trên các nghiên cứu dịch tễ. Các trẻ có cân nặng khi sinh thấp, có nguy cơ cao bị tăng huyết áp, đái tháo đường và các bệnh tim

mạch khi trưởng thành. Khái niệm “chương trình hóa xung quanh sinh”: các bà mẹ ăn thiếu protein làm cho cơ thể tập trung các chất dinh dưỡng cần thiết cho sự phát triển của não, thay vì các cơ quan ít sống còn hơn như thận và tụy. Giả thuyết được mô tả như là “hiện tượng tiết kiệm”.

Giảm số lượng đơn vị thận bẩm sinh ở trẻ sơ sinh chậm phát triển trong tử cung, được Hinchliffe và cộng sự đề cập đến lần đầu tiên vào năm 1992 và được khẳng định bởi Konje và cộng sự năm 1996, Manalich và cộng sự năm 2000, Hughson và cộng sự năm 2003. Các nghiên cứu cho thấy với mỗi kilogram giảm đi khi sinh, thì trẻ sẽ có ít hơn trung bình 260.000 đơn vị thận. Số lượng đơn vị thận giảm khi sinh ở các trẻ sơ sinh nhẹ cân, không thể được bổ sung sau đó bởi chế độ dinh dưỡng đầy đủ sau khi sinh, vì hầu hết các đơn vị thận đã được hình thành trong tháng đầu tiên của ba tháng cuối và không hình thành thêm các đơn vị thận sau tuần 34 đến 36 của thai kỳ.

Các giả thuyết của Barker và Brenner đã được ủng hộ bởi những chứng cứ dịch tễ học lớn. Đi cùng với cân nặng lúc sinh ra thấp, không chỉ có tăng huyết áp ở người lớn, mà còn tăng hoạt động của hệ thần kinh giao cảm, rối loạn chức năng tế bào nội mạc, dị dạng mạch máu võng mạc, thành động mạch chủ dày, và tăng tỷ lệ tử vong do đột quỵ. Thêm vào đó, bệnh đái tháo đường (cùng với tăng huyết áp), tăng acid uric máu, và thậm chí là tự tử đã được báo cáo hay xuất hiện ở người trưởng thành có cân nặng khi sinh thấp.

Tăng cân sau khi sinh

Mặc dù tất cả các chứng cứ ủng hộ vai trò của cân nặng khi sinh thấp với tăng huyết áp khi trưởng thành, nhưng nó chỉ đóng vai trò thứ yếu. Tăng cân nhanh sau khi sinh ở những đứa trẻ này được Singhal và Lucas gọi là “sự phát triển tăng tốc”, đã đóng vai trò chủ

yếu. Giai đoạn 2 tuần đầu tiên sau khi sinh, khi cho trẻ ăn quá nhiều dẫn đến béo phì sau đó, đề kháng insulin và rối loạn chức năng tế bào nội mạc, sẽ dẫn đến đái tháo đường, tăng huyết áp và bệnh động mạch vành sau này.

Các chứng cứ của họ đưa ra, dựa trên nhiều nghiên cứu quan sát về lợi ích của việc nuôi trẻ bằng sữa mẹ (chứa lượng calo và thể tích ban đầu thấp hơn) hơn là sữa công thức (chứa nhiều calo và thể tích lớn hơn) đối với sức khỏe khi trưởng thành.

Do vậy, sự kết hợp giữa cân nặng khi sinh thấp và tăng trưởng nhanh, đã ảnh hưởng xấu đến sức khỏe khi trưởng thành. Các nhà khoa học đều thống nhất khuyến cáo là: Chăm sóc các bà mẹ trước sinh tốt, để phòng ngừa trẻ chậm phát triển trong tử cung, và động viên các bà mẹ nuôi trẻ sơ sinh bằng sữa mẹ.

Cơ hội để vượt qua các yếu tố này tuy rõ ràng, nhưng chưa được thử nghiệm. Cần hướng dẫn dinh dưỡng khi mang thai và chăm sóc sau sinh cho các bà mẹ, để giảm chi phí điều trị bệnh thận giai đoạn cuối, liên quan đến tăng huyết áp, đột quỵ, và nhồi máu cơ tim có thể xảy ra sau này.

Sự thích ứng với tăng trưởng

Một cách nhìn khác về sự liên quan giữa huyết áp và chức năng thận đã được đưa ra bởi Weder và Schork (1994), qua các nghiên cứu cho thấy có sự kết hợp chặt chẽ giữa quá trình tăng trưởng và huyết áp ở chuột. Các nhà khoa học cho rằng, huyết áp tăng lên ở tuổi thiếu niên để đáp ứng nhu cầu cân bằng nội môi của các cơ quan, đặc biệt là chức năng thận. Họ tin rằng chế độ ăn và lối sống hiện đại đã kích thích sớm hơn và nhiều hơn sự tăng trưởng tế bào thể (somatic), huyết áp tăng lên là cần thiết để bù trừ giúp duy trì chức năng thận, nhưng cuối cùng lại có hại.

Đó là đáp ứng của cơ thể đối với quá trình tăng trưởng nhanh sau sinh, bài xuất natri theo áp lực và không có khả năng tăng số lượng đơn vị thận sau sinh. Khi ăn càng nhiều natri và yêu cầu càng cao về khả năng của thận, càng cần huyết áp cao hơn để duy trì sự bài xuất natri và toàn bộ chức năng bài tiết của thận. Tăng huyết áp là cái giá không may phải trả, để duy trì tình trạng cân bằng nội môi.

Tăng huyết áp do tăng tái hấp thu muối của ống thận

Các yếu tố làm tăng khả năng tái hấp thu của ống thận, như tăng quá mức các corticoid chuyển hóa muối, nước và angiotensin II cũng có thể gây tăng huyết áp. Mức độ nặng của tăng huyết áp phụ thuộc vào mức độ tái hấp thu của ống thận khi bị kích thích và các yếu tố khác, chẳng hạn như khối lượng thận còn chức năng và lượng muối đưa vào. Với tình trạng giảm các đơn vị thận chức năng hoặc tăng tiêu thụ muối, khả năng làm tăng huyết áp của các corticoid chuyển hóa muối, nước hoặc angiotensin II được tăng lên mạnh mẽ.

Tăng tái hấp thu muối ở ống lượn xa và ống góp gây tăng huyết áp nhạy cảm muối

Một đặc điểm của tăng huyết áp do tăng khả năng tái hấp thu của ống lượn xa và ống góp, đó là tăng huyết áp nhạy cảm hơn với muối, tăng lượng muối đưa vào làm nặng thêm tình trạng tăng huyết áp. Tăng tái hấp thu tại vị trí ống lượn xa và ống góp, làm gia tăng mạn tính lượng NaCl tới các tế bào cảm nhận, thuộc tổ chức cận cầu thận, do đó ức chế tiết renin. Giảm tiết renin tới mức độ rất thấp là đặc trưng của các rối loạn thường đi kèm tăng tái hấp thu ở ống xa và ống góp, ngăn cản sự tổng hợp angiotensin II khi lượng muối cao, gây ra tình trạng huyết áp nhạy cảm muối.

Một đặc điểm khác của tăng huyết áp do tăng khả năng tái hấp thu của ống thận, là thường kèm với tăng thể tích dịch ngoại bào.

Khi tăng tái hấp thu của ống thận kèm với tăng co mạch ngoại vi đáng kể, như trong trường hợp nồng độ angiotensin II cao, mức độ tăng thể tích tuần hoàn phụ thuộc vào tác động giữa các chất gây co mạch ngoại vi và lưu lượng máu thận. Với sự tăng mạnh các chất gây co mạch và giảm khả năng giãn mạch, tình trạng giữ dịch dù chỉ với một lượng nhỏ, cũng có thể gây ra tăng huyết áp lâu dài.

Tăng tái hấp thu của ống lượn gần gây tăng huyết áp không nhạy cảm với muối

Tăng tái hấp thu của ống thận trước các tế bào cảm nhận thuộc tổ chức cận cầu thận (như ở ống lượn gần và quai Henle), thường dẫn đến tăng huyết áp không nhạy cảm với muối. Tăng tái hấp thu của ống thận có xu hướng làm tăng tiết renin và gây ra cơ chế giãn mạch thận bù trừ, làm tăng mức lọc cầu thận và lưu lượng máu qua thận. Tuy nhiên, khi tăng huyết áp hình thành, sự phân phối NaCl của tế bào cảm nhận thuộc tổ chức cận cầu thận và sự tiết renin trở về mức bình thường, lúc này hệ renin-angiotensin hoàn toàn có thể phản ứng với các tác nhân khác như tăng tiêu thụ muối. Vì vậy, tăng lượng muối đưa vào thường kèm với giảm tiết renin và giảm angiotensin II, cho phép cân bằng muối được duy trì chỉ với sự tăng nhẹ của huyết áp. Tuy nhiên, cơ chế bài natri niệu cũng thay đổi khi huyết áp tăng cao hơn so với với đường cong bình thường, và mức độ tăng huyết áp phụ thuộc vào mức độ tăng tái hấp thu ở ống lượn gần và quai Henle.

Chương 4

TĂNG HUYẾT ÁP NHẠY CẢM VÀ KHÔNG NHẠY CẢM VỚI MUỐI

- 32. Khái niệm huyết áp nhạy cảm với muối**
- 33. Giảm số lượng các đơn vị thận chức năng gây tăng huyết áp nhạy cảm muối**
- 34. Giảm phản ứng của hệ renin-angiotensin gây tăng huyết áp nhạy cảm muối**
- 35. Tăng huyết áp nhạy cảm với muối có thể làm tăng tổn thương các cơ quan đích**

32

Khái niệm huyết áp nhạy cảm với muối

Huyết áp nhạy cảm muối, chỉ là một khái niệm có tính định lượng, hơn là phân loại thành loại nhạy cảm muối hay không nhạy cảm muối, và có sự đáp ứng không đồng nhất của huyết áp đối với mức độ thay đổi lượng natri đưa vào, ở những người có huyết áp bình thường cũng như tăng huyết áp.

Mặc dù có nhiều phương pháp đã được sử dụng để đánh giá tình trạng nhạy cảm muối, nhưng không một phương pháp nào được ứng dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng. Phần lớn các tiêu chí liên quan tương đối với sự thay đổi tạm thời lượng natri đưa vào, thường diễn ra trong vài ngày. Weinberger và cộng sự đã định nghĩa huyết áp nhạy cảm với muối, khi huyết áp trung bình tăng từ 10 mmHg trở lên sau 4 giờ truyền 2 lít nước muối sinh lý, so với giá trị đo vào buổi sáng, sau chế độ ăn ít muối (10 mmol) và dùng 3 liều furosemide. Với định nghĩa này, 51% trường hợp tăng huyết áp và 26% trường hợp huyết áp bình thường có nhạy cảm với muối. Tuy nhiên, có rất ít nghiên cứu xác định sự lặp lại tình trạng nhạy cảm muối ở cùng một người trong thời gian dài (hàng năm) và chúng ta không thể biết liệu những phản ứng ngắn hạn của huyết áp có chắc chắn giúp dự đoán được các ảnh hưởng lâu dài của sự thay đổi lượng muối đưa vào hay không.

Từ các quan sát lâm sàng, có một điều chắc chắn rằng tình trạng sinh lý và nhân chủng học có liên quan tới sự nhạy cảm muối. Những người lớn tuổi thường có mức nhạy cảm với muối cao hơn

người trẻ và những người da đen thường nhạy cảm muối hơn người da trắng. Tuy nhiên, có rất nhiều ngoại lệ ngoài quy luật chung nói trên và có đáp ứng không đồng nhất của huyết áp đối với sự thay đổi lượng muối đưa vào, kể cả ở các quần thể trên.

Các yếu tố về gen, không phụ thuộc vào chủng tộc, cũng liên quan với sự nhạy cảm muối của huyết áp. Ví dụ, các đột biến gây tăng tái hấp thu ở ống lượn xa và ống góp hoặc gây tăng tiết quá mức các hóc môn giữ muối (như corticoid chuyển hóa muối, nước) gây tăng huyết áp nhạy cảm muối. Đái tháo đường, các bệnh lý ở thận làm giảm số lượng các đơn vị thận và các bất thường của hệ renin-angiotensin, cũng đều liên quan tới tình trạng tăng nhạy cảm muối của huyết áp. Tất cả các ví dụ trên đều có những điểm chung: giảm số lượng các đơn vị thận chức năng hoặc giảm đáp ứng của hệ renin-angiotensin.

33

Giảm số lượng các đơn vị thận chức năng gây tăng huyết áp nhạy cảm muối

Như đã đề cập ở trên, ảnh hưởng của giảm các đơn vị thận làm tăng nhạy cảm muối, đã được hiểu biết đầy đủ thông qua các nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng. Nghiên cứu thực nghiệm trên chó cho thấy ảnh hưởng của việc cắt bỏ nhu mô thận đối với sự nhạy cảm muối. Khi lượng natri đưa vào còn bình thường, các phẫu thuật cắt bỏ 25% thậm chí 75% nhu mô thận cũng không làm thay đổi đáng kể huyết áp. Tuy nhiên, sau khi lượng nhu mô thận giảm, huyết áp trở nên rất nhạy cảm với sự thay đổi lượng natri đưa vào. Khi lượng natri đưa vào nhiều, huyết áp có thể tăng thêm xấp xỉ 40 mmHg.

Vậy thực nghiệm trên chó có liên quan tới tăng huyết áp ở người như thế nào? Bình thường, ở người khỏe mạnh, số lượng đơn vị thận sẽ giảm đi cùng với thời gian. Khi số lượng đơn vị thận giảm đi ít nhất 30%, thì có thể gây tăng huyết áp. Đây là một yếu tố góp phần gây tăng huyết áp theo tuổi ở các nước phát triển. Khi có các bệnh lý về thận, tăng huyết áp, đái tháo đường thì số lượng đơn vị thận giảm đi theo tuổi càng trở nên trầm trọng hơn. Các trường hợp khác, bao gồm các bệnh lý nguyên phát ở thận như viêm cầu thận, các bệnh lý mắc phải do lạm dụng các thuốc giảm đau và các bệnh thận tiến triển do dinh dưỡng kém.

34

Giảm phản ứng của hệ renin-angiotensin gây tăng huyết áp nhạy cảm muối

Hệ renin-angiotensin là cơ chế hóc môn kiểm soát bài tiết natri mạnh nhất trong cơ thể và đóng vai trò quan trọng trong việc xác định tình trạng nhạy cảm muối của huyết áp. Khi lượng natri đưa vào tăng lên, hệ renin-angiotensin bị ức chế, cho phép bài tiết muối, nước trở về bình thường mà không gây tăng huyết áp một cách đáng kể. Ngược lại, hoạt động của hệ renin-angiotensin là cơ chế đầu tiên trong ngăn chặn tình trạng hạ huyết áp, do lượng natri đưa vào thấp.

Các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy vai trò quan trọng của sự tổng hợp angiotensin II trong duy trì huyết áp tương đối hằng định, khi lượng muối đưa vào thay đổi từ mức rất thấp 5 mmol/ngày tới các mức 80, 240, và 500 mmol/ngày, trong 8 ngày. Huyết áp chỉ thay đổi rất ít, khi lượng natri đưa vào tăng gấp 100 lần ở những con chó có chức năng tổng hợp renin-angiotensin bình thường. Tuy vậy, khi nồng độ angiotensin II cực thấp, không có tác dụng lên huyết áp thì huyết áp trở nên nhạy cảm với muối. Sau khi ức chế khả năng tổng hợp angiotensin II, huyết áp trở nên nhạy cảm với muối hơn mặc dù huyết áp được duy trì ở mức thấp hơn, đặc biệt khi lượng muối đưa vào thấp. Vì vậy, một trong những chức năng chính của hệ renin-angiotensin là cho phép có sự thay đổi nhiều giữa lượng natri đưa vào và bài tiết ra, mà không có sự dao động lớn của huyết áp, trong khi vẫn có thể duy trì cân bằng natri.

Những bệnh cảnh lâm sàng nào có thể dẫn đến giảm đáp ứng của hệ renin-angiotensin? Như đã đề cập ở phần trước, đó là xơ hóa trung tâm thận hoặc co mạch rải rác trước cầu thận, nhồi máu thận, dẫn đến tăng tiết renin ở những đơn vị thận bị thiếu máu và giải phóng renin với một nồng độ rất thấp ở những đơn vị thận được tưới máu quá mức. Vì vậy, ở những đơn vị thận bị thiếu máu cũng như được tưới máu quá mức, khả năng ức chế tiết renin một cách hợp lý khi lượng muối được hấp thu tăng lên đều bị rối loạn.

Một nguyên nhân khác, cũng làm giảm đáp ứng của hệ renin-angiotensin là tăng tái hấp thu muối ở ống lượn xa và ống góp, như trong trường hợp tăng các corticoid chuyển hóa muối, nước, hay các trường hợp đột biến làm tăng tái hấp thu muối ở ống lượn xa và ống góp (như hội chứng Liddle). Trong những trường hợp này, sự tích trữ muối quá mức dẫn đến ức chế tiết renin gần như hoàn toàn, dần dần sẽ làm mất khả năng làm giảm giải phóng renin khi lượng muối hấp thu tăng lên. Hậu quả là huyết áp trở nên rất nhạy cảm với muối.

Không phải tất cả các bất thường ở thận đều gây ra tăng huyết áp nhạy cảm với muối. Một vài trường hợp, như tăng sức cản trước cầu thận, gây thay đổi song song cả bài natri niệu theo áp lực và tăng huyết áp, nhưng không làm huyết áp trở nên nhạy cảm với muối. Trong trường hợp này, sự nhạy cảm của huyết áp với muối không tăng lên, do hệ renin-angiotensin được điều hòa hoàn toàn với sự ức chế thích hợp, khi lượng muối hấp thu tăng lên và cân bằng muối được duy trì, trong khi huyết áp tăng rất ít.

Tăng huyết áp nhạy cảm với muối có thể làm tăng tổn thương các cơ quan đích

Vậy ý nghĩa lâm sàng của nhạy cảm với muối là gì ngoài sự thật hiển nhiên là nó cho ta hiểu biết về bệnh học của tăng huyết áp và cho thấy những bệnh nhân nào sẽ được lợi nhiều hơn từ việc giảm lượng muối đưa vào? Một số nghiên cứu cho rằng, sự nhạy cảm với muối cũng giúp tiên lượng xem bệnh nhân nào có nguy cơ cao bị tổn thương cơ quan đích do tăng huyết áp. Thể tăng huyết áp nhạy cảm với muối gây ra bởi tăng tái hấp thu muối ở ống lượn xa, mất các đơn vị thận hoặc mất khả năng ức chế hình thành angiotensin II, thường đi kèm với tăng lọc cầu thận và tăng áp lực thủy tĩnh tại cầu thận, và điều này làm trầm trọng thêm tình trạng tăng huyết áp. Tăng huyết áp, cùng với tăng lọc ở thận sẽ dẫn đến tổn thương cầu thận và cuối cùng là mất chức năng của các đơn vị thận. Các nghiên cứu lâm sàng ủng hộ cho suy luận này và giải thích rằng, các cá thể nhạy cảm với muối có tăng rõ rệt áp lực thủy tĩnh tại cầu thận và bài tiết albumin khi cho một lượng muối nhất định, trong khi những bệnh nhân kháng muối có tăng áp lực thủy tĩnh tại cầu thận và bài tiết albumin ít hơn.

Ngoài ra, còn có bằng chứng cho thấy những cá thể nhạy cảm với muối sẽ tử vong sớm hơn những cá thể kháng với muối. Trong một nghiên cứu của Weinberger và cộng sự, các bệnh nhân được theo dõi trong vòng 20 năm. Những người huyết áp bình thường nhạy cảm với muối tử vong gần như cùng một tỷ lệ với những bệnh

nhân tăng huyết áp và cao hơn rất nhiều so với những người huyết áp bình thường và kháng muối. Tuy nhiên, liệu sự gia tăng tỷ lệ tử vong này có liên quan đến tác dụng của muối trên huyết áp, hay liên quan đến các tác nhân khác, vẫn chưa rõ ràng. Việc ăn vào một lượng muối lớn trong nhiều năm có thể khiến một người lúc đầu không nhạy cảm trở thành nhạy cảm với muối do tổn thương cầu thận mạn tính hay không, vẫn chưa được biết rõ.

Chương 5

CÁC CƠ CHẾ THẦN KINH THỂ DỊCH CỦA TĂNG HUYẾT ÁP

- 36. Hệ thống thần kinh giao cảm**
- 37. Hệ thống Renin-angiotensin**
- 38. Aldosterone**
- 39. Hệ thống nội mạc**
- 40. Nitric Oxide**
- 41. Stress ôxy hóa**
- 42. Các cytokin của quá trình viêm**
- 43. Eicosanoids**
- 44. Peptid lợi niệu nhĩ**

36

Hệ thống thần kinh giao cảm

Mặc dù tình trạng rối loạn chức năng bài natri niệu của thận do tăng huyết áp, đóng vai trò trung tâm trong tất cả các thể tăng huyết áp ở người cũng như trên thực nghiệm, nhưng không phải tất cả các rối loạn bài natri niệu do tăng huyết áp đều bắt nguồn từ thận. Sự hoạt hóa không phù hợp hệ thống các hóc môn chống bài niệu (ví dụ như angiotensin II, aldosterone), thường xuyên điều hòa sự bài tiết muối hoặc thiếu hụt các hóc môn bài niệu (peptid bài niệu nhĩ, nitric oxide) tác dụng trên thận, có thể làm rối loạn chức năng bài natri niệu do tăng huyết áp và dẫn đến tăng huyết áp mạn tính. Tương tự như vậy, hoạt hóa quá mức hệ thần kinh giao cảm đóng vai trò chính trong việc làm tăng huyết áp ở rất nhiều bệnh nhân. Những phần dưới đây, sẽ thảo luận về một loạt các cơ chế thần kinh, thể dịch, nội tiết góp phần điều hòa huyết áp trong thời gian dài, tác dụng trên thận và những vai trò của chúng trong tăng huyết áp.

Hệ thần kinh giao cảm là nhân tố chính điều hòa huyết áp trong thời gian ngắn cũng như dài. Các sợi thần kinh giao cảm gây co mạch, được phân bố trong toàn bộ hệ thống mạch máu cũng như tim. Kích thích hệ thần kinh giao cảm có thể làm tăng huyết áp chỉ trong vài giây do co mạch, tăng khả năng co bóp tim và tăng nhịp tim. Ngược lại, ức chế đột ngột hệ thần kinh giao cảm có thể làm hạ huyết áp xuống bằng một nửa huyết áp bình thường chỉ trong vài chục giây (< 1 phút). Vì vậy, sự thay đổi hoạt động của hệ thần kinh giao cảm gây ra bởi các cơ chế phản xạ khác nhau, thiếu máu

hệ thần kinh trung ương hoặc sự kích thích các trung tâm cao hơn ở não, đã tạo ra sự điều hòa huyết áp nhanh chóng và mạnh mẽ.

Hệ thần kinh giao cảm cũng đóng một vai trò quan trọng trong điều hòa huyết áp trong thời gian dài, cũng như cơ chế bệnh sinh của tăng huyết áp, chủ yếu là do kích thích hệ thần kinh giao cảm tại thận. Có sự phân bố dây thần kinh rộng rãi ở các mạch máu thận, bộ máy cạnh cầu thận, các ống thận. Kích thích quá mức các dây thần kinh này dẫn đến tích trữ muối, tăng tiết renin và rối loạn cơ chế bài natri theo áp lực. Trừ trường hợp nguy kịch, chẳng hạn như xuất huyết nặng hoặc các rối loạn khác làm suy tuần hoàn một cách đáng kể, kích thích hệ thần kinh giao cảm tại thận thường không đủ mạnh để làm giảm đáng kể lượng máu đến thận, hoặc mức lọc cầu thận. Tuy nhiên, chỉ cần tăng nhẹ hoạt động của hệ thần kinh giao cảm ở thận, cũng kích thích tiết renin và tái hấp thu muối ở ống thận, quai Henle và ống lượn xa. Vì vậy, hệ thần kinh tại thận thông qua nhiều phản xạ và trung tâm thần kinh cao hơn, có thể góp phần điều hòa huyết áp một cách lâu dài.

Các neuron tiền hạch tiếp xúc synap với sợi hậu hạch tại thận, nằm tại phần dưới của cột sống ngực và phần trên của cột sống thắt lưng, và nhận tín hiệu từ nhiều vùng của thân não, não trước và vỏ não. Những đường dẫn truyền thần kinh phức tạp này, tạo ra hàng loạt con đường để các phản xạ thần kinh và các trung tâm cao hơn ở thần kinh trung ương, có thể điều chỉnh hoạt động của hệ thần kinh giao cảm ở thận và điều hòa huyết áp một cách lâu dài.

Bằng chứng về vai trò của hệ thần kinh ở thận lên huyết áp được chứng minh qua hàng loạt các nghiên cứu cho thấy khi cắt các dây thần kinh của thận, sẽ làm giảm huyết áp ở các mẫu tăng huyết áp thực nghiệm. Ví dụ, loại bỏ hoàn toàn thần kinh của thận, gây giảm sự tiến triển của tăng huyết áp ở những con chuột tăng huyết áp tự phát, cũng như những con chó tăng huyết áp vì béo phì. Loại bỏ thần kinh của thận, cũng làm chậm lại hoặc làm giảm mức độ

tăng huyết áp trong một số thể tăng huyết áp thực nghiệm, mặc dù một số nghiên cứu vẫn chưa tìm ra một vai trò quan trọng nào của hệ thần kinh ở thận trong nhiều thể tăng huyết áp thứ phát. Ví dụ, trong tăng huyết áp do angiotensin II, giảm hoạt động của hệ thần kinh giao cảm ở thận dường như chỉ làm giảm nhẹ huyết áp.

Tăng huyết áp nguyên phát ở người, đặc biệt là khi đi kèm với béo phì, thường có tăng hoạt động của hệ thần kinh giao cảm ở thận. Mặc dù cơ chế kích thích hệ thần kinh giao cảm tại thận trong tăng huyết áp nguyên phát, hoặc trong hầu hết các mẫu thực nghiệm vẫn chưa rõ, chúng ta sẽ thảo luận một cách ngắn gọn 3 cơ chế thu hút sự quan tâm của các nhà khoa học nhiều nhất:

1. Sự điều chỉnh lại các phản xạ giảm áp trong tăng huyết áp

Tầm quan trọng của các thụ thể nhận cảm áp lực ở động mạch trong việc điều chỉnh huyết áp thay đổi theo từng phút, đã được chứng minh rõ ràng trên động vật, khi loại bỏ thụ thể nhận cảm áp lực cho thấy có sự thay đổi huyết áp rất lớn trong các hoạt động thường ngày. Mặc dù huyết áp tăng lên rất cao, hoặc hạ xuống rất thấp trong ngày, sau khi thụ thể nhận cảm áp lực bị loại bỏ, nhưng huyết áp trung bình trong 24 giờ vẫn không thay đổi đáng kể.

Rõ ràng, các thụ thể nhận cảm áp lực đã mang đến một cách thức điều hòa huyết áp động mạch mạnh mẽ đến từng giây, từng phút. Tuy nhiên, tác dụng điều hòa huyết áp lâu dài của chúng thì vẫn còn nhiều tranh cãi. Một vài nghiên cứu cho rằng, thụ thể nhận cảm áp lực này không có vai trò quan trọng trong điều hòa huyết áp lâu dài, vì chúng sẽ được điều chỉnh lại trong vài ngày cho phù hợp với trị số huyết áp mà chúng cảm nhận được. Trong hầu hết các thể tăng huyết áp, phản xạ giảm áp động mạch được điều chỉnh lại đến mức huyết áp cao hơn. Nếu có sự điều chỉnh lại của các thụ thể cảm nhận áp lực, thì hiệu lực của chúng trong việc điều hòa huyết áp lâu dài sẽ bị suy giảm.

Tuy nhiên, một vài nghiên cứu thực nghiệm gợi ý rằng, các thụ thể nhận cảm áp lực được điều chỉnh lại nhưng không hoàn toàn và do đó, vẫn góp phần vào điều hòa huyết áp lâu dài. Với tăng áp lực động mạch kéo dài, phản xạ giảm áp làm giảm hoạt động hệ thần kinh giao cảm ở thận và tăng thải muối và nước, từ đó làm giảm huyết áp động mạch. Vì vậy, rối loạn phản xạ giảm áp có thể góp phần làm mất ổn định huyết áp trong tăng huyết áp, nhưng có rất ít bằng chứng chứng minh rối loạn chức năng của các thụ thể nhận áp đóng vai trò chính trong tăng huyết áp mạn tính. Thay vào đó, chức năng chính của chúng trong tăng huyết áp, như đối với người huyết áp bình thường, là góp phần ổn định sự thay đổi huyết áp so với điểm đẳng áp bởi tăng bài natri niệu theo áp lực ở thận.

Tuy nhiên, tăng tính bất ổn định của huyết áp, cùng với rối loạn phản xạ giảm áp gây tăng huyết áp mạnh, có thể gây tổn thương thận mạn tính và cuối cùng dẫn đến tăng huyết áp mạn tính. Ví dụ, nghiên cứu trên động vật thực nghiệm với các con vật có thụ thể nhận cảm áp lực bị loại bỏ, có sự thay đổi đáng kể về thận, bao gồm tổn thương cầu thận.

2. Stress mạn tính có dẫn tới tăng huyết áp do tăng kích thích hệ thần kinh giao cảm không?

Các stress cấp tính về sinh lý như đau, áp lực công việc, tiếp xúc với lạnh và các stress về tinh thần đều có thể dẫn đến tăng hoạt tính của hệ thần kinh giao cảm và tăng huyết áp tạm thời. Tuy nhiên, hầu hết mọi người vẫn tin rằng stress mạn tính có thể dẫn đến tăng huyết áp kéo dài. Ủng hộ cho lý luận này chủ yếu là từ các nghiên cứu dịch tễ, cho thấy những người kiểm soát lưu không (hàng không), người có thu nhập thấp và người có cuộc sống nhiều stress có tỷ lệ tăng huyết áp cao hơn. Tuy nhiên, có ít bằng chứng ủng hộ mối liên quan nhân-quả trực tiếp giữa stress tâm lý và tăng huyết áp mạn tính. Dù sao đi nữa, nhiều nhà khoa học và cộng đồng

nói chung vẫn tin rằng, stress là một nguyên nhân quan trọng dẫn tới tăng huyết áp.

3. Béo phì

Thừa cân quá mức, dường như là một nguyên nhân chủ yếu dẫn đến tăng huyết áp thứ phát ở người và sẽ được thảo luận chi tiết hơn ở phần sau. Cơ chế gây tăng huyết áp trong béo phì có liên quan chặt chẽ với tăng hoạt động của hệ thần kinh giao cảm ở thận. Những người béo phì có tăng hoạt động hệ thần kinh giao cảm ở nhiều mô trong cơ thể, trong đó có thận và cơ vân, được đánh giá thông qua vi chẩn đoán hình ảnh hệ thần kinh, tăng quá mức lượng catecholamine ở mô và các phương pháp khác. Các nghiên cứu trên động vật thực nghiệm và người chỉ ra rằng, ức chế đồng thời thụ thể α và β giao cảm làm giảm một cách đáng kể huyết áp ở người béo phì. Thêm nữa, sợi thần kinh giao cảm ly tâm có ảnh hưởng lâu dài đến huyết áp của những người béo phì. Chẳng hạn như khi loại bỏ thần kinh ở cả 2 bên thận, đã làm giảm rõ rệt sự tích trữ muối và tăng huyết áp ở những con chó bị béo phì. Vì vậy, béo phì làm tăng tái hấp thu muối ở thận, làm rối loạn cơ chế bài natri niệu theo áp lực và gây tăng huyết áp, một phần là do tăng hoạt động của hệ thần kinh giao cảm ở thận.

Cơ chế làm tăng hoạt động hệ thần kinh giao cảm tại thận ở những người béo phì vẫn chưa được giải thích một cách đầy đủ, mặc dù một vài con đường trung gian gợi ý như tăng insulin máu, tăng angiotensin II, hoạt hóa các phản xạ thông qua thụ thể nhận cảm hóa học, kèm với hiện tượng ngừng thở tạm thời khi ngủ, và tăng leptin máu. Một trong những cơ chế đầy hứa hẹn là tăng leptin máu, là peptid được tiết ra bởi các tế bào tạo mỡ, tương ứng với mức độ béo phì. Tuy nhiên, cần phải tiếp tục nghiên cứu sâu hơn để xác định vai trò của leptin và các con đường khác, làm tăng hoạt động của hệ thần kinh giao cảm tại thận và làm tăng huyết áp ở những người tăng huyết áp nguyên phát.

Hệ thống Renin-angiotensin

Hệ renin-angiotensin là một trong những hệ hóc môn, có tác dụng mạnh nhất trong điều hòa thể tích tuần hoàn cũng như huyết áp. Điều này đã được chứng minh qua hiệu quả của hàng loạt các chất ức chế hệ renin-angiotensin, trong việc làm giảm huyết áp ở những người có huyết áp bình thường và những người bị tăng huyết áp. Mặc dù hệ renin-angiotensin có rất nhiều thành phần, nhưng thành phần có tác dụng quan trọng nhất đối với huyết áp là angiotensin II. Thành phần này tham gia điều hòa huyết áp động mạch, cả trong thời gian ngắn và trong thời gian dài.

Angiotensin II là một chất gây co mạch mạnh và giúp duy trì huyết áp trong trường hợp giảm khối lượng tuần hoàn cấp tính (xuất huyết), giảm muối hoặc suy tuần hoàn (suy tim). Tuy nhiên, tác dụng lâu dài của angiotensin II trên huyết áp có liên quan chặt chẽ tới cân bằng dịch nội môi, thông qua các tác động trực tiếp và gián tiếp lên thận.

Khi chức năng của hệ renin-angiotensin hoạt động đầy đủ, đường cong bài natri niệu theo áp lực biến đổi một cách nhanh chóng, và cân bằng muối được duy trì, dù lượng muối đưa vào có thay đổi lớn thì huyết áp vẫn thay đổi không đáng kể. Một trong những yếu tố để duy trì tính hiệu quả của cơ chế tăng bài natri niệu trong tăng huyết áp là lượng angiotensin II giảm xuống, khi lượng muối đưa vào nhiều và tăng lên khi lượng muối đưa vào ít. Do đó, không làm huyết áp thay đổi nhiều và duy trì cân bằng muối.

Khi ức chế hệ renin-angiotensin với các chất ức chế thụ thể angiotensin II hoặc ức chế men chuyển, làm tăng khả năng bài tiết của thận, nên cân bằng muối vẫn được duy trì khi huyết áp giảm. Tuy nhiên, ức chế hệ renin-angiotensin cũng làm giảm đường dốc bài natri niệu theo áp lực và làm cho huyết áp nhạy cảm với muối. Vì vậy, hiệu quả của các chất ức chế hệ renin-angiotensin bị giảm đi khi lượng muối hấp thu vào nhiều và tăng lên khi dùng kèm với thuốc lợi tiểu.

Nồng độ angiotensin II tăng cao không phù hợp, làm giảm khả năng bài xuất của thận và làm yếu cơ chế bài natri niệu theo áp lực, làm giảm độ dốc và do đó, đòi hỏi huyết áp phải tăng lên để duy trì cân bằng muối. Cơ chế gây giảm bài tiết natri của angiotensin II là làm giảm lưu lượng máu tới thận cũng như làm tăng tái hấp thu ở các ống thận một cách trực tiếp hay gián tiếp.

Co tiểu động mạch đi do angiotensin II giúp duy trì mức lọc cầu thận, khi tưới máu thận không được đảm bảo

Về mặt sinh lý, hoạt hóa hệ renin-angiotensin là một cơ chế bù trừ cho tình trạng giảm tưới máu thận, như giảm muối hoặc xuất huyết. Hệ renin-angiotensin phối hợp với các cơ chế tự điều hòa khác, như cơ chế điều hòa ngược (feed-back) của ống thận, cầu thận và hoạt động của các tế bào cơ để duy trì một mức lọc cầu thận tương đối ổn định, trong khi tưới máu thận không được đảm bảo. Trong những trường hợp này, sử dụng các chất ức chế thụ thể angiotensin II hoặc ức chế men chuyển có thể làm giảm mức lọc cầu thận một cách cấp tính, mặc dù tưới máu thận vẫn được đảm bảo. Giảm mức lọc cầu thận khi sử dụng các chất ức chế hệ renin-angiotensin một phần là bởi ức chế tác dụng co mạch của angiotensin II trên tiểu động mạch đi, một phần do giảm huyết áp.

Tác dụng gây co tiểu động mạch đi của angiotensin II rất quan trọng, khi áp lực tưới máu thận bị giảm tới mức thấp, gần đến giới

hạn gây ra điều hòa tự động, hoặc khi có những rối loạn khác như thiếu hụt muối kèm giảm áp lực tưới máu. Trên lâm sàng, tác dụng co tiểu động mạch đi của angiotensin II đặc biệt quan trọng với những bệnh nhân có hẹp động mạch thận và/hoặc thiếu hụt muối hoặc cùng với suy tim. Những trường hợp này sẽ có giảm mức lọc cầu thận đáng kể khi dùng các chất ức chế hệ renin-angiotensin.

Angiotensin II có tác dụng co mạch tương đối yếu trên các mạch máu trước cầu thận và điều này có liên quan phần nào tới sự bảo vệ có chọn lọc các mạch máu này, bởi các cơ chế nội tiết như prostaglandin hoặc nitric oxide có nguồn gốc nội mô. Sau khi ức chế tổng hợp prostaglandin hoặc ức chế nitric oxide, việc tiêm angiotensin II gây co mạch đáng kể các mạch máu trước cầu thận, cũng như sau cầu thận. Khi khả năng sản xuất các nội tiết tố trên của thận bị suy giảm, do sử dụng các thuốc chống viêm không steroid hoặc bệnh mạch máu mạn tính (ví dụ bệnh xơ vữa động mạch), nồng độ angiotensin II tăng lên có thể làm giảm mức lọc cầu thận, do làm co tiểu động mạch đến.

Tăng lượng angiotensin II khi thận được tưới máu quá mức có thể dẫn tới tổn thương cầu thận

Mặc dù ức chế tác dụng gây co tiểu động mạch đi của angiotensin II, có thể dẫn đến giảm mức lọc cầu thận ở những đơn vị thận bị thiếu máu, ức chế hệ renin-angiotensin có thể có lợi khi các đơn vị thận đang lọc quá mức, đặc biệt là khi angiotensin II không bị ức chế một cách hợp lý. Ví dụ, trong đái tháo đường và một vài dạng nhất định của tăng huyết áp kèm xơ hóa cầu thận và mất đơn vị thận, ức chế angiotensin II làm giảm sức cản của tiểu động mạch đến và áp lực động mạch, làm giảm áp lực thủy tĩnh tại cầu thận và làm giảm sự lọc quá mức ở cầu thận. Các nghiên cứu trên lâm sàng và trong thực nghiệm cho thấy ức chế hệ renin-angiotensin có

hiệu quả hơn các thuốc chống tăng huyết áp khác trong việc ngăn ngừa tổn thương cầu thận, mặc dù mức giảm huyết áp là như nhau. Nguyên nhân là áp lực thủy tĩnh ở các cầu thận giảm đi nhiều hơn, bởi tác dụng giãn các tiểu động mạch đến và đi do ức chế hoạt động của hệ renin-angiotensin.

Các tác dụng tại chỗ (ngoài tuần hoàn) của angiotensin II gây ra tổn thương các cơ quan đích

Angiotensin II gây tổn thương thận và các cơ quan khác, thông qua tác dụng trực tiếp làm tế bào cơ trơn thành mạch tăng sinh và di trú, làm tăng hình thành collagen và sản xuất dịch ngoại bào cùng với các tác dụng trên tuần hoàn tại chỗ. Có nhiều bằng chứng ủng hộ giả thuyết này, bao gồm các nghiên cứu trong ống nghiệm, thường sử dụng lượng angiotensin II cao hơn nồng độ sinh lý. Mặc dù các nghiên cứu trong ống nghiệm đã cho thấy tác dụng bảo vệ thận tốt hơn của thuốc ức chế hệ renin-angiotensin, so với các thuốc chống tăng huyết áp khác, như giảm áp lực thủy tĩnh cầu thận do giãn các tiểu động mạch, có thể đã góp phần cho hiệu quả này. Trong các nghiên cứu mà huyết áp được đo một cách rất chính xác, sử dụng máy đo huyết áp 24 giờ, tác dụng bảo vệ thận của thuốc ức chế renin-angiotensin chủ yếu là do kết quả của việc hạ huyết áp.

Có quan điểm cho rằng angiotensin II trực tiếp gây tổn thương cơ quan đích, không phụ thuộc vào huyết áp. Đó là việc tìm ra sự hoạt hóa một cách sinh lý hệ renin-angiotensin không đi kèm với tổn thương mạch hoặc thận, miễn là huyết áp không tăng. Ví dụ như trong trường hợp thiếu hụt muối không gây ra tổn thương thận hoặc tim, mạch, mặc dù có sự tăng đáng kể nồng độ angiotensin II ở thận. Thêm nữa, khi một trong 2 thận bị kẹp gây tăng huyết áp kiểu Goldblatt. Thận bên bị kẹp có nồng độ angiotensin II rất cao, nhưng áp lực động mạch không tăng (do kẹp động mạch) và không bị tổn thương, miễn là kẹp không quá trầm trọng. Tuy nhiên, thận

bên không bị kẹp, có nồng độ angiotensin II thấp hơn nhưng áp lực mạch máu cao hơn và có xơ hóa cầu thận từng đoạn ở trung tâm cũng như thay đổi ở ống kẽ thận, đặc trưng cho tăng huyết áp. Những quan sát này gợi ý rằng, các tác dụng đối với tuần hoàn tại chỗ của angiotensin II là có ý nghĩa với hầu hết các tổn thương thận và mạch máu, xảy ra trong tăng huyết áp phụ thuộc angiotensin II.

Angiotensin II kích thích tái hấp thu muối ở ống thận

Angiotensin II làm tăng tái hấp thu muối ở ống thận bằng cách kích thích bài tiết aldosterone, thông qua tác động trực tiếp lên các kênh vận chuyển ở tế bào biểu mô và các tác dụng trên tuần hoàn tại chỗ. Tác dụng co tiểu động mạch đi của angiotensin II làm giảm lượng máu tới thận và áp suất thủy tĩnh của các mao mạch quanh ống thận, làm tăng áp lực keo quanh ống thận do tăng phân số lọc. Những thay đổi này làm tăng lực tái hấp thu dịch qua tế bào biểu mô ống thận. Giảm dòng máu tới tủy thận do co tiểu động mạch đi hoặc bởi tác dụng trực tiếp của angiotensin II trên mạch thẳng, cũng có thể làm tăng tái hấp thu ở quai Henle và ống góp.

Angiotensin II còn trực tiếp kích thích tái hấp thu muối ở các ống lượn gần, chỉ cần với nồng độ rất thấp và tác động cả trên màng đỉnh lẫn màng đáy. Angiotensin II kích thích ức chế kênh $\text{Na}^+\text{-H}^+$ ở màng đỉnh và tăng hoạt động của bơm $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ cũng như kênh đồng vận chuyển $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ ở màng đáy. Các tác dụng này một phần do ức chế enzyme adenylcyclase và tăng hoạt tính của phospholipase C.

Tái hấp thu muối ở quai Henle, tế bào biểu mô tổ chức cận cầu thận và các đơn vị thận ngoại vi đều được kích thích bởi angiotensin II. Ở nồng độ sinh lý, angiotensin II làm tăng tái hấp thu bicarbonate ở quai Henle và kích thích kênh $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ ở phần lên của quai Henle. Angiotensin II kích thích hàng loạt các

kênh vận chuyển ion ở các đơn vị thận ngoại vi, bao gồm kênh H^+ -ATPase cũng như các kênh muối ở tế bào biểu mô của vỏ ống góp.

Angiotensin II cũng làm tăng nhạy cảm với TGF bằng cách tăng vận chuyển ion ở tế bào biểu mô tổ chức cận cầu thận. Bộ phận tổ chức cận cầu thận được tạo bởi các tế bào biểu mô hoạt động để duy trì lượng NaCl trao đổi tương đối hằng định ở ống lượn gần, bằng cơ chế điều hòa ngược qua sức cản tiểu động mạch đến và đi. Do đó, duy trì mức lọc cầu thận. Tăng nhạy cảm với TGF do angiotensin II, gây giảm vận chuyển NaCl qua ống lượn gần mà không cần tăng bù mức lọc cầu thận thông qua TGF. Giảm vận chuyển NaCl do tác dụng của angiotensin II trên hàng loạt ống lượn xa và mạch máu, cùng với tác dụng của angiotensin II trên các đơn vị thận ngoại vi để giảm bài tiết muối và chống bài niệu một cách mạnh mẽ. Vì lý do này mà angiotensin II là một trong những hormone làm tích trữ muối mạnh nhất trong cơ thể và nó gây ra những tác động rất quan trọng đến cơ chế bài natri niệu theo áp lực và sự điều hòa huyết áp lâu dài. Ngược lại, ức chế angiotensin II sẽ gây tăng vừa phải khả năng bài tiết của thận, cho phép duy trì cân bằng muối trong khi giảm mạnh huyết áp động mạch.

38

Aldosterone

Aldosterone là một trong những hóc môn giữ muối mạnh và do đó, có tác dụng quan trọng trên bài natri niệu theo áp lực và điều hòa huyết áp. Tác động chính của aldosterone trên tái hấp thu muối là kích thích tăng tái hấp thu muối và tăng bài xuất natri qua ống lượn gần, vỏ ống góp và ống góp. Ở đó, aldosterone kích thích tái hấp thu muối và bài tiết K^+ . Aldosterone gắn với thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước ở trong tế bào và kích hoạt sự dịch mã của gen đích, từ đó kích thích tổng hợp hoặc hoạt hóa bơm $Na^+-K^+-ATPase$ ở màng đáy tế bào biểu mô và kích hoạt các kênh natri nhạy cảm với amiloride ở màng đỉnh của tế bào biểu mô. Các tác dụng này thông qua việc hoạt hóa dịch mã và cần phải mất 60 đến 90 phút, sau khi sử dụng aldosterone.

Aldosterone cũng gây ra những tác dụng nhanh chóng, không thông qua hệ gen trên tim mạch và thận. Aldosterone làm tăng lượng muối lưu hành ở các tế bào chính của vỏ ống góp, thông qua hoạt hóa các kênh nhạy cảm với amiloride và kích thích sự trao đổi Na^+-H^+ trong vòng dưới 4 phút. Tăng aldosterone cấp có thể gây giảm lượng máu ở cẳng tay một cách nhanh chóng, mặc dù các nhà khoa học không thấy bất cứ sự thay đổi cũng như tăng dòng chảy nào. Thụ thể giả định trên màng và cơ chế nhận tín hiệu của tế bào đáp ứng nhanh với tác dụng không thông qua hệ gen của aldosterone vẫn chưa được xác định, đặc biệt là ở nồng độ aldosterone sinh lý. Vì vậy, tầm quan trọng của các tác dụng không

thông qua hệ gen của aldosterone trong việc điều hòa huyết áp và bài natri niệu theo áp lực vẫn chưa rõ ràng.

Tác dụng tổng hợp của aldosterone trên bài natri niệu theo áp lực, giống như tác dụng của angiotensin II. Khi lượng muối hấp thu vào thấp, tăng nồng độ aldosterone giúp ngăn ngừa mất muối và giảm huyết áp. Ngược lại, khi lượng muối hấp thu vào tăng lên, ức chế bài tiết aldosterone ngăn ngừa tích trữ muối quá mức và tăng huyết áp.

Tiết aldosterone quá mức làm tăng đường dốc bài natri niệu theo áp lực và vì vậy, huyết áp trở nên nhạy cảm với muối. Hậu quả là khi nồng độ aldosterone huyết thanh tăng lên 6 đến 10 lần, sẽ làm tăng huyết áp đáng kể, mặc dù lượng muối đưa vào bình thường hoặc tăng. Nhưng có rất ít tác dụng trên huyết áp, khi lượng muối đưa vào thấp.

Vai trò của aldosterone và hoạt hóa thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước ở những người tăng huyết áp là một chủ đề thu hút được nhiều sự quan tâm trong những năm gần đây. Một vài nhà khoa học gợi ý tăng nồng độ aldosterone quá mức hoặc hoạt động quá mức của thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước có thể phổ biến hơn mọi người vẫn nghĩ, đặc biệt là ở những bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị với các thuốc hạ huyết áp thông thường. Ví dụ như tỷ lệ tăng aldosterone nguyên phát chiếm khoảng 20% những bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị trên lâm sàng. Rất nhiều người trong số những bệnh nhân này bị thừa cân hoặc béo phì.

Bỏ qua tỷ lệ tăng aldosterone nguyên phát, có bằng chứng nổi bật cho rằng các chất đối kháng thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước có thể mang đến một phương pháp chữa trị mới, trong việc ngăn ngừa tổn thương cơ quan đích và làm giảm huyết áp. Ví dụ các chất đối kháng thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước làm giảm giữ muối, giảm huyết áp và tăng lọc cầu thận ở những con chó

bị béo phì ăn chế độ giàu chất béo. Phát hiện này đã phần nào gây ra sự ngạc nhiên, bởi sự thật là nồng độ aldosterone trong huyết thanh chỉ tăng nhẹ ở những người bị béo phì. Tuy nhiên, chỉ cần tăng nhẹ nồng độ aldosterone trong huyết thanh, cũng có thể làm tăng huyết áp, khi đi kèm với tăng lượng muối hấp thu và tăng thể tích tuần hoàn, vì aldosterone làm tăng mạnh sự nhạy cảm của huyết áp với muối.

Ở những người béo phì, kháng insulin cũng có thể tăng nhạy cảm với tác dụng của aldosterone, vì tăng các kênh vận chuyển muối ở các tế bào biểu mô (ENaCs), làm tăng tác dụng hoạt hóa thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước đối với tái hấp thu muối và huyết áp. Cũng có thể là các glucocorticoids cũng góp phần vào hoạt hóa thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước ở những bệnh nhân béo phì, hay kháng insulin. Bình thường thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước được bảo vệ, không cho hoạt hóa bởi các glucocorticoids do tác dụng của 11β -hydroxysteroid dehydrogenase-2 (11β -HSD2)-enzym chuyển hóa cortisol có hoạt tính trở thành cortisol không có hoạt tính. Hậu quả là giảm 11β -HSD2 ở ống thận, dẫn đến tăng hoạt hóa thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước bởi cortisol, gây tăng giữ muối, hạ kali máu và tăng huyết áp. Mặc dù các nghiên cứu trên một số mẫu tăng huyết áp thực nghiệm, như chuột Dahl nhạy cảm với muối, đã cho thấy giảm biểu hiện enzyme 11β -HSD2 ở thận, chỉ có một vài nghiên cứu đánh giá vai trò tiềm năng của cơ chế này trên huyết áp ở người.

39

Hệ thống nội mạc

Endothelin-1 (ET-1) là một trong những chất gây co mạch mạnh nhất ở người, xuất phát từ một peptid có 203 acid amin, tiền endothelin, được tách ra sau khi giải mã để hình thành proendothelin. Một enzyme chuyển hóa có trong tế bào biểu mô thành mạch phân chia proendothelin (hoặc endothelin lớn) để hình thành một peptid có 21 acid amin, endothelin.

Tác dụng trên tim mạch và trên thận của ET-1

Thụ thể của ET-1 đã được tìm thấy ở khắp nơi trên cơ thể, với số lượng lớn các thụ thể tập trung ở thận và phổi. Mặc dù bản chất hóa sinh và phân tử của endothelin đã được nghiên cứu kỹ, nhưng tác dụng sinh lý của chúng trong việc điều hòa chức năng thận và hệ tim mạch vẫn chưa được giải thích đầy đủ. ET-1 có thể gây tăng huyết áp bằng cách kích hoạt thụ thể endothelin loại A (ET_A) ở thận hoặc làm giảm huyết áp thông qua hoạt hóa thụ thể endothelin loại B (ET_B). Vì vậy, khả năng ảnh hưởng lên sự điều hòa huyết áp của ET-1 phụ thuộc rất lớn vào việc loại ET-1 nào được sản xuất và loại thụ thể nào được hoạt hóa.

Endothelin-1 gây co mạch, làm giảm bài natri niệu theo áp lực, và tăng huyết áp thông qua hoạt hóa thụ thể ET_A . Thụ thể ET_A chủ yếu có ở tế bào cơ trơn thành mạch và có thể được hoạt hóa trong một số tình trạng bệnh lý có tăng sinh tế bào và co mạch. Mặc dù thụ thể ET_A có thể đóng vai trò trong một số thể tăng huyết áp nhất

định, chúng dường như không có ảnh hưởng lớn đến chức năng của hệ tim mạch và thận ở tình trạng sinh lý bình thường.

ET-1, thông qua thụ thể ET_A , gây ra hàng loạt tác dụng trên thận và nếu các tác dụng này được duy trì lâu dài, có thể tiến triển thành tăng huyết áp và tăng dần tổn thương thận. ET-1 làm giảm mức lọc cầu thận và lượng máu tới thận do kích thích cơ trơn thành mạch và co các tế bào giãn mạch. Tác dụng lâu dài của ET-1 trên thận bao gồm kích thích tăng sinh các tế bào giãn mạch và lắng đọng dịch ngoại bào, cũng như phì đại cơ trơn thành mạch ở các mạch máu trở kháng của thận.

Tác dụng của ET-1 được tăng cường ở một vài mẫu động vật tăng huyết áp nặng, có tăng sinh mạch thận và những cá thể có tổn thương cầu thận tiến triển. Thêm vào đó, điều trị thuốc ức chế thụ thể của endothelin làm giảm huyết áp và ít làm thay đổi hình thái mạch máu và cải thiện chức năng thận ở những cá thể này.

Vai trò của ET-1 trong tăng huyết áp nhạy cảm với muối

Một vài bằng chứng gợi ý, ET-1 có thể góp phần trong tăng huyết áp nhạy cảm với muối. Những con chuột Dahl nhạy cảm với muối với một chế độ ăn nhiều muối, thường đặc trưng bởi giảm bài natri niệu theo áp lực, tiến triển thành tăng huyết áp, xơ hóa cầu thận lan tỏa, các tiểu động mạch thận và tổn thương ống thận cũng như tổn thương thận tiến triển. Ngày càng có thêm nhiều bằng chứng chứng minh rằng ET-1, hoạt động thông qua thụ thể ET_A , có thể đóng vai trò trong việc gây ra tổn thương thận trong tăng huyết áp ở những con chuột Dahl nhạy cảm với muối. Prepro-ET-1, mRNA và đáp ứng của mạch máu với ET-1 tăng lên ở vỏ thận của chuột Dahl nhạy cảm với muối khi so sánh với chuột Dahl kháng muối và có một mối liên quan giữa sự sản xuất ET-1 ở vỏ thận và mức độ xơ hóa cầu thận được ghi nhận ở chuột Dahl nhạy cảm với muối bị tăng huyết áp. Một phát hiện cũng ủng hộ vai trò của ET-1 gây tăng huyết áp ở chuột Dahl nhạy cảm với muối là tiêm vào một

lượng chất ức chế thụ thể ET_A - ET_B không chọn lọc thẳng vào mô kẽ của thận, giúp cải thiện tuần hoàn tại thận và chức năng bài tiết ở chuột Dahl nhạy cảm với muối, nhưng không cải thiện ở chuột DR. Thêm vào đó, ức chế lâu dài thụ thể ET_A làm giảm huyết áp và protein niệu, cải thiện tổn thương cầu thận và ống thận ở chuột Dahl đề kháng với muối khi lượng muối hấp thu tăng lên. Một câu hỏi quan trọng vẫn chưa được trả lời là tác dụng có lợi của việc ức chế ET_A trong làm giảm tổn thương thận, là do giảm huyết áp hay do cơ chế trực tiếp trên thận?

Sự tương tác giữa ET-1 và hệ renin-angiotensin

Các nghiên cứu gần đây cho thấy tương tác quan trọng giữa ET-1 và hệ renin-angiotensin. Sự tổng hợp ET-1 ở thận được kích thích ở nhiều mẫu động vật bị tăng huyết áp kéo dài do angiotensin II, và tác dụng trên thận và tăng huyết áp của angiotensin II ở chuột đã giảm đi đáng kể hoặc hoàn toàn bị loại bỏ bởi các chất ức chế thụ thể ET_A . Tầm quan trọng của ET-1 trong việc gây tăng huyết áp kéo dài có thể phụ thuộc trực tiếp vào lượng muối trong chế độ ăn.

Vai trò có thể của ET-1 trong tiền sản giật

Chẩn đoán tiền sản giật khi sản phụ có biểu hiện tăng huyết áp, protein niệu và rối loạn chức năng tế bào nội mạc. Vì tổn thương tế bào nội mạc là một nhân tố kích thích tổng hợp ET-1, tăng sản xuất ET-1 và hoạt hóa thụ thể ET_A , có thể có vai trò trong cơ chế bệnh sinh của tăng huyết áp trong tiền sản giật. Alexander và cộng sự thấy tăng có ý nghĩa preproendothelin ở tủy thận và vỏ não trong một mẫu chuột bị tiền sản giật, gây ra do giảm kéo dài áp lực tưới máu cho tử cung. Thêm vào đó, họ ghi nhận việc tăng chất ức chế chọn lọc thụ thể ET_A làm giảm đáng kể huyết áp ở chuột đang mang thai bị tăng huyết áp do giảm kéo dài áp lực tưới máu cho tử cung. Điều này rõ ràng là đối lập với sự đáp ứng giảm áp lực tưới máu tử cung ở chuột, khi ức chế thụ thể ET_A không có tác dụng đáng kể trên huyết áp ở động vật mang thai có huyết áp bình thường. Những phát hiện này

gợi ý ET-1 đóng vai trò quan trọng trong việc gây tăng huyết áp, do giảm áp lực tưới máu từ cung kéo dài ở chuột mang thai. Tuy nhiên, vai trò của ET-1 trong việc gây rối loạn chức năng thận và hệ tim mạch ở những sản phụ bị tiền sản giật vẫn chưa rõ ràng.

Hoạt hóa thụ thể ET_B gây giãn mạch, từ đó dẫn đến tăng bài natri niệu theo áp lực, và gây giảm huyết áp. Trong khi vai trò của thụ thể ET_A trong cơ chế bệnh sinh các bệnh tim mạch và thận được chú ý nhiều, thì các nghiên cứu gần đây mới chỉ ra vai trò quan trọng của thụ thể ET_B trong việc chống tăng huyết áp. Bằng chứng thuyết phục nhất về vai trò chủ yếu của thụ thể ET_B trong điều hòa chức năng thận và huyết áp là từ các báo cáo cho thấy chuột chuyển gen bị thiếu hụt thụ thể ET_B , rất nhạy cảm với muối và các dược chất đối kháng thụ thể ET_B , gây tăng huyết áp một cách đáng kể ở chuột.

Vì thụ thể ET_B có ở các tế bào trong khắp cơ thể, bao gồm tế bào nội mạc và tế bào biểu mô thận, về lý thuyết, cả cơ chế tại thận và ngoài thận đều làm tăng huyết áp do rối loạn thụ thể ET_B kéo dài. Bagnall và cộng sự loại bỏ thụ thể ET_B ở tế bào nội mạc, gây rối loạn chức năng nội mạc từ cung, nhưng không gây tăng huyết áp. Ngược lại với mẫu loại bỏ toàn bộ thụ thể ET_B , huyết áp đáp ứng với chế độ ăn giàu muối, không thay đổi ở nhóm tế bào nội mạc bị loại bỏ thụ thể ET_B đặc hiệu, khi so sánh với nhóm chứng. Những phát hiện này gợi ý rằng, thụ thể ET_B ở những tế bào không phải tế bào nội mạc, cũng có vai trò quan trọng trong điều hòa huyết áp. Một nghiên cứu ủng hộ cho quan điểm này là chuột sau khi loại bỏ thụ thể ET_B ở ống góp, với chế độ ăn muối bình thường, cũng bị tăng huyết áp và chế độ ăn nhiều muối đã làm nặng thêm tình trạng tăng huyết áp. Những phát hiện này đưa ra một bằng chứng mạnh mẽ là các tác dụng tại thận của thụ thể ET_B ở ống góp, là một cơ chế điều hòa sinh lý rất quan trọng, làm tăng đào thải muối và làm giảm huyết áp.

Vai trò của endothelin trong tăng huyết áp ở người

Mặc dù rõ ràng là ET-1 đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của một vài thể tăng huyết áp thực nghiệm, đặc biệt là tăng huyết áp nhạy cảm với muối. Tuy nhiên, vai trò của nó trên tăng huyết áp ở người lại chưa thực sự rõ ràng. Bosentan, một chất đối kháng cả ET_A và ET_B, làm giảm huyết áp một cách đáng kể qua các thử nghiệm khách quan trên lâm sàng, cho thấy hệ thống endothelin giúp duy trì huyết áp trong tăng huyết áp ở người. Tuy nhiên, mức độ giảm huyết áp của bosentan gần như tương đương ở những người có huyết áp bình thường. Mặc dù bằng chứng này gợi ý endothelin có lẽ không đóng vai trò chủ yếu trong tăng huyết áp ở những bệnh nhân tăng huyết áp vô căn, việc làm sáng tỏ kết quả này khá phức tạp vì bosentan ức chế cả thụ thể ET_A và ET_B. Ức chế thụ thể hạ áp ET_B có thể được ghi nhận là một vai trò quan trọng của endothelin trong tăng huyết áp vô căn, do hoạt hóa thụ thể ET_A. Vì vậy, vai trò của ET-1 trong tăng huyết áp vô căn ở người vẫn cần phải được nghiên cứu sâu hơn.

Vai trò của endothelin trong tăng áp động mạch phổi

Mặc dù tầm quan trọng của ET-1 trong tăng huyết áp vô căn ở người vẫn còn chưa rõ ràng, nhưng ET-1 đóng vai trò quan trọng trong tăng áp động mạch phổi. Tăng áp động mạch phổi đặc trưng bởi sức cản động mạch phổi ngày càng tăng lên, hậu quả của tái tạo mạch, co mạch và tăng sinh tế bào. Tùy vào mức độ của bệnh, tăng áp động mạch phổi có thể tiến triển thành suy tim phải và gây tử vong. Các nghiên cứu tiến hành trên các mẫu động vật bị tăng áp động mạch phổi và trên người gợi ý, ET-1 đóng vai trò quan trọng trong việc gây tái tạo mạch máu, co mạch và tăng sinh tế bào đi kèm theo tăng áp động mạch phổi. Vì vậy, thuốc ức chế thụ thể của ET-1 đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc điều trị bệnh nhân bị tăng áp động mạch phổi.

Nitric oxide

Các tế bào nội mô mạch máu đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa chức năng của mạch máu, vì giải phóng ra nitric oxide, một chất có ích cho cơ thể. Ức chế tổng hợp nitric oxide kéo dài sẽ gây tăng huyết áp, kèm theo tăng sức cản ngoại vi và giảm bài natri niệu theo áp lực. Mức độ tăng huyết áp khi ức chế nitric oxide phụ thuộc vào lượng muối được hấp thu, điều này cho thấy, nitric oxide cũng điều hòa cân bằng muối và bài natri niệu theo áp lực.

Tăng nitric oxide trong bài natri niệu theo áp lực

Cơ chế tại thận làm giảm tổng hợp nitric oxide, gây bài natri niệu theo áp lực, có thể được chia thành 2 thành phần: tuần hoàn tại chỗ và tại ống thận, mỗi cơ chế sẽ được điều chỉnh cho phù hợp bởi các cơ chế nội tại và ngoại lai của thận. Ví dụ, giảm tổng hợp nitric oxide có thể dẫn đến giảm chức năng bài tiết muối của thận do làm tăng trực tiếp sức cản của mạch thận hoặc tăng đáp ứng của mạch thận với các yếu tố gây co mạch như angiotensin II hoặc nor-epinephrine. Giảm tổng hợp nitric oxide cũng làm tăng tái hấp thu muối ở ống thận, thông qua tác dụng trực tiếp lên các kênh vận chuyển ở ống thận và thay đổi các yếu tố sinh lý tại thận, như tăng áp lực thủy tĩnh tại khoảng kẽ và lượng máu đến tủy thận. Ức chế tổng hợp nitric oxide làm giảm áp lực thủy tĩnh của khoảng kẽ thận và bài tiết nước tiểu. Tăng sản xuất nitric oxide làm bình thường

hóa bài natri niệu theo áp lực bị giảm ở chuột Dahl nhạy cảm với muối, do làm tăng áp lực thủy tĩnh của khoảng kẽ thận đáp ứng với tăng áp lực tưới máu thận.

Hầu hết các nhà khoa học đều cho rằng, nguyên nhân là do thay đổi áp lực thủy tĩnh của khoảng kẽ thận, cho đến những thay đổi dòng máu và áp lực của tuần hoàn ở tủy thận. Ủng hộ giả thuyết này là nghiên cứu cho thấy khi tiêm nhanh một lượng chất ức chế tổng hợp nitric oxide trực tiếp vào tủy thận, làm giảm đáng kể lượng máu đến tủy thận, áp lực thủy tĩnh của khoảng kẽ thận, và lượng muối trong nước tiểu cũng như lượng nước, mà không làm ảnh hưởng đến mức lọc cầu thận hoặc huyết áp hệ thống. Tiêm chất ức chế tổng hợp nitric oxide vào mô kẽ thận kéo dài ở những con chuột tinh tảo, gây giảm lượng máu đến tủy thận kéo dài, giảm tích trữ muối và nước, và tăng huyết áp. Các biến đổi này vẫn được duy trì khi ngừng tiêm. Những phát hiện này cho thấy, giảm lượng máu tới tủy thận có thể là một cơ chế quan trọng khác, mà trong đó ức chế nitric oxide ở thận dẫn đến tăng huyết áp, do rối loạn bài natri niệu theo áp lực.

Nitric oxide và hệ thần kinh giao cảm

Một vài nghiên cứu đã chứng minh rằng, hoạt động của hệ thần kinh giao cảm ở thận bị giảm đi khi kích thích tổng hợp nitric oxide và tăng lên sau khi tiêm chất ức chế tổng hợp nitric oxide toàn hệ thống. Những thay đổi tương tự trong hoạt động của hệ thần kinh giao cảm được biết đến, là do thay đổi tuần hoàn tại chỗ ở cả 2 thận và tái hấp thu muối, thay đổi hoạt động của hệ thần kinh giao cảm ở thận có thể góp phần làm giảm bài natri niệu theo áp lực, quan sát được trong tình trạng suy giảm tổng hợp nitric oxide. Tuy nhiên, không phải tất cả các nghiên cứu đều ủng hộ lập luận này và tầm quan trọng của sự tương tác

giữa nitric oxide và hệ thần kinh giao cảm trong việc kiểm soát huyết áp lâu dài, vẫn chưa được biết rõ.

Nitric oxide tương tác với hệ renin-angiotensin

Ức chế sản xuất nitric oxide trực tiếp, làm tăng giải phóng renin từ các tế bào cận cầu thận, cũng như thông qua tế bào tổ chức cận cầu thận được tạo bởi các tế bào biểu mô. Thêm vào đó, hoạt hóa hệ renin-angiotensin góp phần quan trọng làm tăng huyết áp trong tình trạng giảm giải phóng nitric oxide.

Giảm giải phóng nitric oxide gây ra tăng huyết áp nhạy cảm với muối

Một vài bằng chứng gợi ý, nitric oxide đóng một vai trò quan trọng trong việc điều hòa cân bằng muối và trong cơ chế bệnh sinh của tăng huyết áp nhạy cảm với muối. Tăng tổng hợp hoặc giải phóng nitric oxide, được chứng minh bởi tăng bài tiết nitric oxide trong nước tiểu hoặc các chất truyền tin thứ 2 của nitric oxide, GMP vòng, đã được ghi nhận là cần thiết cho việc duy trì huyết áp ở mức bình thường, khi lượng muối trong chế độ ăn thay đổi. Giảm sản xuất nitric oxide ở thận, dẫn đến tăng huyết áp nhạy cảm với muối.

Còn có những bằng chứng cho thấy, tổng hợp nitric oxide bị suy giảm ở một vài bệnh nhân có bệnh mạch máu, ở người tăng huyết áp nguyên phát. Tuy nhiên, những thay đổi này là thứ phát sau tăng huyết áp, hay nó phản ánh một cơ chế quan trọng của tăng huyết áp, thì vẫn chưa rõ ràng.

41

Stress ôxy hóa

Rối loạn ôxy hóa xảy ra khi sản xuất các chất ôxy hóa vượt quá khả năng chống ôxy hóa của cơ thể. Các nghiên cứu gần đây gợi ý rằng, các gốc ôxy hóa tự do có thể có vai trò làm khởi phát và tiến triển suy giảm chức năng tim mạch, kèm với rối loạn lipid máu, đái tháo đường và tăng huyết áp. Trong nhiều thể tăng huyết áp, tăng các gốc ôxy hóa tự do bắt nguồn chủ yếu từ nicotinamide adenine dinucleotid phosphatase oxidase, chất đóng vai trò trong cơ chế tổng hợp nitric oxide đơn ở nội mạc, bởi các chất ôxy hóa.

Các gốc ôxy hóa tự do được sản xuất ra bởi sự di chuyển các tế bào viêm và/hoặc các tế bào mạch máu, có tác dụng khác nhau trên các tế bào đích khác nhau. Các tác dụng này gồm suy giảm chức năng các tế bào biểu mô, tăng số lượng kênh vận chuyển muối ở ống thận, tăng sinh và di trú tế bào, biểu hiện của các gen gây viêm, và kích thích hình thành dịch ngoại bào. Các gốc ôxy hóa tự do, thông qua việc ảnh hưởng đến chức năng của mạch máu và ống thận, có thể làm giảm áp lực, làm thay đổi huyết động hệ thống và làm tăng huyết áp.

Có nhiều bằng chứng ủng hộ vai trò của các gốc ôxy hóa tự do trên nhiều mẫu động vật bị tăng huyết áp nhạy cảm với muối. Ví dụ như chuột Dahl nhạy cảm với muối, có tăng sản xuất superoxide ở mạch máu và ở thận, và tăng lượng H_2O_2 . Biểu hiện ở thận của

superoxide dismutase giảm đi ở chuột Dahl nhạy cảm với muối, tăng sử dụng kéo dài Tempol, một chất tương tự superoxide dismutase, làm giảm một cách đáng kể huyết áp và tổn thương thận. Một dạng nhạy cảm với muối khác, những con chuột bị đột quy do tăng huyết áp liên tục kéo dài, có tăng lượng superoxide và tổng lượng chất chống ôxy hóa trong huyết thanh. Sản xuất superoxide cũng tăng lên ở những con chuột tăng huyết áp nhạy cảm với muối deoxycorticosterone acetate (DOCA) và điều trị với apocynin-một chất ức chế nicotinamide adenine dinucleotid phosphatase oxidase, làm giảm huyết áp động mạch.

Tầm quan trọng của rối loạn ôxy hóa trong tăng huyết áp ở người vẫn chưa rõ ràng. Sự mất cân bằng giữa tổng lượng chất ôxy hóa được tạo ra và khả năng chống ôxy hóa ở những người tăng huyết áp nguyên phát đã được ghi nhận ở một số, nhưng không phải tất cả các nghiên cứu. Tuy nhiên, nghiên cứu gần đây nhất thấy vitamin C và E có rất ít hoặc không có tác dụng trên huyết áp.

42

Các cytokin của quá trình viêm

Các nghiên cứu về dịch tể học và trên thực nghiệm đã chỉ ra sự liên quan giữa các dấu ấn hóa sinh của viêm hệ thống và các rối loạn về tim mạch, như xơ vữa động mạch, suy tim và tăng huyết áp. Mặc dù đã đạt được nhiều tiến bộ đáng kể trong việc làm rõ vai trò của các cytokin viêm, trong cơ chế bệnh sinh của bệnh xơ vữa động mạch, nhưng tầm quan trọng của các cytokin này trong cơ chế bệnh sinh và sự tiến triển của tăng huyết áp, vẫn chưa được giải thích một cách đầy đủ.

Các cytokin viêm tương tác với các hệ thống điều hòa huyết áp quan trọng

Các hệ thống điều hòa huyết áp quan trọng như hệ renin-angiotensin và hệ thần kinh giao cảm, tương tác với các cytolin gây viêm như interleukin 6 (IL-6) và yếu tố hoại tử khối u (TNF- α). Hệ thần kinh giao cảm kích thích giải phóng các cytokin tiền viêm và các dây thần kinh giao cảm cũng hoạt động như một nguồn cytokin. Ngoài ra, còn có những bằng chứng thực nghiệm cho thấy các cytokin gây viêm có thể hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm, angiotensin II, gây tổng hợp TNF- α và IL-6, và kích thích các chemokine monocyte chemoattractant protein-1 và yếu tố nhân kappa B. Angiotensin II cũng làm tăng sản xuất các gốc ôxy hóa tự do, bao gồm hydrogen peroxide, thành phần tham gia vào quá trình viêm.

Các cytokin viêm tương tác với các yếu tố có nguồn gốc từ endothelin

Các cytokin viêm cũng ảnh hưởng tới chức năng của mạch máu và các yếu tố có nguồn gốc từ endothelin liên quan đến điều hòa

huyết áp. TNF- α và IL-6 gây thay đổi cả về cấu trúc và chức năng của các tế bào biểu mô. Các cytokin này làm tăng hình thành các chất có nguồn gốc từ tế bào nội mô như endothelin, làm giảm tác dụng giãn mạch của acetylcholine và làm mất ổn định mRNA của enzyme nitric oxide synthase ở tế bào nội mô. Vì vậy, suy giảm chức năng của tế bào nội mô có thể đi kèm với rất nhiều dạng tăng huyết áp, một phần nào đó được gây ra bởi các cytokin viêm.

Cytokin tiền viêm trong tăng huyết áp ở người và trên thực nghiệm

Cũng ủng hộ cho vai trò của cytokin trong điều hòa huyết áp là nhận định cho rằng, nồng độ cytokin viêm trong huyết thanh có liên quan với tăng huyết áp ở người và trong một vài dạng tăng huyết áp ở động vật thực nghiệm. Thêm vào đó, một vài nghiên cứu gần đây cho thấy, tăng nồng độ cytokin trong huyết thanh kéo dài, tương tự như ở những người tăng huyết áp tiền sản giật, gây ra tăng huyết áp đáng kể và kéo dài. Alexander và cộng sự, LaMarca và cộng sự cho thấy, khi nồng độ trong huyết thanh của TNF- α tăng lên gấp 2 lần, làm tăng đáng kể huyết áp và sức cản động mạch thận ở những con chuột mang thai. Orshal và cộng sự cũng thấy hiện tượng tương tự khi tiêm IL-6 trong 5 ngày cho chuột mang thai. Các nghiên cứu này phù hợp với giả thiết cho rằng, tăng nồng độ cytokin huyết thanh có thể góp phần gây tăng huyết áp khi mang thai.

Một nghiên cứu mới đây của Lee và cộng sự cũng gợi ý rằng, tăng huyết áp gây ra bởi tăng quá mức angiotensin II có thể phụ thuộc, ít nhất là một phần, vào sự hiện diện của IL-6. Huyết áp của những con chuột đã loại bỏ IL-6 thấp hơn đáng kể so với loài chuột hoang sau 2 tuần tiêm angiotensin II. Mặc dù các nghiên cứu này giải thích vai trò của IL-6 trong việc gây tăng huyết áp kéo dài do angiotensin II ở chuột, nhưng còn tầm quan trọng của cytokin viêm trong cơ chế bệnh sinh và tiến triển của nhiều dạng tăng huyết áp ở người vẫn chưa rõ ràng và là một vấn đề cần được tiếp tục nghiên cứu.

43

Eicosanoids

Eicosanoids được cho là một nhân tố điều hòa quan trọng chức năng của mạch máu, kết tập tiểu cầu và cân bằng nội môi muối, nước. Enzyme cyclooxygenase chuyển hóa acid arachidonic thành prostaglandin (PG) G₂ và sau đó là PGH₂, chất mà sau đó sẽ tiếp tục được chuyển hóa bởi enzyme isomerase-angiotensin đặc hiệu mô, thành PGs như prostacyclin và thromboxan.

Mặc dù PGs đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa chức năng của mạch máu và các mạng mạch máu, tác dụng của PGs trên thận được cho là có vai trò vô cùng cần thiết trong việc điều hòa huyết áp lâu dài, dưới những tình trạng sinh lý hoặc bệnh lý nhất định. Thận sản xuất ra nhiều loại PGs khác nhau, với hàng loạt các tác dụng, bao gồm prostacyclin, thromboxan, 20-hydroxyeicosatetraenoic acid (20-HETE), tất cả đều được ghi nhận là có tác dụng lên bài natri niệu theo áp lực và huyết áp. Tuy nhiên, PG chính của thận kiểm soát sự bài tiết muối là PGE₂. Sự tổng hợp PGE₂ lớn nhất là ở túy thận và giảm đi ở vỏ thận. PGE₂ được tổng hợp và nhanh chóng bị bất hoạt, và một khi đã được tổng hợp thì sẽ được giải phóng ra ngoài mà không được dự trữ. Khi được giải phóng, PGE₂ ức chế sự tái hấp thu muối bởi một vài cơ chế, bao gồm sự tác động trực tiếp lên ống thận.

Mặc dù có một lượng lớn các báo cáo cho thấy, PGs có thể góp phần gây tăng bài natri niệu trong trường hợp đảo ngược sinh lý một cách cấp tính, tầm quan trọng của PGs nội sinh tại thận, trong

điều hòa cân bằng muối lâu dài, dưới tình trạng sinh lý bình thường vẫn chưa rõ ràng. Tăng lượng muối hấp thu có rất ít hoặc không có tác dụng đối với sự tiết PG trong nước tiểu. Thêm vào đó, ức chế enzyme cyclooxygenase (COX) không đặc hiệu không làm ảnh hưởng đến sự bài tiết muối, hay huyết áp đáp ứng với tình trạng thay đổi lâu dài của lượng muối trong chế độ ăn. Vì vậy, PGs nội sinh ở thận có thể không đóng vai trò chính trong việc điều hòa bài tiết muối khi lượng muối hấp thu thay đổi kéo dài.

Dù có tiếp nhận trong thời gian dài các chất ức chế tổng hợp PGs, cũng có rất ít ảnh hưởng lên sự điều hòa thể tích tuần hoàn và/hoặc huyết áp dưới những điều kiện sinh lý bình thường, PGs ở thận có thể có vai trò quan trọng trong các tình trạng bệnh lý, đi kèm với tăng hoạt động của hệ thần kinh giao cảm. Các nghiên cứu trong ống nghiệm và ở trên người cho thấy PGs ở thận giúp bảo vệ mạch máu cầu thận khỏi bị co thắt quá mức bởi angiotensin II. Khi thiếu hụt cơ chế bảo vệ này, hệ thống mạch máu của thận có thể bị ảnh hưởng bởi hiệu lực co mạch của angiotensin II trong nhiều trường hợp như thiếu hụt muối hoặc thể tích tuần hoàn. Điều này có thể dẫn đến suy giảm huyết động ở thận và chức năng bài tiết của thận.

Các chất ức chế enzym COX-2 làm giảm cơ chế bài natri niệu theo áp lực của thận, gây co mạch và do đó làm tăng huyết áp. Có ít nhất 2 loại enzym COX riêng biệt: COX-1 và COX-2. Enzym COX-1 được gọi là enzyme cấu trúc, bởi nó phân bố ở rất nhiều mô, trong khi enzym COX-2 được gọi là enzyme cảm ứng vì nó phân bố giới hạn hơn và được tăng cường điều chỉnh bởi các chất kích thích viêm và/hoặc tăng sinh. Dựa vào khái niệm COX-1 thực hiện chức năng “giữ nhà” của tế bào trong những hoạt động sinh lý bình thường và COX-2 hoạt động chủ yếu trong viêm, lúc đầu người ta đã giả thiết các ảnh hưởng đến huyết áp và thận của các thuốc chống viêm không steroid được liên kết với nhau qua ức chế

enzyme COX-1. Tuy nhiên, càng ngày càng có nhiều bằng chứng trên thực nghiệm và lâm sàng cho thấy, chất chuyển hóa COX-2 đóng vai trò trong điều hòa chức năng mạch máu và thận trong nhiều trường hợp sinh lý và bệnh lý khác nhau.

Các chất ức chế chọn lọc enzyme COX-2 được tạo ra để làm giảm các biến chứng ở đường tiêu hóa, của các thuốc chống viêm, giảm đau không steroid truyền thống, tác dụng phụ liên quan đến ức chế các chất được tạo thành bởi enzyme COX-1 PGE₂ và prostacyclin. Kết quả thử nghiệm các thuốc ức chế enzyme COX-2 cho thấy, các hợp chất này làm tăng nguy cơ bị tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim và đột quỵ. Cơ chế chủ yếu có thể là do làm mất tác dụng bảo vệ của prostacyclin trong việc chống lại sự đông máu, tăng huyết áp và xơ vữa động mạch.

Eicosanoids được tạo ra bởi cytochrom P450 chuyển hóa acid arachidonic, ảnh hưởng đến chức năng mạch máu và bài natri niệu theo áp lực

Bên cạnh các PG được sản xuất thông qua enzyme COX, các eicosanoid khác ảnh hưởng tới chức năng của mạch máu và/hoặc các kênh vận chuyển muối ở thận, được tổng hợp bởi cytochrome P450 (CYP) theo cơ chế monooxygenase từ acid arachidonic. Enzyme CYP chuyển hóa acid arachidonic chủ yếu thành 20-HETE và EETs. 20-HETE, là một chất co mạch hiệu quả, có thể đóng vai trò quan trọng trong điều hòa co mạch và cơ chế điều hòa tự động lượng máu tới thận. 20-HETE và EETs cũng ức chế sự tái hấp thu muối ở ống lượn gần và phần nhánh lên của quai Henle. Một bằng chứng cho thấy, sự sản xuất chất chuyển hóa CYP của acid arachidonic ở thận, thay đổi trên các dạng tăng huyết áp thứ phát và trên thực nghiệm, và hệ thống này góp phần điều chỉnh lại bài natri niệu theo áp lực và sự tiến triển của tăng huyết áp. Ở chuột tăng huyết áp nguyên phát, sản xuất 20-HETE ở thận tăng lên và

ức chế hình thành 20-HETE, làm giảm huyết áp. Ức chế tổng hợp 20-HETE cũng làm giảm huyết áp và cải thiện chức năng thận ở những con chuột tăng huyết áp, do tiêm angiotensin II nhạy cảm với muối DOCA và những con chuột tăng huyết áp Lyon. Ngược lại, sự hình thành 20-HETE bị giảm ở phần lên quai Henle ở chuột Dahl nhạy cảm với muối, góp phần vào việc làm tăng tái hấp thu muối. Tăng tổng hợp 20-HETE làm cải thiện bài natri niệu theo áp lực và làm giảm huyết áp ở chuột Dahl nhạy cảm với muối. Tuy nhiên, ức chế sản xuất 20-HETE thúc đẩy sự phát triển của tăng huyết áp ở những con chuột Lewis.

Các nghiên cứu ở người cũng gợi ý rằng, chất chuyển hóa của CYP đóng vai trò trong cân bằng muối nội môi. Sự bài tiết 20-HETE trong nước tiểu, được điều hòa bởi lượng muối hấp thu vào và được điều hòa một cách khác biệt giữa các cá thể nhạy cảm và kháng với muối. Thêm vào đó, dường như có một mối liên quan âm tính mạnh giữa sự bài tiết 20-HETE và trị số khối cơ thể (BMI), gợi ý rằng có một vài nhân tố liên quan đến béo phì có ý nghĩa trong việc làm giảm tổng hợp hoặc bài tiết loại hóc môn eicosanoid này ở các bệnh nhân tăng huyết áp. Những quan sát này ủng hộ một khả năng là giảm tổng hợp 20-HETE ở thận, có thể góp phần làm suy giảm bài natri niệu theo áp lực ở những người bị tăng huyết áp, đặc biệt là những người bị béo phì. Tuy nhiên, cần phải nghiên cứu sâu hơn về cơ chế, để kiểm tra tầm quan trọng của 20-HETE trong tăng huyết áp ở người.

44

Peptid lợi niệu nhĩ

Peptid lợi niệu nhĩ là một peptid có 28 acid amin, được tổng hợp và giải phóng từ tâm nhĩ bởi các tế bào cơ tim đáp ứng với sự co giãn. Nó làm giảm sức cản của mạch máu, trong khi làm tăng bài tiết muối, thông qua các cơ chế tại thận và ngoài thận đồng thời làm tăng mức lọc cầu thận, nhưng có rất ít tác dụng đến lượng máu tới thận. Tuy nhiên, tăng mức lọc cầu thận không phải là điều kiện tiên quyết để peptid lợi niệu nhĩ làm tăng bài tiết muối. Bởi peptid lợi niệu nhĩ cũng có thể ức chế tái hấp thu muối ở ống thận một cách trực tiếp, thông qua ức chế hoạt động các kênh vận chuyển muối ở ống thận, hoặc gián tiếp thông qua sự thay đổi lượng máu tới tùy thận, các yếu tố sinh lý và các hóc môn tại thận.

Peptid lợi niệu nhĩ ức chế sự bài tiết renin và aldosterone

Peptid lợi niệu nhĩ có một tác dụng quan trọng lên vài khía cạnh của hệ renin-angiotensin. Tiêm peptid lợi niệu nhĩ vào thận hay ngoài thận, đều làm giảm tiết renin thông qua tổ chức cận cầu thận và làm giảm nồng độ angiotensin II tại thận, góp phần làm tăng natri niệu. Khi nồng độ angiotensin II tại thận không tăng lên, tác dụng làm tăng đào thải natri niệu của peptid lợi niệu nhĩ bị giảm đi.

Peptid lợi niệu nhĩ cũng làm các tế bào ở lớp cầu vỏ thượng thận giảm giải phóng aldosterone. Hai cơ chế gây ức chế giải phóng aldosterone bởi peptid lợi niệu nhĩ được gợi ý là: (1) tác dụng trực tiếp trên tế bào ở lớp cầu vỏ thượng thận và (2) giảm nồng độ angiotensin II tuần hoàn vì giảm tiết renin. Mặc dù giảm giải phóng

aldosterone không gây ra đáp ứng tăng natri niệu cấp tính với peptid lợi niệu nhĩ, giảm nồng độ tuần hoàn của aldosterone có thể góp phần trong tác dụng lâu dài của peptid lợi niệu nhĩ trên sự cân bằng muối và điều hòa huyết áp.

Peptid lợi niệu nhĩ có vai trò trong điều hòa thể tích dài và ngắn hạn

Nồng độ peptid lợi niệu nhĩ huyết thanh tăng lên trong nhiều trường hợp sinh lý, đi kèm với tăng bài tiết muối. Tăng cấp tính thể tích tuần hoàn góp phần làm tăng nồng độ peptid lợi niệu nhĩ. Một vài, không phải toàn bộ, các nhà nghiên cứu ghi nhận sự tăng kéo dài lượng muối trong chế độ ăn, cũng làm tăng nồng độ tuần hoàn peptid lợi niệu nhĩ. Tiêm peptid lợi niệu nhĩ nội sinh, đạt được nồng độ sinh lý trong huyết thanh, như trong trường hợp tăng thể tích, gây tăng natri niệu đáng kể, đặc biệt là khi có sự hiện diện của các yếu tố làm tăng natri niệu như tăng áp lực tưới máu thận. Tăng sinh lý kéo dài peptid lợi niệu nhĩ cũng làm tăng bài natri niệu theo áp lực và làm giảm huyết áp.

Ức chế peptid lợi niệu nhĩ gây ra tăng huyết áp nhạy cảm với muối

Sự phát triển những mẫu chuột có biểu hiện peptid lợi niệu nhĩ, hoặc các thụ thể của nó khác nhau (NPR-A, NPR-C), đã đưa ra bằng chứng xác đáng cho vai trò của peptid lợi niệu nhĩ trong điều hòa lâu dài bài natri niệu theo áp lực và huyết áp. Chuột chuyển gen thường bị hạ huyết áp so với những con chuột hoang cùng lứa khi có tăng tổng hợp quá mức peptid lợi niệu nhĩ, trong khi những con chuột có rối loạn chức năng gen tổng hợp peptid lợi niệu nhĩ hoặc NPR-A đều bị tăng huyết áp. Những con chuột thiếu hụt gen tổng hợp peptid lợi niệu nhĩ, phát triển thể tăng huyết áp nhạy cảm với muối, kết hợp với mất khả năng ức chế hợp lý hệ renin-angiotensin. Những phát hiện này gợi ý rằng, những thiếu hụt về gen peptid lợi niệu nhĩ hoặc các thụ thể của nó, có vai trò trong cơ chế bệnh sinh của tăng huyết áp nhạy cảm với muối.

Chương 6

CÁC NGUYÊN NHÂN GÂY TĂNG HUYẾT ÁP THỨ PHÁT

- 45. Tăng huyết áp do bệnh mạch thận**
- 46. Tăng huyết áp do vỏ thượng thận**
- 47. U tủy thượng thận**
- 48. Tiền sản giật**

45

Tăng huyết áp do bệnh mạch thận

Tăng huyết áp do mạch thận, mặc dù chỉ chiếm 2 đến 3% số người tăng huyết áp, nhưng là một trong những nguyên nhân hay gặp nhất của tăng huyết áp thứ phát. Cơ chế bệnh sinh của tăng huyết áp do động mạch thận có liên quan trực tiếp tới giảm tưới máu thận, hậu quả của hẹp động mạch thận, hoặc một trong các nhánh của chúng, hoặc hẹp/tổn thương các mạch nhỏ hơn trước cầu thận và cầu thận. Phần lớn các tổn thương hẹp mạch thận là do loạn sản xơ cơ hoặc xơ vữa động mạch. Tổn thương thường gặp ở động mạch thận hay các nhánh của nó, ở những bệnh nhân trên 50 tuổi, là bệnh xơ vữa động mạch. Những tổn thương nhỏ hơn về cấu trúc và chức năng (co mạch), ở những mạch máu nhỏ hơn (ví dụ tiểu động mạch đến, cầu thận), thường khó phát hiện trên lâm sàng và có thể góp phần gây tăng huyết áp.

Tăng huyết áp mạch thận có thể một bên, liên quan tới một quả thận hoặc cả 2 bên, và có thể dẫn đến thiếu máu các đơn vị thận đồng nhất hoặc không đồng nhất. Như đã đề cập ở phần trước, có một vài điểm khác nhau cơ bản về cơ chế bệnh sinh của giảm tưới máu thận đồng nhất và không đồng nhất. Đối chiếu trên thực nghiệm của 2 dạng lâm sàng tăng huyết áp do động mạch thận này, có thể thấy tương ứng trong trường hợp chỉ có một thận, một động mạch thận bị kẹp hoặc hai thận kẹp một thận, trong mô hình tăng huyết áp kiểu Goldblatt.

Trường hợp chỉ có một thận, một động mạch thận bị kẹp trong tăng huyết áp kiểu Goldblatt, hoặc hẹp động mạch thận ở trường hợp chỉ có một thận duy nhất

Trong trường hợp một thận, một động mạch thận bị kẹp trong tăng huyết áp kiểu Goldblatt và ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch với một thận duy nhất, có giảm tưới máu tương đối đồng nhất ở tất cả các đơn vị thận, dẫn đến tăng huyết áp tương xứng với tình trạng hẹp. Trong thí nghiệm một thận, một động mạch bị thận kẹp trong tăng huyết áp kiểu Goldblatt, huyết áp tăng nhanh chóng sau khi kẹp động mạch thận và sẽ giữ nguyên ở mức đó, nếu mức độ hẹp của động mạch thận không tăng lên. Thêm vào đó, huyết áp sẽ trở lại bình thường nếu hẹp bị loại bỏ.

Co thắt động mạch thận, nếu đủ để gây giảm áp lực tưới máu cho thận dưới mức điều hòa tự động (xấp xỉ 70 mmHg), lúc đầu sẽ làm giảm lượng máu tới thận, mức lọc cầu thận và bài tiết muối, trong khi làm tăng tiết renin. Tuy nhiên, bài tiết muối trở lại bình thường và nếu lượng muối đưa vào bình thường và thể tích tuần hoàn bình thường, tiết renin cũng sẽ trở lại gần như bình thường ở giai đoạn hình thành tăng huyết áp, nếu hẹp không quá nặng. Vào thời điểm này, tăng huyết áp ổn định và hầu như chức năng thận tương đối bình thường, bao gồm từ huyết áp ở ngoại vi đến sự xơ hóa thận.

Tăng angiotensin II là nguyên nhân chủ yếu dẫn đến tăng huyết áp nhanh chóng, sau khi động mạch thận bị hẹp. Tuy nhiên, kể cả sau khi ức chế hệ renin-angiotensin, huyết áp vẫn tiếp tục tăng (mặc dù chậm hơn), cho đến khi tưới máu thận trở lại gần như bình thường. Áp lực tưới máu thận tăng lên bằng cách tăng áp lực động mạch hệ thống, đảm bảo duy trì bài tiết nước và muối. Miễn là lượng muối hấp thu vào bình thường, sự hoạt hóa hệ renin-angiotensin chủ yếu giúp tăng huyết áp. Trong giai đoạn hình thành tăng huyết áp, ức chế hệ renin-angiotensin chỉ tạo ra sự thay đổi

nhỏ trên huyết áp, tương tự như giảm huyết áp quan sát được trên những cá thể bình thường sau khi dùng thuốc ức chế angiotensin II.

Tầm quan trọng của sự thừa dịch trong tăng huyết áp kiểu Goldblatt, một động mạch thận bình thường một động mạch thận hẹp, phụ thuộc vào lượng muối hấp thu. Với lượng muối hấp thu bình thường, thừa dịch chủ yếu ở ngoại bào, trong khi một chế độ ăn ít muối chuyển dạng tăng huyết áp từ phụ thuộc vào thể tích, thành phụ thuộc nhiều vào angiotensin II. Vì vậy, kết hợp giữa chế độ ăn ít muối và ức chế hình thành angiotensin II, thường làm cho huyết áp trở về bình thường trong tăng huyết áp kiểu Goldblatt một động mạch thận bình thường, một động mạch thận hẹp.

Khi mức độ hẹp động mạch thận trở nên trầm trọng và tưới máu thận không thể phục hồi một cách hoàn toàn, kể cả khi đã tăng huyết áp hệ thống, việc tiết renin cũng như huyết áp tiếp tục tăng lên, dẫn đến tăng huyết áp ác tính và cuối cùng là suy thận. Vì vậy, khả năng đưa áp lực tưới máu thận trở về bình thường hoặc gần như bình thường, bằng cách giữ nước hoặc hoạt hóa hệ renin-angiotensin là rất cần thiết, để duy trì cân bằng nội môi khi có hẹp động mạch ở thận duy nhất.

Hậu quả tương tự như mô tả ở trên, xảy ra khi có tăng đồng nhất toàn bộ sức cản trước cầu thận, do hẹp động mạch thận 2 bên hoặc hẹp động mạch chủ đoạn trên động mạch thận.

Tăng huyết áp kiểu Goldblatt, 2 thận, 1 động mạch thận bị hẹp (tăng sức cản trước cầu thận không đồng nhất)

Trong trường hợp tăng huyết áp kiểu Goldblatt có 2 thận, 1 động mạch thận bị hẹp hoặc bệnh nhân có sự tăng không đồng nhất sức cản trước cầu thận, cơ chế bệnh sinh của tăng huyết áp phức tạp hơn. Tăng không đồng nhất sức cản trước cầu thận, có thể là hậu quả của hẹp động mạch thận một bên và sự tưới máu ở thận còn lại bình thường hoặc là hậu quả của tăng sức cản trước cầu thận không

đồng đều ngay trong thận, với một vài đơn vị thận bị kém tưới máu, còn những đơn vị thận khác được tưới máu bình thường hoặc tăng lên. Vì vậy, loại tăng huyết áp này được đặc trưng bởi giảm tưới máu một vài đơn vị thận, và tăng hoặc tưới máu bình thường ở các đơn vị thận lân cận, hoặc ở bên thận không bị hẹp động mạch.

Trên thực nghiệm với hẹp động mạch thận một bên, tăng huyết áp khó dự đoán hơn, dù là thận còn lại vẫn chưa bị tổn thương bởi tăng huyết áp. Trong trường hợp này, những đơn vị thận bị giảm tưới máu (hoặc giảm tưới máu ở toàn bộ một quả thận trong trường hợp hẹp động mạch thận một bên) tăng tiết renin và giảm bài tiết muối, nước so với thận có tưới máu bình thường. Ngược lại, các đơn vị thận không bị thiếu máu (hoặc thận không bị hẹp động mạch) tiếp xúc với áp lực tưới máu tăng, do đó giảm tiết renin và tăng bài tiết muối nhiều hơn bình thường. Tuy nhiên, kể cả không có tăng áp lực tưới máu, thì các đơn vị thận không bị thiếu máu (hoặc thận không bị hẹp, thận không bị hẹp động mạch) vẫn có tồn thương chức năng, bởi tăng nồng độ angiotensin II tuần hoàn, hóc môn có tác dụng chống bài niệu và giúp duy trì huyết áp.

Thận không bị hẹp tiếp xúc với huyết áp cao hơn và hậu quả cuối cùng là các đơn vị thận sẽ bị tổn thương. Nếu mức độ tổn thương đáng kể thì việc giải phóng động mạch thận bị hẹp (trong trường hợp tăng huyết áp kiểu Goldblatt 2 thận, 1 động mạch thận bị hẹp) hoặc phục hồi lại thận bị hẹp trong trường hợp bị hẹp động mạch thận một bên ở người, đều không thể đưa huyết áp trở lại bình thường. Vì vậy, thận không bị hẹp trong trường hợp này vì bị tổn thương mà duy trì mức huyết áp cao, cho dù thận bị hẹp đã được sửa chữa. Tuy nhiên, sửa chữa chỗ hẹp, kết hợp với cắt bỏ thận không bị hẹp động mạch, thường đưa huyết áp trở về bình thường.

Như đã đề cập trong các phần trước, trường hợp có 2 thận một động mạch thận bị hẹp thì tăng huyết áp nhạy cảm với muối, còn trong trường hợp một thận, một động mạch thận bị hẹp thì tăng

huyết áp lại không nhạy cảm với muối. Nguyên nhân chính của sự khác biệt về tính nhạy cảm với muối là do hoạt động của hệ renin-angiotensin. Trong trường hợp một thận, một động mạch thận bị kẹp, sự tiết renin là bình thường sau khi tăng huyết áp đã được hình thành, và khi lượng muối hấp thu tăng lên sẽ có sự ức chế giải phóng renin một cách bình thường. Trong trường hợp có 2 thận, một động mạch thận bị kẹp, thận bị hẹp tăng tiết một lượng lớn renin và không bị ức chế một cách hợp lý khi lượng muối hấp thu tăng lên. Thận không bị hẹp vốn đã bị ức chế bài tiết renin, hậu quả của tăng huyết áp, nên không thể ức chế sự tiết renin khi tăng lượng muối hấp thu vào. Vì vậy, do giảm đáp ứng của hệ renin-angiotensin mà huyết áp trong trường hợp có 2 thận, một động mạch thận kẹp kiểu Goldblatt trở nên nhạy cảm với muối.

Sử dụng thuốc ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể trong điều trị tăng huyết áp do mạch thận có thể giúp cải thiện chức năng và cấu trúc của thận ở bên không bị hẹp, nhưng nó cũng có thể gây teo, dẫn đến xơ hóa và suy giảm chức năng thận bên bị hẹp. Hậu quả này một phần là do giảm huyết áp, dẫn đến làm giảm áp lực tưới máu thận ở phía ngoại vi của vùng tổn thương, xuống dưới mức điều hòa tự động. Tuy nhiên, ức chế hệ renin-angiotensin cũng gây giãn tiểu động mạch đến, góp phần làm giảm mức lọc cầu thận ở thận bên bị hẹp. Ở một số bệnh nhân bị tổn thương mạch thận trầm trọng, việc sử dụng thuốc ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể có thể làm giảm mạnh chức năng thận, đặc biệt là khi thiếu dịch hoặc đang dùng lợi tiểu. Vì vậy, chức năng thận phải được kiểm tra thường xuyên sau khi dùng thuốc ức chế hệ renin-angiotensin, ở những bệnh nhân nghi ngờ tăng huyết áp do mạch thận. May mắn là khi dùng thuốc ức chế men chuyển và ức chế thụ thể, các tác dụng phụ này có thể bị loại bỏ và ở rất nhiều bệnh nhân thì lợi ích của ức chế hệ renin-angiotensin trong giảm huyết áp có thể đạt được mà không làm ảnh hưởng đến chức năng thận.

46

Tăng huyết áp do vỏ thượng thận

Bình thường, aldosterone chiếm khoảng 90% tác dụng của các hóc môn chuyển hóa muối, nước tiết ra từ vỏ thượng thận. Tuy nhiên trong một vài trường hợp, cortisol, hóc môn chủ yếu chuyển hóa đường, tiết ra từ vỏ thượng thận, cũng có thể tạo ra tác dụng tương đương một lượng đáng kể hóc môn chuyển hóa muối, nước. Hoạt tính chuyển hóa muối, nước của aldosterone lớn hơn cortisol khoảng 3.000 lần, nhưng nồng độ của cortisol lại lớn hơn aldosterone khoảng 2.000 lần. Như đã thảo luận ở các phần trên, thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước ở thận được bảo vệ khỏi sự hoạt hóa cortisol, nhờ tác dụng của 11β -HSD2, enzyme chuyển cortisol có hoạt tính thành cortisol bất hoạt. Khi hoạt động của enzyme này giảm sút hoặc khi nồng độ cortisol cao, thì cortisol có thể hoạt hóa thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước.

Tăng Aldosterone nguyên phát (hội chứng Conn)

Tăng aldosterone nguyên phát, còn được gọi là hội chứng Conn (để tưởng niệm Jerom Conn, người đầu tiên mô tả tình trạng này vào năm 1955), là một hội chứng xảy ra do tăng tiết aldosterone quá mức, mà không tìm được yếu tố kích thích. Tiết aldosterone quá mức gần như luôn luôn bắt nguồn từ vỏ thượng thận và thường đi kèm với ung thư tuyến một bên hoặc loạn sản cả 2 bên vỏ thượng thận. Tăng aldosterone thứ phát dùng để chỉ những trường hợp tăng tiết aldosterone xảy ra do những tác nhân kích thích đã biết rõ,

chẳng hạn như hoạt hóa hệ renin-angiotensin. Đây là dạng hay gặp nhất của tình trạng tăng tiết aldosterone trên lâm sàng và xảy ra ở nhiều bệnh cảnh đi kèm kích thích tiết renin, chẳng hạn như suy tim sung huyết, thiếu hụt muối hoặc hẹp động mạch thận.

Tăng tiết aldosterone nguyên phát có thể là hậu quả của một khối u sản xuất ra aldosterone (APA) hoặc loạn sản một hay hai bên vỏ thượng thận. Hậu quả của tăng aldosterone đã được đề cập đến ở các phần trước, nhưng tác dụng quan trọng nhất đối với điều hòa huyết áp lâu dài là làm tăng tái hấp thu muối và tăng bài tiết kali bởi các tế bào chính ở ống thận. Điều này dẫn đến tích tụ dịch ngoại bào, tăng huyết áp, ức chế tiết renin, hạ kali máu, và nhiễm kiềm chuyển hóa, những dấu hiệu chính của tăng aldosterone máu. Hầu hết các tác dụng này đều nhạy cảm với muối và việc ăn giảm muối có thể làm giảm đáng kể tăng huyết áp và hạ kali máu ở những bệnh nhân tăng aldosterone nguyên phát.

Ung thư tuyến thượng thận hoặc loạn sản tuyến thượng thận một hay hai bên, chiếm hơn 95% các trường hợp tăng aldosterone nguyên phát. Trong hầu hết các nghiên cứu trên những bệnh nhân không chọn lọc, thể kinh điển của tăng aldosterone nguyên phát chỉ chiếm chưa đến 1% bệnh nhân bị tăng huyết áp. Một vài tuyến thượng thận ở bệnh nhân tăng aldosterone nguyên phát, có sự biến đổi hình thái ở nhiều mức độ khác nhau và người ta đã sử dụng từ tăng aldosterone tự phát (IHA) để mô tả tình trạng này. Trên lâm sàng, việc phân biệt APA và IHA là rất khó khăn, mặc dù so với IHA thì những bệnh nhân APA thường bị tăng huyết áp và hạ kali máu nặng hơn.

Trong những năm gần đây, việc đo tỷ lệ aldosterone-renin đã được sử dụng để phát hiện những trường hợp tăng aldosterone nguyên phát tinh tế. Với phương pháp này thì tăng tiết aldosterone

có thể chiếm tới 5 đến 10% trường hợp tăng huyết áp vô căn. Tuy nhiên, vẫn còn nhiều tranh cãi về việc liệu một bệnh nhân có tỷ lệ aldosterone-renin tăng lên thì bệnh nhân đó có bị tăng aldosterone nguyên phát như Conn mô tả hay không? Bởi nhiều bệnh nhân có tỷ lệ aldosterone-renin tăng lên là do giảm nồng độ renin chứ không phải là do tăng tiết aldosterone.

Tăng huyết áp động mạch và “thoát khỏi” sự tích trữ muối trong tăng aldosterone

Mặc dù aldosterone là một trong những hormone giữ muối mạnh nhất cơ thể, sự bài tiết muối cuối cùng vẫn trở nên tương ứng với lượng muối hấp thu vào, kể cả bệnh nhân bị APA và có nồng độ aldosterone rất cao. “Thoát khỏi” sự tích trữ muối là thứ phát do tăng dịch ngoại bào và tăng huyết áp động mạch, do đó làm tăng bài tiết muối và nước ở thận, thông qua bài natri niệu theo áp lực và cơ chế bài niệu. Vì vậy, sau khi lượng dịch ngoại bào tăng hơn bình thường từ 5 đến 15%, huyết áp động mạch cũng tăng lên 15 đến 25 mmHg và mức độ tăng huyết áp này làm cho sự đào thải muối và nước của thận trở lại bình thường, mặc dù nồng độ aldosterone vượt quá mức bình thường. Tầm quan trọng của bài natri niệu theo áp lực trong việc “thoát khỏi” tác dụng của aldosterone, đã được giải thích trên thực nghiệm bằng cơ chế điều hòa phụ áp lực tưới máu thận. Khi áp lực tưới máu thận được điều khiển bằng cơ chế điều hòa phụ, việc tiêm aldosterone gây tiếp tục tích trữ muối, làm lượng muối tồn đọng, và dịch ngoại bào ngày càng nặng lên, dẫn đến ứ trệ tuần hoàn nghiêm trọng và phù. Thận bị mất khả năng “thoát khỏi” tác dụng tích trữ muối của aldosterone, có thể gặp ở những bệnh nhân bị suy tim do suy giảm quá mức chức năng tim, không thể làm tăng huyết áp động mạch đủ để lập lại cân bằng muối, nước.

Hạ kali máu và nhiễm kiềm chuyển hóa kéo dài do tăng aldosterone

Tăng aldosterone không chỉ làm tăng bài tiết kali bởi các tế bào chính ở ống thận, mà còn kích thích vận chuyển kali ở dịch ngoại bào vào trong các tế bào khắp cơ thể. Sự vận chuyển kali từ ngoài tế bào vào trong tế bào, chiếm một phần quan trọng trong tình trạng hạ kali máu xảy ra do tăng aldosterone.

Tiết aldosterone quá mức cũng kích thích bài tiết ion H^+ , do trao đổi với muối của các tế bào ở giữa các ống góp. Giảm H^+ ở dịch ngoại bào gây ra tình trạng nhiễm kiềm chuyển hóa.

Những người IHA thường tăng tiết aldosterone nhẹ hơn những người APA, mặc dù mức độ nặng của 2 nhóm bệnh nhân này có thể tương tự nhau trên lâm sàng. Ở những người APA, nồng độ aldosterone huyết thanh thường không cao ở tư thế đứng vì hệ renin-angiotensin bị ức chế một cách đáng kể và khối u tiết aldosterone không nhạy cảm với angiotensin II. Ngược lại, những bệnh nhân IHA, thường có tăng đáng kể aldosterone ở tư thế đứng, cho thấy tuyến thượng thận vẫn còn nhạy cảm với angiotensin II. Sự khác biệt giữa IPA và APA về đáp ứng của tuyến thượng thận với sự hoạt hóa hệ renin-angiotensin, đã được dùng để phân biệt 2 thể này trên lâm sàng.

Hội chứng Cushing (tăng hóc môn chuyển hóa đường)

Hội chứng Cushing là một rối loạn nặng, được đặc trưng bởi tăng hóc môn chuyển hóa đường. Tăng huyết áp xảy ra ở xấp xỉ 80% bệnh nhân bị hội chứng Cushing và rất khó kiểm soát.

Hội chứng Cushing có thể gây ra bởi sử dụng quá nhiều cortisol (ví dụ như trong điều trị các loại viêm khác nhau) hoặc do tăng tiết cortisol nội sinh. Nguyên nhân thường gặp nhất của tình trạng tăng tiết cortisol nội sinh là do sản xuất quá mức hóc môn kích thích vỏ

thượng thận (ACTH) từ u tuyến yên, hay còn được gọi là bệnh Cushing. Tăng ACTH sẽ gây loạn sản tuyến thượng thận và kích thích tiết cortisol. Bệnh Cushing cũng có thể là hậu quả của tăng tiết bất thường ACTH, bởi các khối u không ở tuyến yên, chẳng hạn như một ung thư biểu mô ở ổ bụng.

Tăng cortisol không phụ thuộc ACTH có thể xảy ra do ung thư tuyến của vỏ thượng thận. Tăng sản xuất cortisol nguyên phát từ tuyến thượng thận, không phụ thuộc vào ACTH, chiếm xấp xỉ 20 đến 25% số bệnh nhân bị hội chứng Cushing và thường đi kèm với giảm nồng độ ACTH, do cơ chế điều hòa ngược: nồng độ cortisol cao làm giảm tổng hợp ACTH ở thùy trước tuyến yên. Sử dụng một lượng lớn dexamethasone, một corticoid tổng hợp, có thể phân biệt được hội chứng Cushing phụ thuộc và không phụ thuộc ACTH. Ở những bệnh nhân có tăng tiết cortisol do u tuyến yên tiết ACTH hoặc do rối loạn chức năng trục dưới đồi-tuyến yên, kể cả có dùng một lượng lớn dexamethasone cũng không làm giảm tiết ACTH. Ngược lại, những bệnh nhân có sự tăng tiết cortisol nguyên phát từ tuyến thượng thận (không phụ thuộc ACTH), thường có nồng độ ACTH rất thấp hoặc không phát hiện được. Tuy nhiên, test dexamethasone thỉnh thoảng đưa đến chẩn đoán sai, vì một vài khối u tiết ACTH có đáp ứng giảm tiết ACTH với dexamethasone.

Hóc môn chuyển hóa đường điều chỉnh rất nhiều quá trình xảy ra trong tế bào và cơ chế chính xác của tăng huyết áp trong tăng cortisol vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ. Nhiều khả năng là do cơ chế hoạt hóa thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước. Nồng độ cortisol cao trong hội chứng Cushing, có thể vượt quá khả năng chuyển cortisol hoạt động sang cortisol bất hoạt của enzyme 11β -HSD2 ở thận, vì vậy cortisol kích thích thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước và gây ra tích tụ muối, thừa dịch, tăng huyết áp và hạ kali máu. Nồng độ cortisol cao cũng làm tăng nồng độ angiotensin và có

thể làm tăng nhạy cảm của hàng loạt các yếu tố kích thích tăng huyết áp, bao gồm angiotensin II và norepinephrine.

Các nghiên cứu trên động vật thực nghiệm gợi ý, tăng quá mức cortisol có thể làm tăng huyết áp thông qua cơ chế không phụ thuộc vào sự hoạt hóa hóc môn chuyển hóa đường kinh điển, hoặc thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước. Tuy nhiên, đa số các bằng chứng hiện có đều gợi ý rằng, tích trữ muối đóng vai trò then chốt, mặc dù cơ chế chính xác dẫn đến tích trữ muối vẫn chưa được hiểu biết rõ. Tuy không biết cơ chế chính xác, nhưng tỷ lệ tử vong do tăng cortisol quá mức là tương đối cao, nguy cơ tử vong phần lớn là do các bệnh về tim mạch, bao gồm nhồi máu cơ tim và đột quỵ.

Các dạng khác của tăng huyết áp vỏ thượng thận

Còn có một vài dạng tăng huyết áp do vỏ thượng thận khác, hiếm gặp hơn, sẽ được bàn đến trong phần “Nguyên nhân di truyền của tăng huyết áp” sau đây. Một vài dạng trong số đó là do rối loạn về gen và bệnh tăng aldosterone gia đình. Tăng aldosterone có thể chữa được bằng glucocorticoid, khối u tiết deoxycorticosterone và hội chứng có biểu hiện giống tăng tiết hóc môn chuyển hóa muối, nước, tình trạng kích thích thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước do thiếu hụt enzyme 11β -HSD2. Trong mỗi bệnh cảnh, các đặc điểm lâm sàng quan sát được tương tự với những đặc điểm quan sát thấy ở bệnh nhân tăng tiết aldosterone, gây ra bởi ung thư tuyến thượng thận hoặc IHA.

47

U tủy thượng thận

Ung thư tế bào ưa crom là một dạng tăng huyết áp thứ phát hiếm gặp, chiếm khoảng 0,05% số bệnh nhân bị tăng huyết áp. Mặc dù hiếm, nhưng ung thư tế bào ưa crom có thể gây ra những cơn tăng huyết áp nguy hiểm cho tính mạng, nếu không được phát hiện và điều trị. Ung thư tế bào ưa crom có thể xuất phát từ tế bào thần kinh-da ưa crom, một phần của hệ giao cảm-thượng thận. Các tế bào crom có khả năng tổng hợp và dự trữ catecholamine và thường thấy ở tủy thượng thận. Mặc dù hầu hết các khối u tế bào ưa crom đều thấy ở tủy thượng thận, nhưng có khoảng 20 đến 30% trường hợp thấy ở ngoài tuyến thượng thận và thường gặp dọc theo chuỗi hạch giao cảm hoặc ở những vị trí khác, nhưng hiếm gặp hơn.

Các triệu chứng và mức độ nặng của tăng huyết áp trong ung thư tế bào ưa crom thường rất khác nhau, phụ thuộc vào loại và lượng catecholamine được giải phóng. Với các khối u liên tục giải phóng ra một lượng lớn catecholamine, tăng huyết áp sẽ tương đối ổn định và ít có những cơn kịch phát hoặc những cơn tăng huyết áp với trị số rất cao. Những khối u ít hoạt động hơn, có sự dự trữ catecholamine và giải phóng theo chu kỳ, thường gây ra những cơn tăng huyết áp kịch phát.

Biểu hiện trên lâm sàng phụ thuộc vào loại catecholamine ưu thế là norepinephrine hay epinephrine. Norepinephrine gây co mạch thông qua thụ thể α giao cảm và làm tăng huyết áp tâm trương, trong

khi epinephrine kích thích tim qua thụ thể β giao cảm và chủ yếu làm tăng nhịp tim và huyết áp tâm thu cùng với vã mồ hôi, run và đỏ bừng mặt. Những bệnh nhân có khối u ưu thể tiết epinephrine đôi khi có sự xen kẽ giữa tăng huyết áp và hạ huyết áp, và 5% những bệnh nhân bị ung thư tế bào ưa crom vẫn có huyết áp bình thường.

Các bệnh nhân ung thư tế bào ưa crom thường bị giảm thể tích tuần hoàn, tương ứng với khả năng làm co mạch ngoại vi của norepinephrine và tăng catecholamine kéo dài thường làm tăng bài tiết muối, cho thấy tăng huyết áp do catecholamine không liên quan đến suy giảm chức năng bài tiết của thận. Tuy nhiên, tác dụng tăng bài natri niệu của catecholamine và cô đặc máu đường như là thứ phát do co mạch ngoại vi, giảm sức chứa của mạch máu và tăng huyết áp động mạch. Tiêm norepinephrine kéo dài vào thận làm tăng huyết áp, cho thấy catecholamine có tác dụng trực tiếp trên thận để gây ra tăng huyết áp.

Có mối liên quan giữa huyết áp và sự bài tiết muối khi tiêm tĩnh mạch kéo dài norepinephrine, chất có tác dụng chống bài niệu yếu, nhưng có tác dụng co mạch ngoại vi mạnh. Tác dụng chống bài niệu của norepinephrine làm thay đổi đường cong bài natri niệu theo áp lực, do đó đòi hỏi phải tăng nhẹ huyết áp để duy trì cân bằng muối. Tuy nhiên, vì norepinephrine có tác dụng bài niệu kém khi so sánh với tác dụng co mạch ngoại vi của nó, huyết áp động mạch lúc đầu tăng cao hơn ngưỡng của thận để điều hòa cân bằng muối và gây tăng natri niệu tạm thời. Mất muối là tạm thời vì thể tích dịch ngoại bào giảm đi và huyết áp động mạch cuối cùng sẽ trở nên ổn định. Khi đó lượng muối hấp thu và đào thải cân bằng nhau.

Hạ huyết áp tư thế đứng khá phổ biến ở những bệnh nhân bị ung thư tế bào ưa crom và thường không chỉ liên quan đến thể tích

tuần hoàn, mà còn có thể do liệt các thụ thể giao cảm thứ phát, hậu quả của tăng quá mức catecholamine.

Mặc dù nồng độ catecholamine tuần hoàn tăng cao là nguyên nhân sau cùng của tăng huyết áp trong ung thư tế bào ưa crom, nhưng huyết áp thường liên quan rất ít đến nồng độ catecholamine trong huyết thanh. Tuy nhiên, tăng kích phát lượng catecholamine theo chu kỳ, có thể gây tăng huyết áp từ vừa đến nặng và dẫn đến tổn thương các cơ quan đích. Vì vậy, chẩn đoán và điều trị hợp lý ung thư tế bào ưa crom là hết sức cần thiết.

Tiền sản giật

Tiền sản giật được đặc trưng bởi tăng huyết áp và protein niệu. Sự tiến triển của bệnh có thể dẫn đến sản giật, đó là hiện tượng co giật đi kèm với nguy cơ tử vong cao cho cả sản phụ và thai nhi. Mặc dù tiền sản giật là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở sản phụ, là nhân tố chính gây tử vong trong sinh đẻ và thời kỳ mang thai, cơ chế bệnh sinh của nó vẫn chưa được giải thích đầy đủ. Tăng huyết áp đi kèm với tiền sản giật, xuất hiện trong thời kỳ mang thai và biến mất sau khi sinh, gợi ý nhau thai đóng vai trò chính trong cơ chế bệnh sinh của bệnh.

Mặc dù có rất nhiều nguyên nhân bao gồm di truyền, miễn dịch, hành vi và các nhân tố môi trường, được cho là có vai trò trong cơ chế bệnh sinh của tiền sản giật. Giảm tưới máu nhau thai và tử cung, hậu quả của sự xâm nhập bất thường các hợp bào của các tiểu động mạch xoắn, dường như là yếu tố đóng vai trò then chốt. Người ta cho rằng, thiếu máu nhau thai sẽ dẫn đến giảm chức năng mạch máu nội mạc ở tử cung mẹ, tăng tổng hợp endothelin, thromboxane và superoxide, tăng tính nhạy cảm của mạch máu với angiotensin II, giảm hình thành các yếu tố giãn mạch như nitric oxide và prostacyclin. Sự bất thường ở nội mạc tử cung này sẽ gây tăng huyết áp, do suy giảm chức năng thận và tăng sức cản ngoại vi.

Các cytokine viêm như IL-6 và TNF- α là sự kết nối quan trọng giữa thiếu máu nhau thai với suy giảm chức năng thận và tim mạch.

Ứng hộ vai trò này của cytokine, là những phát hiện cho thấy nồng độ trong huyết thanh của IL-6 và TNF- α tăng lên ở những phụ nữ bị tiền sản giật. Các hệ điều hòa huyết áp quan trọng như hệ renin-angiotensin, hệ thần kinh giao cảm và các yếu tố thuộc nội mạc, tương tác với cytokine tiền viêm như IL-6 và TNF- α để làm tăng huyết áp. Các yếu tố tiền viêm cũng ảnh hưởng đến chức năng mạch máu và các yếu tố có nguồn gốc nội mạc trong việc điều hòa huyết áp. Vì vậy, rối loạn chức năng của nội mạc tử cung và tiền sản giật được gây ra, ít nhất là một phần, bởi cytokine.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy giảm tưới máu nhau thai kéo dài ở động vật thường đi kèm với tăng sản xuất các cytokine viêm như IL-6 và TNF- α . Thêm vào đó, tiêm hoặc TNF- α hoặc IL-6 kéo dài cho những con chuột mang thai có thể gây tăng huyết áp đáng kể và làm giảm tưới máu thận. TNF- α hoạt hóa hệ endothelin ở nhau thai, thận và các mạch máu, trong khi IL-6 kích thích hệ renin-angiotensin. Nhìn chung, những phát hiện này gợi ý rằng, các cytokine viêm đóng vai trò trong gây tăng huyết áp, đáp ứng với giảm tưới máu tử cung kéo dài khi mang thai, thông qua hàng loạt con đường hoạt mạch.

Mặc dù các nghiên cứu gần đây ủng hộ vai trò của cytokine (như IL-6 và TNF- α) như là nhân tố làm suy giảm chức năng nội mạc, việc xác định những yếu tố mới kết nối thiếu máu nhau thai, nội mạc tử cung, cũng như các bất thường về mạch máu trong tiền sản giật là một mảng nghiên cứu quan trọng. Nghiên cứu những phụ nữ bị tiền sản giật gần đây thấy có tăng tyrosine kinase-1 (sFlt-1), một chất tự nhiên chống lại yếu tố phát triển mạch của nội mạc và yếu tố phát triển nhau thai trong máu. Giảm sFlt-1 trong tiền sản giật, đi kèm với giảm các yếu tố phát triển mạch tự do và yếu tố phát triển nhau thai tự do. Thêm nữa, sử dụng sFlt-1 cho chuột đang mang thai, làm giảm các yếu tố phát triển mạch tự do và yếu

tổ phát triển nhau thai tự do trong máu và gây tăng huyết áp và protein niệu.

Một yếu tố mới có nguồn gốc từ nhau thai (sEng), gần đây được cho là có vai trò trong bệnh sinh của tiền sản giật. sEng, một loại TGF- β thụ thể, tăng lên ở những phụ nữ bị tiền sản giật và giảm xuống sau khi sinh. sEng làm tăng huyết áp trên người và tác dụng của nó trên chuột mang thai được khuếch đại khi sử dụng đồng thời với sFlt-1, dẫn đến tiền sản giật nặng bao gồm tan máu, tăng men gan, hội chứng tiểu cầu thấp (HELLP). sEng được cho là làm suy giảm khả năng gắn của TGF- β với thụ thể của nó và làm giảm tín hiệu, bao gồm tác dụng trên hoạt hóa tổng hợp nitric oxide của nội mạc và các chất giãn mạch. Các phát hiện này gợi ý rằng sEng có thể kết hợp với sFlt-1 để gây ra tiền sản giật nặng.

Thật không may là cho đến thời điểm này các phương pháp điều trị tiền sản giật có hiệu quả vẫn chưa tìm thấy. Nhờ những tiến bộ trong hiểu biết về sinh lý bệnh của sản giật, các chiến lược điều trị nhằm cải thiện sự suy giảm chức năng của nội mạc, làm giảm huyết áp một cách an toàn và giảm tỷ lệ tử vong trong sinh đẻ hay khi mang thai cần được nghiên cứu nhiều hơn.

Chương 7

CÁC NGUYÊN NHÂN DI TRUYỀN CỦA TĂNG HUYẾT ÁP

- 49. Sự biến đổi gen và tăng huyết áp nguyên phát ở người**
- 50. Bất thường đơn gen gây tăng huyết áp**

Sự biến đổi gen và tăng huyết áp nguyên phát ở người

Với sự phát triển tuyệt vời của các phương tiện nghiên cứu gen và trật tự của bộ gen người, đã mang lại sự tin tưởng lớn lao vào khả năng xác định được nguyên nhân di truyền của tăng huyết áp nguyên phát ở người. Sự đề xuất cơ sở di truyền của tăng huyết áp nguyên phát đã gợi ý rằng, những tiến bộ gần đây trong di truyền, sẽ đưa đến những cách nhìn chưa từng có về sinh lý bệnh của tăng huyết áp và phát triển những phương pháp điều trị tăng huyết áp hiệu quả hơn, cho từng cá thể. Tuy nhiên, mặc dù đã tiêu tốn nhiều tiền của và sức lực, vẫn chưa có thành công rõ ràng trong việc xác định gen gây tăng huyết áp nguyên phát ở người. Thành công đã đạt được chỉ giới hạn ở việc xác định được dạng đơn gen của tăng huyết áp. Việc thảo luận chi tiết hơn về chủ đề này nằm ngoài phạm vi của chương, nhưng Luft đã thảo luận một vài nguyên nhân vì sao việc tiếp cận tăng huyết áp di truyền lại thành công ít như vậy.

Khi xem xét sự phức tạp của hàng loạt cơ chế thần kinh, thể dịch, thận và mạch máu, đóng góp vào sự điều hòa huyết áp ngắn và dài hạn, thì không có gì đáng ngạc nhiên là việc phát hiện một biến đổi gen (alen), ảnh hưởng lớn đến sự biến đổi huyết áp là rất khó khăn. Sự phức tạp của vấn đề còn được tăng thêm bởi sự thật hiển nhiên rằng, biến đổi gen trong huyết áp thường không chỉ biến đổi một gen, mà thường có nhiều biến đổi di truyền, nhiều hình

thái, sự tương tác phức tạp giữa một vài gen, sự tương tác giữa các gen và các yếu tố môi trường. Quan sát cho thấy tăng huyết áp xảy ra với tỷ lệ rất thấp, ở những khu vực không công nghiệp hóa trên thế giới, cho thấy sự ảnh hưởng của môi trường có một vai trò quan trọng trong sự phát triển các dạng thường gặp của tăng huyết áp.

Vậy bằng chứng nào cho thấy biến đổi gen đóng vai trò chủ yếu trong tăng huyết áp nguyên phát ở người? Hàng loạt nghiên cứu đã đưa ra các bằng chứng cho thấy sự liên quan về gen càng chặt chẽ bao nhiêu, thì tình trạng huyết áp càng tương tự nhau bấy nhiêu. Trong sinh đôi cùng trứng (giống nhau về gen là 100%), hệ số liên quan của huyết áp tâm thu là từ 0,5 đến 0,8 (trung bình 0,6), với sinh đôi khác trứng tỷ lệ là 0,19 đến 0,46 (trung bình 0,35) và với anh em không sinh đôi (sự giống nhau về gen là 50%) tỷ lệ bình quân là 0,23. Ngoài ra, có sự liên quan chặt chẽ về huyết áp ở những đứa trẻ có quan hệ huyết thống hơn là ở những trẻ được nhận nuôi. Tuy nhiên, tầm quan trọng của việc chia sẻ cùng một môi trường gia đình, cũng là một bằng chứng về mối liên quan huyết áp, quan sát được ở những đứa trẻ được nhận nuôi không có quan hệ về gen.

Phân tích gia đình toàn diện, bao gồm họ hàng với các cặp sinh đôi gợi ý yếu tố môi trường đóng góp khoảng 30% trong sự biến đổi huyết áp và yếu tố di truyền đóng góp khoảng 40-50%. Tuy nhiên, dù có sử dụng các thuật toán tinh tế nhất cho phép tính này thì sự liên quan không theo tỷ lệ của gen và môi trường làm cho việc đánh giá chính xác vai trò của môi trường và gen trong sự biến đổi của môi trường trở nên rất khó khăn.

Tăng huyết áp là tổng hợp tác dụng của hàng loạt gen. Mỗi biến thể gen được cho là có tác dụng yếu trên huyết áp, nhưng khi chúng tương tác với nhau dưới một môi trường thích hợp, sẽ gây ra tăng

huyết áp một cách đáng kể. Hình thức đa gen này cũng được áp dụng cho những căn bệnh phức tạp khác (như đái tháo đường hoặc ung thư), khi hàng loạt gen cùng với yếu tố môi trường đều đóng vai trò trong sự phát triển của bệnh.

Mặc dù trong y văn, tăng huyết áp có rất nhiều nghiên cứu cho thấy sự kết hợp đa hình thái của gen và huyết áp, nhưng sự thay đổi của gen góp phần gây tăng huyết áp ở người vẫn chưa được biết rõ. Hầu hết các nghiên cứu di truyền này đã đưa ra các kết quả hỗn hợp, kể cả khi nghiên cứu rộng rãi sự đa hình thái, như thêm hoặc loại bỏ nhiều dạng men chuyển và angiotensin. Đa hình thái và đột biến ở các gen khác như α -adducin, yếu tố bài niệu nhĩ, thụ thể của insulin, thụ thể β_2 giao cảm, peptid liên quan đến gen sản xuất canxitonin, angiotensinase C, protein gắn renin, tiền chất endothelin-1, protein G dưới đơn vị β cũng phối hợp với tăng huyết áp trong một vài nghiên cứu. Tuy nhiên, tất cả các hình thái này đều cho thấy mối liên quan yếu với huyết áp, và rất nhiều nghiên cứu trước đây không thấy có liên quan đáng kể. May mắn lắm, thì những biến đổi về gen phát hiện được, chỉ giải thích một phần nhỏ sự biến đổi của huyết áp ở người.

50

Bất thường đơn gen gây tăng huyết áp

Có ít nhất 10 rối loạn đơn gen đã được xác định là gây tăng hoặc giảm huyết áp về kiểu hình. Một điểm thú vị là hầu hết những rối loạn di truyền này đều ảnh hưởng đến sự vận chuyển các chất điện giải ở ống thận, tổng hợp và/hoặc hoạt động của hóc môn chuyển hóa muối, nước. Trong tất cả các rối loạn di truyền đơn gen gây tăng huyết áp đã phát hiện, con đường cuối cùng dẫn đến tăng huyết áp, dường như là do tăng tái hấp thu muối và thừa dịch. Tuy nhiên, tăng huyết áp do rối loạn đơn gen hiếm gặp và tất cả các dạng đã biết chỉ chiếm dưới 1% số người tăng huyết áp.

Tăng aldosterone gia đình loại I

Còn được gọi là tăng aldosterone có thể điều trị được bằng glucocorticoid. Tăng aldosterone gia đình loại I là một đột biến trội, gây ra bởi gen lai xuất phát từ sự ghép cặp nhầm trong giảm phân và sự trao đổi không đều giữa 2 chất hoạt hóa 11β -hydroxylase (CYP11B1), điều khiển bởi cấu trúc mở của gen tổng hợp aldosterone (CYP11B2) gây tiết aldosterone được điều hòa bởi ACTH. Vì ACTH bị ức chế bởi glucocorticoid, nên sử dụng nhiều glucocorticoid có hiệu quả trong việc làm giảm tiết aldosterone ở những bệnh nhân bị tăng aldosterone gia đình loại I.

Những bệnh nhân tăng aldosterone gia đình loại I, biểu hiện rất nhiều đặc điểm giống tăng aldosterone nguyên phát, bao gồm nồng độ aldosterone cao, hạ kali máu, thừa dịch, nhiễm kiềm chuyển hóa và giảm nồng độ renin trong huyết thanh. Mặc dù một vài bệnh

nhân tăng aldosterone gia đình loại I có tăng huyết áp nặng, những người khác chỉ bị tăng huyết áp ở mức trung bình và thậm chí là có người huyết áp bình thường. Nguyên nhân của sự khác biệt lớn về huyết áp này giữa các bệnh nhân vẫn chưa rõ ràng, nhưng có thể liên quan đến sự khác nhau trong biểu hiện của gen lai, hoặc do khác biệt trong nền tảng di truyền, yếu tố có thể làm huyết áp của họ ở mức thấp hoặc bình thường, như những người không bị tăng aldosterone gia đình loại I. Do vậy, trị số huyết áp cuối cùng là kết quả của một sự kết hợp của một huyết áp thấp, hoặc bình thường được di truyền lại với tác động tăng huyết áp của đột biến tăng aldosterone gia đình loại I và các yếu tố môi trường như lượng muối hấp thu vào. Khi lượng muối hấp thu vào cao, thậm chí chỉ tăng nhẹ nồng độ aldosterone cũng làm tăng huyết áp, trong khi lượng muối hấp thu vào ít lại làm giảm đáng kể tác dụng tăng huyết áp của tăng tiết aldosterone quá mức. Những bệnh nhân bị tăng aldosterone gia đình loại I đáp ứng tốt với cả thuốc lợi tiểu thiazide và spironolactone.

Tăng aldosterone gia đình loại II

Tăng aldosterone gia đình loại II là một nguyên nhân hiếm gặp của tăng huyết áp, trong đó tăng huyết áp không thể khống chế được bằng glucocorticoid, khác với tăng aldosterone gia đình loại I. Những bệnh nhân bị tăng aldosterone gia đình loại II có các đặc điểm lâm sàng giống với tăng aldosterone nguyên phát, gây ra bởi loạn sản một hay hai tuyến thượng thận. Bất thường gen gây tăng aldosterone gia đình loại II nằm ở nhiễm sắc thể 7p22. Mặc dù tăng huyết áp ở những bệnh nhân tăng aldosterone gia đình loại II không đáp ứng với glucocorticoid, nhưng spironolactone vẫn có hiệu quả trong việc giảm huyết áp và sửa chữa các rối loạn về chuyển hóa.

Loạn sản tuyến thượng thận bẩm sinh

Rối loạn này bao gồm một nhóm các hội chứng, gây ra bởi thiếu hụt sinh tổng hợp cortisol. Loạn sản tuyến thượng thận bẩm sinh là

một rối loạn nhiễm sắc thể di truyền lặn. Khi thiếu hụt 21-hydroxylase (CYP21A2), nguyên nhân phổ biến nhất của loạn sản tuyến thượng thận bẩm sinh, bệnh nhân thường có huyết áp bình thường. Khi thiếu hụt 11 β -hydroxylase (CYP11B1) và 17 α -hydroxylase (CYP17) thì sản xuất deoxycorticosteron, một chất có hoạt tính tương tự hormone chuyển hóa muối, nước, tăng lên dẫn đến tăng huyết áp. Thiếu hụt CYP11B1 và CYP17 gây ức chế sản xuất cortisol, tiếp theo là giảm cơ chế điều hòa ngược, ức chế bài tiết ACTH bởi thùy trước tuyến yên và dưới đồi. Tăng tiết ACTH sẽ kích thích sản xuất các tiền chất steroid, gây tăng quá mức nồng độ deoxycorticosteron.

Cả 2 dạng loạn sản tuyến thượng thận bẩm sinh đều đi kèm với tăng huyết áp xuất hiện sớm và hạ kali máu. Dấu hiệu của tăng androgen giúp phân biệt 2 loại rối loạn này: thiếu hụt 11 β -hydroxylase gây nam hóa ở nữ và dậy thì sớm ở nam, trong khi thiếu hụt 17 α -hydroxylase gây ra thiếu hụt hormone giới tính, vô kinh nguyên phát, chậm phát triển giới tính ở nữ và cơ quan sinh dục lưỡng giới ở nam. Chẩn đoán di truyền của cả 2 rối loạn phụ thuộc vào test đột biến, cho thấy nó làm giảm hay hủy hormone. Cả 2 trường hợp đều có thể chữa trị một cách hiệu quả, bằng cách sử dụng glucocorticoid để ACTH trở về bình thường và tạo ra các tiền chất của cortisol dẫn đến thiếu hụt enzyme, bao gồm deoxycorticosteron.

Hội chứng Liddle's

Đây là một dạng đột biến trội của tăng huyết áp đơn gen, do đột biến ENaC nhạy cảm với amiloride. Một vài đột biến gây hủy acid amin thứ 45 và 75 ở đầu tận cùng carboxyl của dưới đơn vị β hoặc γ của kênh trong bào tương đã được ghi nhận. Đột biến làm tăng hoạt tính của ENaC, do đó làm tăng tái hấp thu muối ở ống lượn xa và ống góp, gây nên tăng huyết áp.

Hội chứng Liddle's đặc trưng bởi xuất hiện tăng huyết áp sớm, cùng hạ kali máu và ức chế hoạt động của renin và aldosterone. Ức

chế aldosterone và giảm đáp ứng của renin với các chất hủy thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước giúp phân biệt hội chứng này với tăng aldosterone nguyên phát. Mức độ trầm trọng của cả tăng huyết áp và hạ kali máu đều rất thay đổi, phụ thuộc vào lượng muối hấp thu vào và có thể điều trị được bằng amiloride hoặc triamterene, các chất ức chế đặc hiệu ENaC.

Tăng hóc môn chuyển hóa muối, nước kiểu hình

Tăng hóc môn chuyển hóa muối, nước kiểu hình là một dạng rối loạn nhiễm sắc thể lặn của tăng huyết áp đơn gen, hậu quả của đột biến đồng phân đặc hiệu ở thân của gen 11β -hydroxysteroid dehydrogenase. Bình thường, enzyme này chuyển hóa cortisol thành các chất chuyển hóa và “bảo vệ” thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước không bị hoạt hóa bởi cortisol. Điều này rất quan trọng, vì thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước ở tế bào biểu mô ống lượn xa và ống góp có thuộc tính giống với aldosterone và cortisol, trong khi nồng độ cortisol thường cao hơn nhiều so với aldosterone. Thiếu hụt 11β -hydroxysteroid dehydrogenase cho phép thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước được sử dụng và hoạt hóa bởi cortisol, gây ra tích tụ muối và thừa dịch, nồng độ renin, aldosterone thấp và gây ra dạng tăng huyết áp nhạy cảm với muối.

Một dạng tăng hóc môn chuyển hóa muối, nước kiểu hình không liên quan đến di truyền, có thể quan sát được trên các bệnh nhân sử dụng một lượng lớn cam thảo, chứa glycyrrhetic acid và chất ức chế enzyme 11β -hydroxysteroid dehydrogenase. Cả 2 dạng tăng hóc môn chuyển hóa muối, nước kiểu hình, đều được điều trị hiệu quả với chất hủy thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước như spironolactone hoặc eplerenon.

Thể giả tăng aldosterone loại II

Còn được gọi là hội chứng Gordon, thể giả tăng aldosterone loại II, là một dạng tăng huyết áp hiếm gặp di truyền theo mendel,

nhảy cảm với muối và đi kèm với tăng kali máu (mặc dù mức lọc cầu thận bình thường), tăng Clo máu, nhiễm toan chuyển hóa và giảm nồng độ renin và aldosterone trong huyết thanh. Rối loạn này gây ra bởi đột biến ở 2 gen mã hóa serine/threonine protein kinase WNK1 và WNK4.

Biểu hiện tăng tích tụ muối quá mức và tăng huyết áp xảy ra khi mất khả năng ức chế bình thường hoặc hoạt hóa chủ yếu kênh đồng vận chuyển Natri-Clo ở ống thận, do đột biến gen WNK1 hoặc WNK4. Thuốc lợi tiểu thiazide, ức chế hấp thu NaCl ở các đơn vị thận trung tâm, đặc biệt có hiệu quả trong giảm huyết áp ở những bệnh nhân thể giả tăng aldosterone loại II. Đột biến WNKs có thể cũng có tác động trực tiếp lên ROMK1, kênh bài tiết kali chủ yếu trên các đơn vị thận trung tâm. Vì vậy, tăng kali máu là một đặc điểm thường gặp của thể giả tăng aldosterone loại II. Thực tế là tăng kali máu lúc nào cũng xuất hiện trong thể giả tăng aldosterone loại II, điều này thường được sử dụng để phân biệt với các thể tăng huyết áp do rối loạn đơn gen khác trên lâm sàng.

Đột biến kích hoạt enzyme chuyển hóa muối, nước

Rối loạn đơn gen này, gây ra bởi thay thế serine bằng leucine ở codon 810, thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước. Đột biến này làm thay đổi hình dạng và tính đặc hiệu của thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước và loại trừ sự đòi hỏi phải có nhóm 21-hydroxyl của aldosterone, để tương tác với thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước. Điều này giải thích tại sao các steroid khác như progesterone hoạt hóa được thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước, trong khi spironolactone, một chất hủy thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước, lại trở thành chất kích thích thụ thể trong bệnh cảnh này. Vì vậy, khi điều trị các bệnh nhân này với spironolactone hoặc nồng độ progesterone tăng lên như khi mang thai, sẽ làm nặng thêm tình trạng tích trữ muối, hạ kali máu và tăng huyết áp.

Chương 8

SINH LÝ BỆNH CỦA TĂNG HUYẾT ÁP TIỀN PHÁT

- 51. Béo phì là nguyên nhân chủ yếu của tăng huyết áp nguyên phát
- 52. Vai trò của hội chứng chuyển hóa, đề kháng insulin trong tăng huyết áp nguyên phát
- 53. Ăn mặn

51

Béo phì là nguyên nhân chủ yếu của tăng huyết áp nguyên phát

Các nghiên cứu trên thực nghiệm, lâm sàng và cộng đồng cho thấy môi trường là yếu tố then chốt, ảnh hưởng đến huyết áp, bao gồm tăng cân quá mức, ăn quá nhiều muối và uống quá nhiều rượu.

Tỷ lệ béo phì tăng lên nhanh chóng trong vòng 2 hoặc 3 thập kỷ gần đây và trở thành một trong những vấn đề sức khỏe quan trọng nhất, ở các nước công nghiệp hóa cũng như ở nước ta. Ước tính có hơn 1 tỉ người trên thế giới bị thừa cân hoặc béo phì. Ở Mỹ, hơn 64% dân số bị béo phì với BMI > 30. Các nghiên cứu cho thấy, tăng cân quá mức có thể là yếu tố dự đoán tốt nhất của tăng huyết áp, và mối liên quan giữa BMI với huyết áp tâm thu và tâm trương gần như một đường thẳng, ở các cộng đồng dân cư đa dạng trên toàn thế giới. Ví dụ, nguy cơ ước tính trong nghiên cứu tim mạch Framingham cho thấy xấp xỉ 18% nam giới và 65% nữ giới tăng huyết áp nguyên phát có tăng cân quá mức. Các nghiên cứu trên lâm sàng cũng cho thấy giảm cân rất hiệu quả trong làm giảm huyết áp ở hầu hết những người bị tăng huyết áp và giảm cân cũng rất hiệu quả trong phòng ngừa tăng huyết áp nguyên phát.

Nếu như béo phì là nguyên nhân chủ yếu gây tăng huyết áp thì tại sao một số người thừa cân hoặc béo phì lại không bị tăng huyết áp? Tăng cân quá mức làm phân bố huyết áp chuyển sang mức cao hơn, nhưng không phải tất cả những người béo phì đều có huyết áp > 140/90 mmHg. Tuy nhiên, dù những người béo phì có huyết áp trong giới hạn bình thường, thì trị số huyết áp của họ vẫn cao hơn

mức huyết áp khi cân nặng của họ thấp hơn. Quan điểm này được ủng hộ, bởi sự thật là giảm cân làm giảm huyết áp ở những người béo phì có tăng huyết áp hoặc huyết áp bình thường.

Mặc dù tầm quan trọng của béo phì đối với tăng huyết áp nguyên phát đã được chứng minh tương đối rõ, nhưng cơ chế sinh lý làm thay đổi chức năng của thận và làm tăng huyết áp khi tăng cân quá mức, chỉ mới được bắt đầu nghiên cứu.

Tác dụng trên lượng máu tới mô và cung lượng tim

Béo phì đi kèm với tích tụ dịch ngoại bào, cũng như tăng lượng máu tới mô và cung lượng tim. Các nghiên cứu trên động vật và trên người cho thấy lượng máu tăng lên ở rất nhiều mô, bao gồm tim, thận, ống tiêu hóa và cơ vân. Trong một số trường hợp, tăng tưới máu là do mô phát triển hơn, để đáp ứng với hoạt động và nhu cầu chuyển hóa tăng lên khi béo phì. Tuy nhiên, béo phì cũng gây giãn mạch chức năng, có thể là hậu quả của tăng mức tiêu thụ năng lượng, tăng tiêu thụ ôxy và tích tụ các chất chuyển hóa gây giãn mạch. Mặc dù tăng dòng máu tới mô khi nghỉ ngơi, nhưng giảm dòng máu dự trữ khi hoạt động. Ngoài ra, còn có giảm dự trữ lưu lượng tim, mặc dù có tăng lưu lượng tim khi nghỉ.

Cơ chế gây giảm khả năng bài natri ở các bệnh nhân béo phì có tăng huyết áp

Tăng tái hấp thu natri của ống thận đóng vai trò quan trọng trong khởi phát tình trạng tăng huyết áp, kèm tăng cân quá mức. Những người béo phì đòi hỏi mức huyết áp cao hơn bình thường để duy trì cân bằng natri, do giảm khả năng bài natri niệu. Ba cơ chế đóng vai trò trung gian đặc biệt quan trọng làm tăng tái hấp thu natri và giảm khả năng bài natri niệu ở các trường hợp tăng huyết áp có béo phì là:

1. Tăng hoạt động hệ thần kinh giao cảm.

2. Hoạt hóa hệ renin- angiotensin.
3. Suy giảm chức năng thận do lắng đọng mỡ ở trong và quanh thận, tăng áp lực ổ bụng.

Hoạt động của hệ thần kinh giao cảm trong tăng huyết áp ở người béo phì

Một số nghiên cứu cho thấy tăng hoạt động hệ thần kinh giao cảm, góp phần vào tình trạng tăng huyết áp ở người béo phì:

1. Hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm, đặc biệt là hệ giao cảm tại thận, được tăng cường ở những người béo phì.
2. Các thuốc ức chế hệ giao cảm làm giảm huyết áp ở người béo phì nhiều hơn so với người gầy.
3. Việc cắt bỏ dây thần kinh tại thận, làm giảm đáng kể khả năng giữ muối và tăng huyết áp ở các động vật thí nghiệm ăn chế độ nhiều mỡ.

Tăng hoạt động của hệ giao cảm rất khác nhau ở người béo phì. Ví dụ, hoạt động giao cảm chi phối tim không tăng nhiều, trong khi lại tăng ở thận và cơ. Các yếu tố về gen có thể có vai trò quan trọng trong điều chỉnh phản ứng của hệ giao cảm đối với tăng cân quá mức. Ở Pima, người Ấn Độ có tỷ lệ béo phì cao, nhưng rất ít thấy tăng huyết áp. Hoạt động của hệ thần kinh giao cảm ở cơ thấp hơn người da trắng và không liên quan chặt chẽ với béo phì. Hoạt động của hệ thần kinh giao cảm ở người da đen mạnh hơn và tăng huyết áp phổ biến hơn so với người da trắng, mặc dù cùng mức độ béo phì. Các yếu tố như thay đổi phân bố mỡ của cơ thể, có thể làm đáp ứng của hệ giao cảm khác nhau. Vì một vài lý do chưa rõ ràng, béo bụng làm tăng hoạt động hệ giao cảm hơn là tích mỡ dưới da hoặc phân dưới cơ thể.

Cơ chế gây tăng hoạt động của hệ giao cảm ở người béo phì vẫn chưa hiểu biết đầy đủ, nhưng một trong các yếu tố nguy cơ là

tăng leptin máu. Leptin được giải phóng khỏi mô mỡ và tác động lên vùng dưới đồi và các vùng khác của não như thân não, để làm giảm cảm giác ngon miệng và tăng hoạt động hệ giao cảm, nhưng cũng làm tăng huyết áp. Hơn nữa, tác động của leptin lên huyết áp được tăng cường, khi có ức chế tổng hợp nitric oxide, cũng thường xảy ra ở những người béo phì, có rối loạn chức năng tế bào nội mô.

Một nghiên cứu khác đã chỉ ra mối liên quan tiềm tàng giữa béo phì và tăng huyết áp. Thiếu hụt leptin ở chuột béo phì và chuột có đột biến thụ thể leptin, thường không có hoặc tăng huyết áp rất ít so với chuột gầy. Trẻ em béo phì có dị tật gen leptin cũng cho kết quả tương tự. Nghiên cứu của Ozata và cộng sự cho thấy những người trẻ có đột biến gen lặn, không bị tăng huyết áp mặc dù khởi phát từ vong do béo phì sớm hơn. Những đứa trẻ này có giảm hoạt động giao cảm cũng như hạ huyết áp tư thế, và đáp ứng của hệ giao cảm để đưa huyết áp trở lại bình thường cũng giảm đi. Hơn nữa, những trẻ có khuyết tật gen leptin cũng không bị tăng huyết áp, mặc dù có rất nhiều đặc điểm của rối loạn chuyển hóa, bao gồm kháng insulin, tăng insulin máu, tăng lipid máu. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu ở chuột và gợi ý rằng, leptin chính là liên kết quan trọng giữa béo phì, hoạt động của hệ giao cảm và tăng huyết áp. Kích thích của leptin lên hoạt động của hệ giao cảm là trung gian trong mối tương tác với các yếu tố của vùng dưới đồi, đặc biệt là con đường proopiomelanocortin (tiền hóc môn của ACTH và MSH). Ức chế các thụ thể 3/4 melanocortin (MC3/4-R) đã loại bỏ hoàn toàn tác dụng lâu dài của leptin đối với huyết áp. Tác động của leptin gây tăng huyết áp mạn tính cũng được loại bỏ hoàn toàn ở các con chuột mất MC4-R, gợi ý MC4-R có thể là trung gian cho phần lớn các tác dụng của leptin lên hoạt hóa hoạt động hệ giao cảm. Tuy nhiên, vai trò của con đường proopiomelanocortin trong điều hòa hoạt động hệ giao cảm và làm tăng huyết áp ở người vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ.

Hoạt hóa hệ renin-angiotensin-aldosterone ở người béo phì

Những người béo phì, đặc biệt là tích mỡ ở tạng, thường có tăng nhẹ đến tăng vừa hoạt động của hệ renin-angiotensin, hoạt động của men chuyển, nồng độ aldosterone và angiotensin II dẫn đến giữ muối, tăng thể tích tuần hoàn và tăng huyết áp. Bình thường, những yếu tố này sẽ ức chế bài tiết renin và tổng hợp angiotensin II.

Vai trò quan trọng của angiotensin II trong kích thích tái hấp thu natri của thận và tăng huyết áp ở người béo phì được củng cố bởi các nghiên cứu trên động vật thực nghiệm. Điều này giải thích tác dụng của các thuốc chẹn thụ thể angiotensin II, hoặc ức chế men chuyển làm giảm khả năng giữ muối, tăng thể tích tuần hoàn, và tăng huyết áp ở người béo phì. Không may là chưa có một nghiên cứu lâm sàng trên diện rộng nào, so sánh tác dụng của thuốc chẹn renin-angiotensin ở các bệnh nhân tăng huyết áp có hoặc không có béo phì, mặc dù những thử nghiệm lâm sàng hẹp hơn cho thấy ức chế cả thụ thể và men chuyển đều có hiệu quả làm giảm huyết áp ở các bệnh nhân tăng huyết áp, có kèm béo phì.

Tăng hoạt động của các thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước và aldosterone, cũng góp phần vào tăng huyết áp kèm béo phì. Các thuốc kháng thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước ở chỗ béo phì làm giảm đáng kể việc giữ muối, tăng huyết áp và tăng khả năng lọc của cầu thận. Hơn nữa, cơ chế bảo vệ chống tăng huyết áp xuất hiện, mặc dù có tăng đáng kể hoạt động của renin huyết thanh, điều này gợi ý rằng việc kết hợp các thuốc chẹn thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước và angiotensin II, có thể có tác dụng tốt trong việc điều trị tăng huyết áp có kèm béo phì. Nghiên cứu cho thấy thuốc kháng thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước làm giảm lọc của cầu thận, có thể cũng liên quan tới chức năng bảo vệ thận ở bệnh nhân béo phì, mặc dù không có nghiên cứu nào trực tiếp đánh giá điều này trên bệnh nhân béo phì. Việc dùng các thuốc

kháng thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước cũng có lợi ích chống tăng huyết áp khá hiệu quả ở những người béo phì. Giảm huyết áp do kháng thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước ở các bệnh nhân béo phì vẫn xảy ra mặc dù đã sử dụng các liệu pháp khác như ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể, chẹn kênh canxi, lợi tiểu thiazide, cho thấy hoạt động của các thụ thể hóc môn chuyển hóa muối, nước ở người béo phì, không phụ thuộc vào sự kích thích bài tiết aldosterone thông qua angiotensin II.

Tích tụ mỡ ở các tạng gây chèn ép thận

Tích tụ mỡ ở các tạng, khởi đầu những thay đổi dẫn tới chèn ép thận, làm tăng áp lực nhu mô thận, giảm khả năng bài natri niệu và gây tăng huyết áp. Áp lực trong ổ bụng tăng tỷ lệ thuận với đường kính vòng bụng và ở một số người, áp lực trong ổ bụng có thể đạt đến 30-40 mmHg. Thêm vào đó, các mô mỡ ở sau phúc mạc thường bao bọc lấy 2 thận và xuyên qua rốn thận vào trong xoang tủy thận, gây chèn ép và tăng áp lực trong nhu mô thận.

Béo phì cũng có thể gây thay đổi cấu trúc mô học vùng tủy thận và tăng chất khuôn khoảng kẽ, làm chèn ép nhu mô thận và tăng huyết áp thêm trầm trọng. Tăng áp lực thủy tĩnh trong nhu mô thận, đến lượt mình, lại gây ra chèn ép quai Henle và các mạch thẳng, làm tăng tái hấp thu muối, nước của ống thận. Mặc dù những thay đổi sinh lý ở thận không đủ để gây ra những thay đổi huyết áp ban đầu do tăng cân quá nhanh, nhưng chúng giúp giải thích tại sao béo bụng lại liên quan chặt chẽ với tăng huyết áp hơn là tích mỡ dưới da.

Tổn thương cầu thận và giảm các đơn vị thận ở bệnh nhân tăng huyết áp có béo phì

Các bệnh nhân béo phì, thường có protein niệu kèm giảm số lượng các đơn vị thận và gây suy giảm chức năng thận tiến triển ở

đa số các bệnh nhân, sau một thời gian nhất định. Dạng thương tổn phổ biến nhất, quan sát được trên tiêu bản sinh thiết thận, của bệnh nhân béo phì là xơ hóa các cầu thận từng mảng và trung tâm, cũng như phì đại các cầu thận.

Động vật được cho ăn một lượng mỡ lớn, chỉ trong vài tuần cũng thấy có những thay đổi đáng kể cấu trúc thận, bao gồm phì đại bao Bowman, tăng sinh tế bào cầu thận, tăng chất khuôn và tăng TGF- β . Những thay đổi tương tự, xuất hiện sớm ở bệnh nhân tăng huyết áp trung bình, không có đái tháo đường và chỉ có rối loạn chuyển hóa ở mức độ nhẹ, có thể là tiền đề của các tổn thương thận trầm trọng như đối với người béo phì.

Nghiên cứu dịch tễ cho thấy béo phì là nguyên nhân chính dẫn đến các bệnh lý ở thận, kể cả sau khi đã hiệu chỉnh với các yếu tố nguy cơ khác, như tăng huyết áp, đái tháo đường, hoặc các bệnh thận trước đó. Hơn nữa, béo phì cũng làm trầm trọng thêm các tổn thương thận nguyên phát, kể cả những trường hợp tương đối lành tính như cắt 1 bên thận. Theo Praga và cộng sự, 90% bệnh nhân BMI ≥ 30 đã cắt 1 bên thận, có protein niệu hoặc suy giảm chức năng thận, trong khi chỉ 12% các bệnh nhân BMI ≤ 30 có những rối loạn trên. Kết quả tương tự cũng thấy ở những bệnh nhân có bệnh thận do IgA. Những nghiên cứu trên đã chỉ ra rằng: béo phì làm trầm trọng thêm suy giảm chức năng thận ở các bệnh nhân đã mắc các bệnh lý cầu thận trước đó và việc giảm cân có thể làm giảm nhẹ tổn thương ở thận do các nguyên nhân khác.

Suy giảm từ từ chức năng thận, như trong tăng huyết áp và đái tháo đường, thường kèm với béo phì, dẫn tới giảm dần khả năng bài natri niệu, làm tăng nhạy cảm muối và huyết áp tăng cao hơn. Vì vậy, tổn thương thận ở bệnh nhân béo phì, không những làm tăng huyết áp trầm trọng hơn, mà còn gây khó khăn trong việc điều trị bằng các thuốc chống tăng huyết áp.

Vai trò của hội chứng chuyển hóa, đề kháng insulin trong tăng huyết áp nguyên phát

Vào năm 1988, Gerald Reaven đưa ra giả thuyết rằng đề kháng insulin và tăng insulin máu là những nguyên nhân tiềm tàng gây tăng huyết áp, tăng lipid máu và đái tháo đường, đó cũng là nguyên nhân chính của các bệnh tim mạch. Ông đã đề xuất thuật ngữ *hội chứng X* để miêu tả tập hợp các yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch. Tiếp đó, nhiều nhà khoa học đã quan sát thấy rối loạn lipid máu, tăng insulin máu và tăng đường huyết thường xuất hiện đồng thời với tăng huyết áp, dẫn tới sự ra đời một tình trạng rối loạn bệnh lý, mà ngày nay có tên gọi *hội chứng chuyển hóa*. Định nghĩa về hội chứng chuyển hóa đã được đề xuất bởi Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), báo cáo lần 3 của Hội thảo về điều trị và chương trình tư vấn về Cholesterol quốc gia của Hoa Kỳ (NCEP ATP III), và nhiều tổ chức khác. Tất cả các định nghĩa này đều bao gồm rối loạn hằng định glucose, hoặc tình trạng kháng insulin, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp và béo phì.

Câu hỏi được đặt ra là liệu việc chẩn đoán hội chứng chuyển hóa có thực sự hữu ích trên lâm sàng hay không? Một số nhà khoa học cho rằng giảm tác dụng của insulin là nguyên nhân chính của tất cả các yếu tố nguy cơ tim mạch và tạo nên sự biểu hiện đa dạng của hội chứng chuyển hóa. Định nghĩa một cách tổng quát, đề kháng insulin là tình trạng kém đáp ứng của mô, đối với một nồng độ insulin nhất định hoặc giảm hoạt động của insulin trong duy trì

sự hằng định glucose nội môi. Tuy nhiên, thuật ngữ *đề kháng insulin* có thể hiểu theo nhiều nghĩa khác nhau, phụ thuộc vào phương pháp đánh giá và loại bất thường gây ra giảm hoạt động của insulin. Ví dụ, khi đề kháng insulin được hiểu là tăng insulin máu lúc đói, nguyên nhân chủ yếu là giảm khả năng ức chế gan, giải phóng glucose thông qua insulin. Tuy nhiên, khi đề kháng insulin được hiểu theo phương pháp đánh giá khả năng insulin làm tăng sử dụng glucose (ví dụ test dung nạp glucose), nguyên nhân chủ yếu lại là giảm hoạt tính của insulin lên sự dung nạp glucose của cơ. Hiện nay, vẫn chưa tìm ra phương pháp đánh giá tình trạng kháng insulin nào thực sự hiệu quả (nếu có thể), để dự đoán nguy cơ của các bệnh tim mạch.

Các phân tích gần đây về hội chứng chuyển hóa, đặt ra câu hỏi liệu đề kháng insulin và tăng insulin máu, trong thực tế, có là nguyên nhân tiềm tàng của tập hợp các yếu tố nguy cơ trong bệnh tim mạch hay không? Phần lớn, các bằng chứng chỉ ra rằng, đề kháng insulin và tăng insulin máu, mặc dù là đặc trưng quan trọng của hội chứng chuyển hóa, vẫn không trực tiếp liên quan tới tăng huyết áp.

Tăng Insulin máu có gây tăng huyết áp ở người?

Tăng insulin máu, xuất hiện như một cơ chế bù cho tình trạng kháng insulin, mặc nhiên là yếu tố gián tiếp gây tăng huyết áp trong tăng huyết áp nguyên phát, thông qua nhiều cơ chế phức tạp như kích thích hoạt động hệ thần kinh giao cảm và tái hấp thu natri của ống thận. Các bằng chứng ủng hộ giả thuyết này, chủ yếu bắt nguồn từ các nghiên cứu dịch tễ về mối liên quan giữa đề kháng insulin, tăng insulin máu và huyết áp. Các nghiên cứu ngắn hạn cũng cho thấy insulin có tác động lên thận và hệ giao cảm, mà nếu kéo dài, có thể gây tăng huyết áp trên lý thuyết. Ví dụ, tăng nhanh nồng độ insulin gây giữ muối và tăng hoạt động của hệ giao cảm. Những

nghiên cứu này, giúp chúng ta suy đoán rằng tăng insulin máu có thể là nguyên nhân quan trọng gây tăng huyết áp, trong tình trạng kháng insulin ở người béo phì. Tuy nhiên, insulin cũng là một chất gây giãn mạch có tác dụng hạ huyết áp, và kết quả của các nghiên cứu ngắn hạn không thể giúp hình thành hiểu biết về tăng huyết áp mạn tính.

Tăng insulin máu mạn tính, trong trường hợp không béo phì, không làm tăng huyết áp ở cả người và chó. Ví dụ, làm tăng nồng độ insulin huyết thanh cao hơn ở những người béo phì trong vài tuần, làm giảm huyết áp hơn là tăng như một hệ quả của tác dụng làm giãn mạch ngoại vi của insulin. Hơn nữa, tăng insulin mạn tính không làm tăng huyết áp, kể cả khi có suy giảm chức năng thận từ trước do giảm 70% nhu mô thận. Tăng insulin máu cũng không làm tăng tác dụng gây tăng huyết áp của các chất như norepinephrine hoặc angiotensin II. Tăng insulin máu mạn tính cũng không làm tăng huyết áp ở những con chó béo phì có kháng insulin, đã kháng với tác dụng giãn mạch của insulin. Nhiều nghiên cứu trên người cũng cho thấy điều trị bằng tiêm insulin lâu dài không làm tăng huyết áp và bệnh nhân có tăng insulin máu do u tế bào beta đảo tụy, cũng không có tăng huyết áp. Những quan sát trên gợi ý, tăng insulin máu không gây tăng huyết áp mạn tính.

Đề kháng insulin gây tăng huyết áp không phụ thuộc vào tình trạng insulin máu cao?

Kháng insulin cũng được cho là gây tăng huyết áp, do làm tăng sức cản mạch ngoại vi thông qua các cơ chế không phụ thuộc vào tình trạng tăng insulin máu. Một giả thuyết thú vị là tác dụng giãn mạch của insulin, bình thường giúp ngăn ngừa tăng huyết áp và giảm nhạy cảm với insulin ở mạch, góp phần làm tăng huyết áp ở những người có kháng insulin.

Tuy nhiên, việc duy trì một nồng độ insulin tương đối thấp, ngoại trừ sau bữa ăn, có thể cản trở các cơ chế được vận hành để duy trì huyết áp bình thường. Hơn nữa, có nhiều rối loạn kèm theo đề kháng insulin nặng ở người và các mô hình động vật thực nghiệm không kèm theo tăng huyết áp. Ví dụ, các mô hình thực nghiệm về béo phì gây ra bởi đột biến gen leptin, hoặc các thụ thể của leptin, hoặc đột biến của MC4-R có tăng đề kháng insulin và rất nhiều đặc điểm của hội chứng chuyển hóa, nhưng không có tăng huyết áp so với nhóm chứng. Tương tự như vậy, những người có đột biến gen leptin có mức đề kháng insulin cao, nhưng không thấy tăng hoạt động của hệ giao cảm và tăng huyết áp. Những nghiên cứu này chống lại quan điểm về vai trò trực tiếp của kháng insulin trong tăng huyết áp.

Một vài nghiên cứu chỉ ra rằng, các tác nhân làm tăng nhạy cảm với insulin như thiazolidinediones, cũng làm giảm huyết áp. Tuy nhiên, các thuốc này cũng ảnh hưởng tới sự biểu hiện các gen khác nhau, do gắn vào thụ thể gama hoạt hóa sự nhân lên của các peroxisome (PPAR gamma) ở các thụ thể của nhân. Thiazolidinediones, có thể ức chế kênh canxi dạng L và làm giảm huyết áp trong tăng huyết áp động mạch thận không chỉ kèm theo tình trạng kháng insulin hoặc tăng insulin máu. Vì vậy, tác dụng làm giảm huyết áp của các thuốc này không trực tiếp liên quan tới sự cải thiện mức độ nhạy cảm với insulin, nhưng liên quan tới các tác dụng khác.

Mặc dù, mối liên quan trực tiếp giữa kháng insulin và tăng huyết áp vẫn chưa hiểu biết đầy đủ, các rối loạn chuyển hóa glucose và lipid kèm theo kháng insulin có thể, qua một vài năm, dẫn tới các tổn thương mạch máu và thận, góp phần trực tiếp gây tăng huyết áp. Ví dụ, insulin bình thường làm giảm hoạt động của acid béo và tăng dự trữ mỡ, thông qua nhiều cơ chế khác nhau, bao gồm ức chế lipase nhạy cảm với hóc môn, điều này làm giảm phân giải

lipid thành các triglycerid và ngăn giải phóng các acid béo từ các tế bào mỡ vào hệ tuần hoàn. Khi các tế bào mỡ kháng với tác dụng của insulin, hoạt tính của lipase nhạy cảm với hormone giảm xuống, bằng cách này làm giảm dự trữ lipid và tăng nồng độ acid béo huyết thanh. Những thay đổi này, nếu kéo dài, có thể góp phần gây xơ vữa động mạch và gây tăng huyết áp, đặc biệt khi các mạch máu thận và cầu thận bị tổn thương. Cũng như vậy, đề kháng insulin trong chuyển hóa glucose có thể gây rối loạn dung nạp glucose và tăng đường huyết, điều này nếu kéo dài, có thể gây nên tình trạng glycosyl hóa các protein ở cầu thận, tăng tổng hợp chất khuôn ở khoảng kẽ, và giảm chức năng các đơn vị thận. Giảm dần chức năng của thận, như đã trình bày ở trên, có thể góp phần vào sự tiến triển của tăng huyết áp. Vì vậy, các rối loạn chuyển hóa kèm theo tình trạng kháng insulin nặng, có thể làm trầm trọng thêm tăng huyết áp gây ra bởi tổn thương thận, mặc dù tầm quan trọng của các hậu quả trên, những người không mắc đái tháo đường, vẫn còn chưa rõ ràng.

Tăng huyết áp có gây tăng kháng Insulin?

Người ta cũng cho rằng, đề kháng insulin xuất hiện thứ phát, sau những thay đổi của mạch máu trong tăng huyết áp. Theo giả thuyết trên, đề kháng insulin có thể xuất hiện như một hệ quả của tăng sức cản ngoại vi, giảm lưu lượng máu tới mô và yếu thành mạch, điều này làm giảm sự phân phối insulin, glucose và vì vậy, giảm hấp thu glucose ở mô như cơ. Ban đầu giả thuyết này được chấp nhận, do tăng sức cản ngoại vi và yếu thành mạch máu, thường phổ biến trong tăng huyết áp mạn tính. Điều này giống như lưu lượng máu tới mô và sự cung cấp các cơ chất là các yếu tố quyết định trong dung nạp glucose, như sau một bữa ăn giàu carbohydrate, hoặc test dung nạp glucose. Tuy nhiên, điều quan trọng cần nhớ là, tăng huyết áp mạn tính tự nhiên và kháng insulin,

đều được phát hiện sau một thời gian dài ở các trạng thái ổn định, không nhất thiết phải có các thay đổi cấp tính.

Để thỏa mãn giả thuyết về huyết động trong kháng insulin, ít nhất 2 điều kiện phải xảy ra đồng thời:

1. Phải giảm kéo dài lưu lượng máu tới tổ chức, hoặc giảm khả năng cung cấp máu theo nhu cầu của các tổ chức khi tình trạng kháng insulin xuất hiện.
2. Giảm lưu lượng máu đến tổ chức tới mức như biểu hiện trong tăng huyết áp, phải gây giảm dung nạp glucose của tổ chức.

Tuy nhiên, không có bất cứ hiện tượng nào xảy ra ở phần lớn bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát. Mặc dù sức cản ngoại vi tăng trong tăng huyết áp, nhưng không xuất hiện tràn lan ở phần lớn các tổ chức, bao gồm cả cơ. Nhiều nghiên cứu và các mô hình toán học cho thấy, tăng sức cản ở các tổ chức ngoại vi không thể giải thích hiện tượng tăng insulin máu trong tình trạng đói, cũng như sự nhạy cảm của gan đối với ngưỡng insulin vẫn bình thường. Cũng như vậy, các mô hình thực nghiệm cân bằng glucose cho thấy, kém tưới máu hoặc thiếu các chất gây giãn mạch không làm suy giảm cân bằng glucose trong tình trạng tăng insulin máu. Cuối cùng, phần lớn các mô hình tăng huyết áp thứ phát, như tăng huyết áp do hóc môn chuyển hóa muối, nước hoặc do mạch thận, đặc trưng bởi tăng sức cản mạch ngoại vi và yếu thành mạch, nhưng không kèm theo kháng insulin. Những nghiên cứu trên chứng minh, tăng huyết áp không phải là nguyên nhân nguyên phát của kháng insulin.

Mặc dù kháng insulin và tăng huyết áp thường liên quan chặt chẽ với nhau, nhưng hầu hết các bằng chứng đều cho thấy mối liên quan này là hệ quả của béo phì, gây kháng insulin và tăng huyết áp thông qua các cơ chế như nhau. Rõ ràng là béo phì, đặc biệt tích mỡ ở tạng, là nguyên nhân chủ yếu của toàn bộ các yếu tố

nguy cơ tim mạch, liên quan tới hội chứng chuyển hóa. Phần lớn bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa và kháng insulin đều thừa cân hoặc béo phì, và sự gia tăng hội chứng chuyển hóa rõ ràng có liên quan chặt chẽ với tình trạng béo phì. Quan trọng là, tất cả các rối loạn đi kèm trong hội chứng chuyển hóa đều có thể đảo ngược được, khi bệnh nhân giảm cân.

Vì vậy, mặc dù tăng huyết áp là một thành tố quan trọng của hội chứng chuyển hóa, có rất ít các bằng chứng trực tiếp cho thấy, kháng insulin hoặc tăng insulin máu thực sự gây tăng huyết áp. Tăng cân quá mức và béo tạng, xuất hiện như là yếu tố nguyên phát cho tất cả các rối loạn chính kèm theo hội chứng chuyển hóa, bao gồm cả tăng huyết áp. Các bằng chứng đáng tin cậy cho thấy, khoảng 65 tới 75% các trường hợp tăng huyết áp nguyên phát có thừa cân.

Trong khi tỷ lệ mắc béo phì tiếp tục tăng lên và các thuốc chống béo phì vẫn còn đang được nghiên cứu, thì tác động của béo phì lên tăng huyết áp và các bệnh tim mạch, thậm chí như hội chứng chuyển hóa, gần như trở thành vấn đề của tương lai. Trong lúc này, kiểm soát huyết áp rất quan trọng trong điều trị bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa, để ngăn ngừa bệnh tim mạch. Giảm cân là bước đầu tiên trong điều trị ở phần lớn các bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa và tăng huyết áp. Cần nhấn mạnh rằng, việc thay đổi lối sống sẽ giúp bệnh nhân duy trì được sức khỏe và ngăn ngừa các bệnh tim mạch.

53

Ăn mặn

Ăn mặn gây tăng huyết áp, do tăng thể tích dịch và tiền gánh, làm tăng cung lượng tim. Ăn mặn cũng có thể làm tăng huyết áp qua nhiều cách khác nhau.

Khái quát

Sau khi xem xét các bằng chứng sẵn có liên quan đến việc hấp thu natri và tăng huyết áp, hầu hết các nhà khoa học đều xác định “có chứng cứ để kết luận rằng, chế độ ăn mặn có thể có liên quan dương tính với huyết áp và huyết áp có thể thấp hơn với chế độ ăn giảm natri 40-50 mmol/ngày, ở cả người bị tăng huyết áp và người có huyết áp bình thường”. Một số người đã không nhất trí với nhận định trên, trong khi những người khác chấp nhận vai trò của natri, nhưng không ủng hộ việc hạn chế natri.

Loài người thời tiền sử chủ yếu ở sâu trong lục địa, sống dựa vào hái lượm và săn bắn, nên có ít muối ăn. Sinh lý con người có khuynh hướng phù hợp với hoàn cảnh đó, nên không phù hợp với cuộc sống hiện đại với thức ăn được chế biến sẵn và nguồn muối phong phú với giá rẻ. Trên ngưỡng 70-100 mmol natri/ngày, có thể trực tiếp gây tăng huyết áp ở những người nhạy cảm với muối. Kèm theo các yếu tố khác như kali và canxi hấp thu thấp, stress, béo phì và rượu sẽ ảnh hưởng đến huyết áp.

Như sẽ đề cập ở phần sau, các chế độ ăn trong xã hội hiện đại có chứa lượng natri cao hơn nhu cầu của người trưởng thành nhiều

lần và cao hơn ngưỡng có thể gây ảnh hưởng đến huyết áp. Chỉ một phần dân số có thể chịu được ảnh hưởng có hại của chế độ ăn chứa nhiều natri, có lẽ vì thận của những người này bài xuất natri hiệu quả hơn. Bởi hầu hết mọi người trong xã hội hiện đại đã ăn quá nhiều natri, vượt qua ngưỡng cần thiết để gây tăng huyết áp, nên không thể biểu diễn sự liên quan giữa lượng natri ăn vào và huyết áp ở những người này. Không có liên quan, nhưng không thể làm giảm vai trò của ăn quá nhiều natri, trong việc gây tăng huyết áp.

Không chỉ có natri, clo có thể gây tăng huyết áp. Trong hai mô hình kinh điển về tăng huyết áp phụ thuộc natri trên chuột, tăng huyết áp có thể gây ra bởi muối natriclorua, nhưng không gây ra được với natribicarbonat hay ascorbate. Trên người, cũng tương tự như vậy, huyết áp tăng nhiều hơn với natriclorua hơn là muối natri không có clo. Vấn đề này rất kinh viện, vì clo là anion chính đi cùng natri trong chế độ ăn và trong các dịch của cơ thể.

Chứng cứ về dịch tễ học

Chứng cứ về dịch tễ học đổ lỗi cho việc ăn quá nhiều natri đã gây ra tăng huyết áp bao gồm các điểm chính sau:

- Người nguyên thủy ở các khu vực địa lý khác nhau trên thế giới không ăn nhiều natri, nên không bị tăng huyết áp và huyết áp của họ không tăng theo tuổi, như những người sống ở các nước công nghiệp hóa. Ví dụ, người thổ dân da đỏ tuổi từ 40-49 ở bắc Brazil, bài tiết khoảng 1 mmol natri mỗi ngày, có huyết áp trung bình là 107/67 mmHg ở nam giới và 98/62 mmHg ở nữ giới.

- Tăng huyết áp có thể do các yếu tố khác về lối sống, nhưng so sánh các nhóm sống trong cùng một điều kiện như nhau cho thấy, huyết áp liên quan trực tiếp nhất với mức độ natri hấp thụ hàng ngày. Hơn nữa, khi những người nguyên thủy không bị tăng huyết

áp chấp nhận lối sống hiện đại, bao gồm ăn tăng natri, huyết áp của họ tăng lên và bệnh tăng huyết áp xuất hiện.

- Sự liên quan có ý nghĩa, giữa lượng muối ăn vào với mức huyết áp và sự thường gặp của tăng huyết áp trong hầu hết các quần thể lớn, nhưng không phải tất cả. Các số liệu từ nghiên cứu Intersalt, cung cấp những bằng chứng mạnh mẽ nhất. Các nhà khoa học tiến hành đo điện giải niệu 24 giờ và huyết áp của 10.079 nam và nữ, tuổi 20-59 tại 52 trung tâm, trên toàn thế giới. Tất cả 52 trung tâm đều thấy có liên quan dương tính, giữa lượng natri bài tiết và cả huyết áp tâm thu và tâm trương. Nhưng sự liên quan giữa lượng natri bài tiết và thay đổi huyết áp theo tuổi, thậm chí còn có ý nghĩa hơn. Một số quần thể cho thấy, lượng natri hấp thụ 50-100 mmol/ngày, trong khoảng ngưỡng để natri có thể ảnh hưởng đến huyết áp. Tuy nhiên, thực tế là không có cả tăng huyết áp hay tăng dần trị số huyết áp theo tuổi, ở những quần thể có lượng natri ăn vào chỉ khoảng 50 mmol mỗi ngày. Điều này ủng hộ cho khái niệm ngưỡng natri.

Denton (1997) đã nhấn mạnh, chế độ ăn nhiều natri và ít kali hiện nay của chúng ta, đã ảnh hưởng đến tuổi thọ của con người. Bắt đầu từ vài trăm năm trước, và tăng tốc bởi công nghệ chế biến thức ăn hiện đại, đã cho thêm natri và loại bỏ kali. Tổ tiên ăn cỏ của chúng ta, ăn ít hơn 10 mmol natri mỗi ngày. Trong khi tổ tiên ăn thịt của chúng ta, có thể ăn 30 mmol natri mỗi ngày. Sinh lý loài người đã tiến hóa trong môi trường có natri thấp và kali cao, và chúng ta bị bệnh do đối mặt với chế độ ăn nhiều natri và ít kali.

Sở thích ăn nhiều natri hiện nay của chúng ta, là một thói quen mắc phải, có thể bắt đầu từ khi còn nhỏ. Trong chế độ ăn đặc trưng của xã hội công nghiệp, chỉ khoảng 15% toàn bộ lượng natri tiêu thụ là được tự do làm theo ý mình và dưới 10% có sẵn trong thực

phẩm, với hơn 75% được thêm vào trong quá trình chế biến. Điều đó, làm tăng hấp thu natri từ thức ăn chế biến sẵn và cơ thể không có khả năng thích ứng. Theo học thuyết Darwin, những thay đổi tiến hóa để duy trì sự thích hợp với các yếu tố môi trường mới, chỉ có khả năng gây ra bệnh tật hoặc tử vong sau nhiều năm, là không cần thiết. Loài người hiện đại có thể, chỉ đơn giản là không thích ứng thành công với chế độ ăn có nhiều natri của họ.

Chứng cứ thực nghiệm

Các chứng cứ thực nghiệm, về vai trò của chế độ ăn quá nhiều natri với sự xuất hiện của tăng huyết áp bao gồm:

- Khi người bị tăng huyết áp ăn chế độ hạn chế natri, thì huyết áp của họ hạ xuống. Huyết áp giảm rõ rệt với chế độ ăn giảm natri chặt chẽ, trong khi ăn chế độ hạn chế natri ít chặt chẽ hơn, với khoảng 75-100 mmol mỗi ngày, chỉ làm giảm nhẹ huyết áp trong hầu hết các nghiên cứu.

- Ăn tăng muối natriclorua trong một thời gian ngắn, làm tăng huyết áp của một số người vốn có huyết áp bình thường, nhưng không làm tăng huyết áp ở một số người khác. Trong khi khó có thể kết luận, ăn nhiều muối gây ra tăng huyết áp ở người, thì điều này lại dễ dàng trên các mô hình động vật. Các bằng chứng rất ấn tượng từ nghiên cứu các con tinh tinh sống hoang dã, một nửa trong số đó được cho ăn chế độ nhiều muối tăng dần, trong khi nửa kia ăn chế độ bình thường với lượng natri thấp. Trong 89 tuần, những con tinh tinh ăn chế độ nhiều natri, huyết áp tăng lên khoảng 33/10 mmHg và trở lại như lúc ban đầu sau 20 tuần với chế độ ăn không cho thêm natri. Do sự nhạy cảm với natri khác nhau, nên huyết áp chỉ tăng ở 70% những con tinh tinh, được ăn chế độ cho thêm natri.

- Mặc dù các nghiên cứu can thiệp kéo dài, bắt đầu từ trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, để khẳng định hạn chế natri có thể phòng ngừa tăng huyết áp, hay ăn quá nhiều natri có thể gây ra tăng huyết áp, là không dễ dàng. Nghiên cứu 500 trẻ sơ sinh cho thấy, những trẻ ăn chế độ giảm 50% natri, có huyết áp tâm thu thấp hơn 2,1 mmHg sau 6 tháng, so với những trẻ có chế độ ăn bình thường. 35% đối tượng tham gia nghiên cứu này được khám lại sau 15 năm. Kết quả cho thấy, những đối tượng có chế độ ăn giảm natri có huyết áp thấp hơn 3,6/2,2 mmHg. Trong một nghiên cứu khác, huyết áp cao hơn được ghi nhận sau 6 tháng, ở những trẻ sơ sinh được cho uống nước có lượng natri cao trong vòng 8 tuần đầu tiên sau khi sinh. Hơn nữa, trong một số nghiên cứu ngẫu nhiên có kiểm soát, trên hàng trăm bệnh nhân có huyết áp bình thường cao. Những bệnh nhân này được ăn chế độ giảm natri với mức độ vừa phải trong vòng ít nhất 30 tháng, đã làm giảm trị số huyết áp và giảm tỷ lệ bị tăng huyết áp, so với những người không ăn chế độ giảm muối natri.

- Chế độ ăn nhiều natri có thể hoạt hóa một số cơ chế áp lực. Bao gồm, tăng lượng canxi nội bào, đề kháng insulin, tăng nghịch thường peptid bài niệu nhĩ, và tăng hoạt động của thụ thể angiotensin II. Trên mô hình động vật, chế độ ăn nhiều natri làm tăng tỷ lệ xuất hiện tăng huyết áp, cùng với tăng stress oxy hóa ở mạch máu và tổn thương thận.

Những tổn thương khác, độc lập với ảnh hưởng của natri đối với huyết áp, có thể xuất hiện cùng chế độ ăn nhiều natri. Trên cả động vật và người, ăn nhiều natri làm tăng nguy cơ bị đột quỵ, độc lập với ảnh hưởng của huyết áp. Các tác dụng không mong muốn của chế độ ăn nhiều natri bao gồm, phì đại tâm thất trái và nhanh chóng ảnh hưởng đến chức năng thận thông qua hiện tượng tăng lọc. Chế độ ăn nhiều natri cũng liên quan chặt chẽ với tử vong do ung thư dạ dày và bệnh đục thủy tinh thể.

Chứng cứ can thiệp

Hơn 100 thử nghiệm, tìm hiểu ảnh hưởng của chế độ ăn kiêng natri làm giảm huyết áp đã được đăng tải. Các thử nghiệm cho thấy, giảm trung bình 5/2 mmHg ở những người tăng huyết áp ăn giảm natri xuống khoảng 100 mmol mỗi ngày. Không may, hầu hết các thử nghiệm can thiệp cho thấy, chỉ một số ít người tiếp tục ăn chế độ giảm natri sau 6 tháng và do vậy, hiệu quả trên huyết áp cũng rất ít.

Sự nhạy cảm với natri

Mặc dù, hầu hết mọi người trong xã hội công nghiệp ăn chế độ nhiều natri, nhưng thực tế cho thấy, chỉ có khoảng một nửa những người này sẽ bị tăng huyết áp. Điều này gợi ý rằng, có những mức độ nhạy cảm với natri khác nhau, bên cạnh tính di truyền và sự tương tác qua lại với các yếu tố môi trường khác, có thể ảnh hưởng đến huyết áp. Từ khi Luft và cộng sự, Kawasaki và cộng sự mô tả những đáp ứng khác nhau của huyết áp với chế độ ăn nhiều hoặc ít natri trong một thời gian ngắn, nhiều qui trình đã được sử dụng để xác định cái gọi là sự nhạy cảm với natri, đã cho các kết quả khác nhau. Weinberger và cộng sự xác định sự nhạy cảm với natri, khi huyết áp trung bình giảm ít nhất 10 mmHg sau 4 giờ truyền 2 lít nước muối sinh lý và sử dụng ba liều furosemide, uống lúc 10 giờ sáng, 2 giờ chiều và 6 giờ tối so với huyết áp đo buổi sáng sau một ngày ăn chế độ 19 mmol natri mỗi ngày. Sử dụng tiêu chí này, các nhà khoa học thấy 51% người tăng huyết áp và 26% người huyết áp bình thường nhạy cảm với natri. Họ nhấn mạnh rằng, sự nhạy cảm với natri phân bố theo hình chuông đặc trưng, với sự dịch chuyển về phía những người bị tăng huyết áp. Các nhà khoa học cho thấy sự dịch chuyển này nhiều hơn khi tuổi tác tăng lên, cả với người có huyết áp bình thường, và thậm chí còn rõ rệt hơn, ở người

bị tăng huyết áp. Tỷ lệ nhạy cảm với natri tương tự nhau ở người da trắng và da đen. Có nhiều cơ chế giải thích sự nhạy cảm với natri đã được đưa ra, bao gồm:

- Thiếu hụt trong bài xuất natri ở thận do co thắt mạch thận, có lẽ, thứ phát do tăng acid uric máu.
- Tăng hoạt động trao đổi natri-hydro ở ống lượn gần.
- Cường hệ thần kinh giao cảm.
- Rối loạn chức năng tế bào nội mạc, liên quan đến giảm đáp ứng với nitric oxide.

Theo Morimoto và cộng sự (2001), cho dù sự nhạy cảm với natri xuất hiện theo cơ chế nào, nhưng càng nhạy cảm với natri, càng gây ra nhiều biến cố tim mạch và tử vong.

Cho dù cơ chế là gì, thì sự nhạy cảm với natri có thể di truyền. Những người cùng huyết thống có trị số huyết áp thay đổi giống nhau khi hạn chế natri. Hơn nữa, sự nhạy cảm với natri nhiều hơn đã được ghi nhận ở hai quần thể người có gen tương ứng 235T của angiotensinogen. Những người này có nồng độ angiotensinogen trong máu cao hơn.

PHẦN III

**CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ
TĂNG HUYẾT ÁP**

Chương 1

THĂM KHÁM BỆNH NHÂN TĂNG HUYẾT ÁP

- 54. Đo huyết áp tại phòng khám**
- 55. Đo huyết áp lưu động (holter huyết áp)**
- 56. Theo dõi huyết áp tại nhà**
- 57. Khai thác tiền sử và thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng**

54

Đo huyết áp tại phòng khám

Để xác định chẩn đoán và theo dõi quá trình điều trị tăng huyết áp trong thực hành lâm sàng, thì huyết áp cần phải được đo rất chính xác. Mặc dù kỹ năng là quan trọng nhất, nhưng đo huyết áp vẫn là một kỹ năng mắc nhiều sai số nhất. Huyết áp trong lòng mạch có thể được đo trực tiếp thông qua đặt catheter vào lòng mạch, nhưng phương pháp này ít được áp dụng trong thăm khám thông thường, chỉ áp dụng ở các đơn vị điều trị tích cực. Tiêu chuẩn vàng của đo huyết áp, là việc đo lường được thực hiện bởi các nhân viên y tế được đào tạo bài bản, với máy đo huyết áp thủy ngân. Máy đo huyết áp bao quấn và máy đo huyết áp tự động đã trở nên phổ biến trong cộng đồng những năm gần đây. Khi sử dụng thay thế cho máy đo huyết áp thủy ngân, thiết bị thay thế cần được định chuẩn thường xuyên. Dù sử dụng loại dụng cụ nào, cần biết rằng huyết áp là một thông số huyết động rất thay đổi, chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố. Do vậy, hoàn cảnh và quy trình đo huyết áp phải được chuẩn hóa.

Quy trình đo huyết áp:

- Bệnh nhân nên tránh ăn, hút thuốc lá, uống cà phê, luyện tập thể lực hay dùng đồ uống có cồn 1,5 giờ trước khi tiến hành đo huyết áp.
- Để bệnh nhân ngồi yên lặng, với hai bàn chân đặt trên sàn nhà và có tựa lưng, ít nhất 5 phút trong phòng yên tĩnh, mát mẻ trước khi bắt đầu đo huyết áp.

- Tư thế đo huyết áp thường quy là tư thế ngồi. Đối với người lớn tuổi và bệnh nhân đái tháo đường, khi khám lần đầu thì nên đo cả huyết áp tư thế đứng.
- Cởi bỏ quần áo chật, cánh tay để tựa trên bàn ở mức ngang tim, thả lỏng tay và không nói chuyện trong khi đo.
- Đo ít nhất hai lần cách nhau 1-2 phút, nếu trị số huyết áp của hai lần đo này quá khác biệt, thì tiếp tục đo thêm vài lần nữa.
- Dùng băng quấn tay đúng tiêu chuẩn.
- Băng quấn đặt ngang mức tim, dù bệnh nhân ở tư thế nào. Mép dưới băng quấn trên nếp lằn khuỷu 3 cm.
- Sau khi áp lực hơi trong băng quấn làm mất mạch quay, bơm hơi lên tiếp 30 mmHg nữa, sau đó hạ cột thủy ngân từ từ (2 mm/giây).
- Sử dụng âm thanh pha I và pha V của Korotkoff để xác định huyết áp.
- Đo huyết áp cả hai tay trong lần đo đầu tiên, để phát hiện sự khác biệt do bệnh mạch máu ngoại biên. Khi đó, giá trị bên cao hơn được sử dụng để theo dõi huyết áp.
- Trị số huyết áp được tính dựa trên số trung bình hai lần đo. Nếu giữa hai lần đo đầu tiên chênh lệch nhiều, > 5 mmHg, thì đo thêm nhiều lần nữa.
- Không bao giờ điều trị khi chỉ dựa vào kết quả một lần đo huyết áp.

Đo huyết áp ở tư thế đứng cần được thực hiện định kỳ, đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng. Đo huyết áp ở người rung nhĩ, có thể khó hơn bởi sự thay đổi liên tục của nhịp tim. Đây là một chú ý quan trọng khi sử dụng các thiết bị đo tự động, hoặc bán tự động. Trong những tình huống như vậy, nên đo lại nhiều lần.

Đo huyết áp lưu động (holter huyết áp)

Đo huyết áp lưu động, là một kỹ thuật hoàn toàn tự động, không xâm lấn, giúp ghi lại trị số huyết áp tại các thời điểm khác nhau, trong vòng 24 giờ. Một vài nghiên cứu tiền cứu, đã ghi nhận mức độ dự báo nguy cơ bệnh tật của đo huyết áp lưu động, thậm chí còn tốt hơn huyết áp đo ở phòng khám. Trị số huyết áp lưu động bình thường của người trưởng thành (không mang thai) là $< 135/85$ mmHg lúc hoạt động và $< 125/75$ mmHg khi ngủ. Ứng dụng phổ biến nhất của đo huyết áp lưu động, là để xác định mức huyết áp của bệnh nhân ở ngoài phòng khám. Từ đó, phát hiện hiện tượng tăng huyết áp áo choàng trắng, ở những bệnh nhân có chênh lệch giữa huyết áp khi đo ở nhà và ở phòng khám. Bên cạnh đó, các trị số huyết áp lưu động cũng có thể dự đoán các biến chứng liên quan. Huyết áp lúc ngủ thường thấp hơn rõ rệt so với huyết áp ban ngày. Những người có huyết áp về đêm giảm $< 10\%$ so với huyết áp ban ngày, có nguy cơ bị các biến chứng cao hơn so với những người có mức chênh lệch $> 10\%$. Các bằng chứng khác gợi ý rằng, huyết áp về đêm có thể là chỉ dẫn tốt nhất để dự báo các nguy cơ tim mạch. Đo huyết áp lưu động được ứng dụng cả trên những bệnh nhân có tăng huyết áp ác tính nhưng ít tổn thương cơ quan đích, có nghi ngờ biến chứng thần kinh tự động, những bệnh nhân kháng thuốc, có biểu hiện tụt huyết áp khi sử dụng thuốc hạ áp và có tăng huyết áp cơn. Đo huyết áp lưu động cũng phát hiện tăng huyết áp giả tạo, một tình trạng đối nghịch với tăng huyết áp áo choàng trắng, khi huyết áp đo ở phòng khám bình thường, nhưng huyết áp lưu động lại tăng. Mặc dù, tăng huyết áp giả tạo có liên quan đến sự gia tăng nguy cơ tim mạch, nhưng các chỉ dẫn về chẩn đoán loại tăng huyết áp này vẫn chưa chắc chắn tại thời điểm này.

56

Theo dõi huyết áp tại nhà

Theo dõi huyết áp tại nhà rất có lợi trong kiểm soát huyết áp và là tiêu chí để loại trừ hiệu ứng áo choàng trắng, khi xác định được trị số huyết áp tại phòng khám và ngoài phòng khám. Sử dụng các thiết bị tự đo huyết áp có kiểm định, tập huấn đo huyết áp một cách bài bản, là rất quan trọng và làm tăng giá trị của việc tự theo dõi huyết áp tại nhà. Trị số huyết áp bình thường tại nhà $< 135/85$ mmHg. Theo dõi huyết áp tại nhà cũng làm tăng khả năng kiểm soát huyết áp kháng trị và ít nhất, cũng là yếu tố tiên lượng nguy cơ tim mạch có giá trị, tương tự như giá trị huyết áp đo tại phòng khám.

Một số điểm lưu ý khi đo huyết áp tại nhà:

- Sử dụng các máy đo đã chuẩn hóa, không dùng các loại máy quấn ngang cổ tay. Khi đo, băng cuốn phải đặt ngang mức tim.
- Khuyến khích sử dụng các máy bán tự động và tự động, vì huyết áp kế thủy ngân sẽ làm cho bệnh nhân sử dụng khó khăn và có thể sai sót với động tác nghe, đặc biệt ở người lớn tuổi.
- Nhắc bệnh nhân phải ngồi nghỉ vài phút trước khi đo và cho họ biết rằng trị số huyết áp có thể khác nhau qua các lần đo, do sự thay đổi áp lực máu.

- Tránh đo quá nhiều lần hơn mức cần thiết, vì sẽ làm người bệnh bị căng thẳng. Nhưng cần đo vài lần, trước khi dùng thuốc và trong suốt quá trình điều trị.
- Lưu ý rằng, trị số huyết áp đo ở nhà thấp sẽ hơn so với ở phòng khám. Huyết áp đo ở nhà 135/85 mmHg, tương ứng với 140/90 mmHg ở phòng khám, hoặc bệnh viện.
- Hướng dẫn cho bệnh nhân về sự cần thiết phải ghi chép cẩn thận các thông số huyết áp tâm thu, tâm trương và tần số tim, để cung cấp đầy đủ và chính xác các giá trị đo được cho bác sĩ. Tránh tự mình thay đổi các chế độ điều trị.

57

Khai thác tiền sử và thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng

Có 3 mục tiêu chính cần đánh giá sơ bộ bệnh nhân tăng huyết áp:

1. Đánh giá tổn thương cơ quan đích liên quan tới tăng huyết áp, đặc biệt là những biến chứng ảnh hưởng đến việc lựa chọn điều trị.
2. Xác định các yếu tố nguy cơ tim mạch khác và các bệnh lý kèm theo.
3. Đánh giá nguyên nhân thứ phát có thể của tăng huyết áp.

Các mục tiêu này sẽ đạt được bằng việc khai thác bệnh sử, thăm khám lâm sàng kỹ lưỡng và làm các xét nghiệm cận lâm sàng đơn giản.

Tiền sử

Các vấn đề mấu chốt cần được tiếp cận trong tiền sử, bao gồm:

- Thời gian mắc, tuổi bắt đầu mắc và mức huyết áp trước đó.
- Các liệu pháp điều trị tăng huyết áp trước đó, tác dụng hạ áp và tác dụng phụ.
- Các triệu chứng gợi ý nguyên nhân thứ phát của tăng huyết áp.
- Các yếu tố về lối sống như: chế độ ăn nhiều chất béo, nhiều muối, uống rượu, hút thuốc, các hoạt động thể lực, tăng cân ở tuổi trưởng thành.

- Tiền sử rối loạn chức năng thần kinh, suy tim, bệnh mạch vành hoặc tổn thương mạch máu ngoại vi.
- Việc sử dụng các thuốc có ảnh hưởng tới huyết áp như thuốc tránh thai uống, cam thảo, carbenoxolone, thuốc nhỏ mũi, cocaine, amphetamines, steroids, thuốc chống viêm không steroids, erythropoietin và cyclosporine.
- Các yếu tố nguy cơ tim mạch khác.

Thăm khám

Bên cạnh việc đo huyết áp, cần thăm khám lâm sàng để tìm các dấu hiệu của tăng huyết áp thứ phát và bằng chứng của tổn thương cơ quan đích. Các đặc điểm gợi ý tăng huyết áp thứ phát: Hội chứng Cushing, xơ cứng bì hoặc biểu hiện ngoài da của u xơ thần kinh (gợi ý u tế bào ưa crom), sờ thấy thận to (thận đa nang), tiếng thổi động mạch thận (tăng huyết áp do hẹp động mạch thận), tiếng thổi ở trước tim (hẹp eo động mạch chủ hoặc bệnh động mạch chủ), mạch bẹn giảm hoặc mất (hẹp eo động mạch chủ hoặc bệnh động mạch chủ). Các dấu hiệu của tổn thương cơ quan đích: tiếng thổi động mạch cảnh; giảm vận động và cảm giác; bất thường ở đáy mắt; rối loạn nhịp tim; tiếng ngựa phi; ran ở phổi; phù khu trú; mất mạch, mạch yếu, mạch không đối xứng và đầu chi lạnh.

Các xét nghiệm cận lâm sàng

Các thăm dò bắt buộc trước khi tiến hành điều trị, bao gồm protein niệu và công thức máu; creatinin huyết thanh (đánh giá mức lọc cầu thận), điện giải đồ, đường huyết lúc đói, lipid máu lúc đói và điện tâm đồ. Nhìn chung, không cần làm thêm các xét nghiệm khác, trừ khi việc kiểm soát huyết áp gặp trở ngại, hoặc nghi ngờ tăng huyết áp thứ phát. Siêu âm tim có thể có giá trị trong đánh giá

chức năng tim ở bệnh nhân có các triệu chứng tim mạch. Tóm lại, các chỉ định cận lâm sàng sẽ được định hướng bởi các triệu chứng lâm sàng, ở từng bệnh nhân cụ thể, nhằm phát hiện hoặc loại trừ các nguyên nhân có thể của tăng huyết áp thứ phát.

Bảng 7. Đánh giá cận lâm sàng

Các test thường quy

1. Đường máu (tốt hơn nên làm lúc đói)
2. Cholesterol máu
3. HDL-C máu
4. Triglyceride máu lúc đói
5. Acide Uric máu
6. Creatinin máu
7. K^+ máu
8. Hb và Hct
9. Phân tích nước tiểu
10. Điện tim

Các test khuyến cáo

1. Siêu âm tim
2. Siêu âm động mạch cảnh (và động mạch đùi)
3. hsCRP
4. Albumin niệu vi thể (chủ yếu trong đái tháo đường)
5. Định lượng protein niệu (nếu test que nhúng dương tính)
6. Soi đáy mắt (trong tăng huyết áp nặng)

Các test mở rộng (trong lĩnh vực chuyên khoa)

1. Tăng huyết áp có biến chứng: test chức năng não, tim và thận
2. Tìm kiếm tăng huyết áp thứ phát: định lượng renin, aldosterone, corticosteroid, catecholamin, chụp động mạch, siêu âm thận.

Đánh giá nguy cơ

Tăng huyết áp, làm tăng nguy cơ mắc các bệnh tim mạch. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân có đồng thời các yếu tố nguy cơ khác, sẽ làm

tăng đáng kể nguy cơ bệnh tim mạch ở bất cứ mức huyết áp nền nào. Nhóm có nguy cơ cao nhất, bao gồm những người có nhiều yếu tố nguy cơ, người đái tháo đường hay đã có biến cố tim mạch. Do vậy, khi đánh giá, các yếu tố nguy cơ máu chót cần được quan tâm là, tuổi (nam > 55, nữ > 65), tiền sử gia đình về các bệnh tim mạch từ khi còn trẻ (nam < 55, nữ < 65), hút thuốc lá, rối loạn lipid máu, đái tháo đường, béo phì (BMI > 25), giảm mức lọc cầu thận (< 60 mL/phút), hoặc có microalbumin niệu. Các công cụ, như thang điểm nguy cơ 10 năm, phát triển từ nghiên cứu Framingham hoặc thang điểm SCORE, có thể được sử dụng để lượng giá nguy cơ bệnh tim mạch. Các yếu tố nguy cơ khác đã được đề xuất, nhưng vẫn còn phải xem xét.

Những bước chẩn đoán khởi đầu cho bệnh nhân tăng huyết áp

Bất kỳ bệnh nhân nào mới được chẩn đoán tăng huyết áp, nên làm xét nghiệm creatinin, Na, K, Ca và hematocrite máu, bilan lipid máu toàn bộ, điện tâm đồ 12 chuyển đạo và X-quang tim phổi. Bởi vì tăng huyết áp vô căn chiếm hơn 95% các trường hợp, nên quy trình chẩn đoán thường quy tốn kém và chi tiết để tìm nguyên nhân tăng huyết áp thứ phát không được khuyến cáo, trừ khi có những chỉ điểm về lâm sàng, hay cận lâm sàng gợi ý tăng huyết áp thứ phát.

Bước kế tiếp

Tiểu động mạch, là những mạch máu chịu phần lớn tác động có hại bởi tăng huyết áp kéo dài. Cho nên, bước kế tiếp phải làm là đánh giá những cơ quan đích của tăng huyết áp, liên quan đến tổn thương tiểu động mạch, kèm với thiếu máu cục bộ và sự thay đổi do thiếu máu cục bộ.

Thận: Có thể có những dấu hiệu từ vi đạm niệu, hoặc tăng nhẹ creatinin máu, cho đến bệnh thận giai đoạn cuối. Kích thước thận

được đánh giá bằng phương pháp chẩn đoán hình ảnh và có giá trị tiên lượng. Tăng huyết áp là nguyên nhân gây suy thận đứng thứ hai ở Hoa Kỳ, đặc biệt là người Mỹ gốc Phi.

Não: Hình ảnh đáy mắt là tấm gương phản chiếu tuần hoàn não. Các dấu hiệu từ xơ vữa nhỏ, đến phù gai thị và xuất huyết. Những tổn thương này tương ứng với tăng huyết áp ác tính. Khám thần kinh cẩn thận, có thể thấy các triệu chứng đột quỵ không được chẩn đoán trước đó và tiền sử có thể có những cơn thiếu máu não thoáng qua.

Tim: Hậu quả trực tiếp là phì đại thất trái với khối lượng thất trái tăng, chứng cứ đơn giản nhất là điện tâm đồ, siêu âm tim hoặc cộng hưởng từ tim. Phi đại thất trái liên quan mạnh với tăng nguy cơ đột tử và nhồi máu cơ tim, là nguyên nhân dẫn đến giảm sự giãn nở thất trái và tiếp theo là rối loạn chức năng tâm trương. Đánh giá kỹ bệnh động mạch vành bằng hỏi bệnh sử đầy đủ là hết sức cần thiết. Holter điện tâm đồ giúp đánh giá rối loạn nhịp tim liên quan đến phì đại thất trái. Bước cuối cùng trong diễn tiến tự nhiên của bệnh là giãn thất trái và suy bơm, với những dấu hiệu kinh điển của suy tim sung huyết.

Chương 2

CHẨN ĐOÁN TĂNG HUYẾT ÁP THỨ PHÁT

- 58. Phân loại tăng huyết áp thứ phát**
- 59. Hẹp động mạch thận**
- 60. Ngừng thở khi ngủ**
- 61. Tăng Aldosterone nguyên phát**
- 62. Hội chứng Cushing**
- 63. U tuyến thượng thận**

58

Phân loại tăng huyết áp thứ phát

Tăng huyết áp thứ phát là tình trạng tăng huyết áp do một nguyên nhân cụ thể, khác với tăng huyết áp nguyên phát không có nguyên nhân rõ ràng (thường gặp hơn). Những nguyên nhân thường gặp nhất gây tăng huyết áp thứ phát là hẹp động mạch thận, bệnh lý nhu mô thận, ngừng thở khi ngủ, cường aldosterone nguyên phát, hội chứng Cushing, u tuyến thượng thận. Bảng 8 tóm tắt các dấu hiệu lâm sàng gợi ý tăng huyết áp thứ phát.

Bảng 8. Các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng chẩn đoán tăng huyết áp thứ phát

Nguyên nhân	Dấu hiệu
Tăng huyết áp do bệnh mạch thận	- Xuất hiện trước 30 tuổi hoặc sau 55 tuổi (xấu hơn) - Tiếng thổi tâm trương hoặc tiếng thổi 1 bên động mạch thận - Creatinin tăng liên tục khi bắt đầu dùng ức chế men chuyển - Tổn thương võng mạc: xuất huyết, xuất tiết, phù gai thị - Phù phổi cấp "thoảng qua"
Bệnh nhu mô thận	- Xét nghiệm nước tiểu bất thường (protein niệu, máu) - Tăng creatinin máu - Siêu âm thận bất thường
Ngừng thở khi ngủ	- Béo phì; cơn thở nhanh về đêm, thở ngáy
Cường aldosterone nguyên phát	- Hạ kali máu không lý giải được, kiểm chuyển hóa
Hội chứng Cushing	- Béo trung tâm, viêm nang lông, sung huyết, gáy béo, vết rạn da, tăng đường máu
U tuyến thượng thận	- Cơn tăng huyết áp kịch phát, hồi hộp trống ngực, xanh xao, vã mồ hôi, đau đầu

59

Hẹp động mạch thận

Tăng huyết áp do hẹp động mạch thận chiếm 1-2% số ca tăng huyết áp trong cộng đồng, nhưng lại chiếm tới 10% những trường hợp tăng huyết áp kháng trị. Tỷ lệ tăng huyết áp do hẹp động mạch thận, còn cao hơn ở những người tăng huyết áp ác tính. Các triệu chứng lâm sàng gợi ý tăng huyết áp do hẹp động mạch thận là:

1. Khởi phát trước 30 tuổi (đặc biệt nếu không có tiền sử gia đình), mới xuất hiện sau 55 tuổi.
2. Nghe có tiếng thổi ở bụng, nhất là tiếng thổi chỉ ở một bên và kéo dài sang thì tâm trương.
3. Không đáp ứng với điều trị.
4. Hay gây phù phổi cấp.
5. Suy thận không rõ nguyên nhân.
6. Kèm theo có xơ vữa mạch máu, nhất là ở người nghiện thuốc lá nặng.
7. Suy thận cấp sau dùng thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin.

Ở người trẻ tuổi, đặc biệt phụ nữ từ 15-50 tuổi, hẹp động mạch thận thường do loạn sản xơ cơ. Trong khi hẹp động mạch thận ở người lớn tuổi, thường do xơ vữa mạch máu, với 35-50% số ca hẹp động mạch thận 2 bên. Bệnh nhân có thể bị xơ vữa động mạch vành, mạch cảnh, mạch chi dưới kèm theo tổn thương động mạch thận, và ít đáp ứng với điều trị thông thường.

Có nhiều thăm dò xâm nhập và không xâm nhập để sàng lọc bệnh nhân hẹp động mạch thận. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng, các thăm dò sàng lọc hoặc chụp mạch thận không có lợi cho những bệnh nhân không thể phẫu thuật, hoặc không thể nong động mạch thận. Ngược lại, nếu nghi ngờ bệnh nhân hẹp động mạch thận do loạn sản xơ cơ, nên chụp ngay động mạch thận. Siêu âm Doppler mạch thận là một thăm dò không chảy máu và an toàn, có thể áp dụng cho mọi lứa tuổi, kể cả ở bệnh nhân suy thận. Cần theo dõi định kỳ bằng siêu âm sau can thiệp tái tưới máu mạch thận. Tuy nhiên, độ nhạy và độ đặc hiệu phụ thuộc vào người làm siêu âm. Ở bệnh nhân béo phì hoặc đầy hơi, người làm siêu âm ít kinh nghiệm có thể kết luận sai. Chụp xạ hình tưới máu thận với thuốc ức chế men chuyển, bằng cách cho bệnh nhân uống captopril để làm giảm mức lọc cầu thận, sau đó sẽ chụp xạ hình thận với chất phóng xạ DPTA. Kỹ thuật này có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, có thể dùng để xác định các trường hợp hẹp khít động mạch thận. Tuy nhiên, nó ít cung cấp thông tin về giải phẫu mạch thận, và độ chính xác giảm đi ở những người bệnh suy thận.

Chụp cộng hưởng từ 3D với gadolinium, là kỹ thuật chẩn đoán có giá trị cao để xác định mức độ hẹp động mạch thận. Những phần mềm số hóa xóa nền hiện đại, cho phép chụp MRI đạt độ nhạy và độ đặc hiệu trên 90%. Nhược điểm lớn nhất là hiện tượng dương tính giả do hô hấp, hay do mạch xoắn vặn nhiều. MRI cũng không đánh giá được các trường hợp hẹp nhưng không tổn thương lỗ vào hoặc hẹp động mạch thận phụ. Chụp mạch thận chọn lọc qua da vẫn là tiêu chuẩn vàng. Nó không chỉ cho biết vị trí và mức độ hẹp, mà còn giúp thầy thuốc đưa ra chiến lược tái tưới máu phù hợp. Ứng dụng của chụp mạch thận bị hạn chế trong các trường hợp bệnh nhân suy thận, do phải dùng thuốc cản quang. Chụp cắt lớp vi tính xoắn ốc kết hợp với chụp mạch thận, cho độ nhạy và độ đặc

hiệu cao. Hoạt chất sử dụng là carbon dioxid hay gadolinum, hạn chế tối đa nguy cơ tổn thương thận do thuốc cản quang.

Vẫn còn nhiều tranh cãi về điều trị hẹp động mạch thận. Các thuốc điều trị tăng huyết áp hiện hành, có thể giúp kiểm soát tốt trị số huyết áp, ngay cả với bệnh nhân tăng huyết áp do hẹp mạch thận. Các biện pháp can thiệp bao gồm nong động mạch thận và đặt stent, hoặc phẫu thuật làm cầu nối động mạch thận. Mặc dù một số ca lâm sàng cho thấy, can thiệp mạch thận có thể cải thiện chức năng thận và dự phòng suy tim. Các thử nghiệm lâm sàng không chứng minh được hiệu quả thực sự của biện pháp này. Tuy nhiên, những thử nghiệm này đều có cỡ mẫu nhỏ, cũng như phương pháp nghiên cứu có thể dẫn tới kết luận sai lầm về hiệu quả điều trị. Hiện nay, với các tổn thương mạch thận do xơ vữa, đa số thầy thuốc chọn hướng nong mạch thận và đặt stent.

Với bệnh nhân tăng huyết áp do hẹp mạch thận, cần một đội ngũ chuyên khoa điều trị, gồm bác sĩ chuyên tăng huyết áp, bác sĩ can thiệp, phẫu thuật viên mạch máu để đánh giá tình trạng người bệnh. Câu hỏi lớn nhất là: liệu hiệu quả của can thiệp mạch thận đối với huyết áp và dự phòng suy thận, có cân bằng được với nguy cơ của thủ thuật hay không? Nhiều tác giả đã đề xuất các yếu tố nguy cơ, để lựa chọn người bệnh phù hợp với can thiệp mạch thận. Những đối tượng không nên can thiệp mạch thận bao gồm: protein niệu > 1g/24 giờ, tăng ure máu, mức lọc cầu thận < 40 mL/phút, tuổi > 65, có bệnh mạch vành kèm theo, chỉ số sức cản động mạch thận > 80 (cả 2 bên) khi đo trên siêu âm Doppler.

Các nguyên nhân gây hẹp động mạch thận

Khoảng 90% tổn thương động mạch thận là do xơ vữa động mạch. Xơ vữa động mạch, thường liên quan đến hẹp lỗ và 1 cm đầu đoạn gần động mạch thận chính.

Loạn sản cơ là nguyên nhân phổ biến thứ hai. Mặc dù theo kinh điển, loạn sản xơ cơ gây hẹp động mạch thận thường xảy ra ở phụ nữ trẻ tuổi. Tuy nhiên, có thể gặp ở cả hai giới và ở mọi lứa tuổi. Loạn sản sợi cơ, trước đây còn gọi là tăng sinh sợi cơ, là một nhóm bệnh mạch máu không do viêm và xơ vữa, có thể ảnh hưởng đến hầu hết các động mạch, nhưng thường gặp nhất là động mạch thận. Phân loại mô học chia làm ba nhóm: nội mạc, trung mạc và quanh trung mạc. Cả ba nhóm có thể xuất hiện trên cùng một bệnh nhân. Phân loại theo hình ảnh mạch máu bao gồm: Loại đa ổ, hẹp nhiều chỗ, tạo thành hình ảnh “chuỗi tràng hạt”, là loại cổ điển của tăng sản sợi cơ của lớp trung mạc. Loại đơn ổ, tăng sản sợi cơ của lớp nội mạc.

Nguyên nhân ít gặp hơn gây tăng huyết áp do bệnh động mạch thận bao gồm: phình động mạch thận, viêm động mạch Takayasu, thuyên tắc mảng xơ vữa, huyết khối thuyên tắc, hội chứng William, u xơ thần kinh, bóc tách động mạch thận tự phát, bất thường hay dò động tĩnh mạch, xơ hóa sau màng bụng, tiền sử xạ trị ổ bụng.

Chỉ định can thiệp động mạch thận qua da

Hầu hết những chỉ định của ACC/AHA về can thiệp nong động mạch thận qua da là chỉ định loại IIa, có nghĩa là thủ thuật này là hợp lý.

Chỉ định loại I:

- Hẹp động mạch thận gây rối loạn huyết động nặng, bao gồm suy tim sung huyết tái phát không giải thích được, hoặc phù phổi cấp đột ngột không giải thích được.

Chỉ định loại IIa:

- Hẹp động mạch thận gây rối loạn huyết động nặng, bao gồm tăng huyết áp tiến triển, tăng huyết áp kháng trị, tăng huyết

áp ác tính, tăng huyết áp với thận teo nhỏ một bên không giải thích được.

- Hẹp động mạch thận gây rối loạn huyết động nặng và cơn đau thắt ngực không ổn định.
- Hẹp động mạch thận và bệnh thận mạn tiến triển, bao gồm hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận một bên trên bệnh nhân có một thận duy nhất còn chức năng.

Những yếu tố dự đoán đáp ứng với can thiệp nong động mạch thận qua da

Rất khó dự đoán, đặt stent động mạch thận có lợi ở những bệnh nhân nào? Những đặc điểm lâm sàng liên quan với kết quả can thiệp kém hoặc nguy cơ biến chứng cao bao gồm kích thước thận nhỏ (< 8 cm), suy giảm chức năng thận (creatinin huyết thanh $> 3-4$ mg/dl), bệnh nội khoa đi kèm (đái tháo đường, amyloidosis), tăng huyết áp kéo dài, chỉ số trở kháng thận cao trên siêu âm Duplex, và xơ vữa động mạch chủ lan tỏa. Một vài nghiên cứu cho rằng, can thiệp ở bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên có thể giảm huyết áp và ổn định chức năng thận tốt hơn, nhưng nguy cơ biến chứng nặng cũng có thể cao hơn. Một báo cáo gần đây cho thấy, bệnh nhân có BNP (brain natriuretic peptide) cao đáp ứng giảm huyết áp tốt hơn với nong động mạch thận qua da. Trong bệnh thận do thiếu máu, yếu tố tiên lượng đáp ứng với nong động mạch thận qua da quan trọng nhất là mức độ suy giảm chức năng thận trước can thiệp, dựa vào creatinin huyết thanh. Với can thiệp đặt stent động mạch thận, những bệnh nhân suy giảm chức năng thận nhanh phục hồi tốt hơn, so với những người có tổn thương thận mạn tính từ trước đó.

60

Ngừng thở khi ngủ

Hội chứng ngừng thở khi ngủ, là một bệnh lý thường gặp, do đường dẫn khí hạ hầu bị hẹp lại trong lúc ngủ, khiến người bệnh hay bị thức dậy bất chợt. Tỷ lệ mắc bệnh là 4% nam giới trung niên và 2% nữ giới trung niên. 50% bệnh nhân tăng huyết áp, có thể có hội chứng ngừng thở khi ngủ. Triệu chứng thường gặp là ngáy to, có lúc ngừng thở, và ngủ ngày nhiều. Cần phải tiến hành thăm dò giấc ngủ, để khẳng định chẩn đoán cũng như đưa ra hướng can thiệp phù hợp. Người ta đã xây dựng nhiều bộ câu hỏi, giúp sàng lọc hội chứng ngừng thở khi ngủ. Mặc dù các chuyên gia đều cho rằng, thông khí áp lực dương liên tục có thể hạ trị số huyết áp về đêm, nhưng hiệu quả hạ áp ban ngày còn chưa rõ ràng. Biện pháp điều trị bao gồm, nong vùng hầu họng hoặc phẫu thuật. Hội chứng ngừng thở khi ngủ, sẽ làm tăng nồng độ aldosterone, do đó có thể dùng thuốc kháng aldosterone để điều trị bệnh nhân tăng huyết áp do hội chứng ngừng thở khi ngủ.

Tăng Aldosterone nguyên phát

Cần tiến hành sàng lọc cường aldosterone nguyên phát ở những bệnh nhân tăng huyết áp: kèm theo hạ kali máu ($K^+ < 3,5 \text{ mmol/L}$), kèm theo hạ kali do thuốc lợi tiểu ($K^+ < 3,0 \text{ mmol/L}$), không đáp ứng với 3 thuốc hạ áp và tăng huyết áp tình cờ phát hiện được khối u tuyến thượng thận. Các xét nghiệm sàng lọc bao gồm: định lượng aldosterone máu và hoạt tính renin huyết thanh. Trước khi làm xét nghiệm vẫn có thể dùng các thuốc hạ áp, ngoại trừ thuốc kháng aldosterone. Xét nghiệm dương tính khi tỷ lệ aldosterone/renin $> 550 \text{ pmol/L/ng/mL/h}$. Chẩn đoán xác định khi có tăng tiết aldosterone sau uống hoặc truyền nước muối sinh lý.

Các nguyên nhân của cường aldosterone nguyên phát bao gồm u thượng thận hoặc quá sản thượng thận 2 bên. Chẩn đoán phân biệt dựa vào chụp cắt lớp vi tính hoặc chụp MRI tuyến thượng thận, mặc dù có thể cần lấy máu tĩnh mạch tuyến thượng thận. Khi đã có chẩn đoán xác định, biện pháp điều trị là phẫu thuật cắt bỏ tuyến thượng thận, thường là qua nội soi. Trước phẫu thuật, người bệnh cần được điều trị nội khoa 8-10 tuần để ổn định chức năng chuyển hóa cũng như trị số huyết áp. Cần cân nhắc sử dụng thuốc kháng aldosterone (spironolactone hay eplerenone) cho bệnh nhân quá sản thượng thận, u thượng thận 2 bên, hoặc có nguy cơ cao khi phẫu thuật. Bệnh nhân không dung nạp spironolactone, có thể dùng amiloride thay thế.

62

Hội chứng Cushing

Hội chứng Cushing là hậu quả của tăng glucocorticoid trong máu tuần hoàn. Hội chứng Cushing nội sinh phổ biến hơn ở nữ giới, với 80-85% trường hợp là do các nguyên nhân phụ thuộc corticotropin. Trong đó, 80% là do u tuyến yên (bệnh Cushing), còn 20% còn lại là do tăng tiết corticotropin ngoại biên (hội chứng Cushing). Tăng tiết cortisol sẽ dẫn đến tăng huyết áp, do tăng giữ muối và giảm dung nạp glucose. Biểu hiện lâm sàng là: mặt béo và tròn, suy sinh dục, kinh nguyệt không đều, rậm lông, trầm cảm, giảm cảm xúc, da mỏng, yếu gốc chi. Định lượng cortisol tự do trong nước tiểu 24 giờ (> 90 mg/24 giờ, độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 98%), cho phép sàng lọc hội chứng Cushing. Test ức chế dexamethasone với liều duy nhất 1 mg trong đêm, cũng có độ nhạy tương tự, nhưng độ đặc hiệu thấp hơn. Điều trị bằng thuốc hoặc phẫu thuật cắt bỏ khối u. Thuốc điều trị bao gồm metyrapone, ketoconazole, mitotane, nhờ cơ chế ức chế tổng hợp cortisol, hoặc giảm tiết cortisol từ tuyến thượng thận.

63

U tủy thượng thận

Cần nghi tới u tủy thượng thận ở bệnh nhân tăng huyết áp kịch phát, hoặc tăng huyết áp ác tính kéo dài không đáp ứng với điều trị nội khoa. Các triệu chứng gợi ý bệnh bao gồm: đau đầu, đánh trống ngực, vã mồ hôi, lo lắng, xanh nhợt ở bệnh nhân có tăng huyết áp. Trị số huyết áp tăng lên sau điều trị bằng thuốc chẹn beta giao cảm, thuốc ức chế monoamine oxy hóa, hoặc áp lực ổ bụng thay đổi đều có thể là dấu hiệu của bệnh. Mặc dù, bệnh cũng có thể gặp trong một số trường hợp hiếm như tăng huyết áp có quá sản đa tuyến nội tiết (MEN-2A/2B), u xơ thần kinh von Recklinghausen, hoặc bệnh von Hippel-Lindau. Định lượng metanephrine nước tiểu 24 giờ (ngưỡng chẩn đoán $> 3,7$ nmol/24 giờ), có độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Tuy nhiên, việc lấy nước tiểu 24 giờ gây phiền phức cho người bệnh và khó có thể thực hiện trọn vẹn. Định lượng metanephrine máu (metanephrine $> 0,66$ nmol/L hoặc normetanephrine $> 0,30$ nmol/L), là thăm dò đơn giản hơn, cho phép sàng lọc bệnh nhân u tủy thượng thận, nhất là khi người bệnh có triệu chứng hoặc trị số huyết áp cao. Do độ đặc hiệu của xét nghiệm này không cao (85%), cần đánh giá tỷ lệ metanephrine/creatinin trong nước tiểu 24 giờ (ngưỡng chẩn đoán là $> 0,354$ với độ đặc hiệu 98%), trước khi tiến hành định khu giải phẫu của khối u.

Kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh, bao gồm chụp cắt lớp vi tính và chụp xạ hình với meta-iodobenzylguanidine (MIBG). Chụp xạ hình với MIBG, rất có ý nghĩa khi nghi ngờ khối u lạc chỗ

(ngoài bụng). Thuốc chẹn alpha giao cảm (prazosin, doxazosin, phenoxybenzamine), là thuốc đầu tay điều trị cho bệnh nhân u tủy thượng thận. Phẫu thuật cắt bỏ khối u, trong trường hợp u tủy thượng thận lành tính. Cần lưu ý, không dùng thuốc chẹn beta giao cảm đơn độc, bởi hoạt tính alpha không bị ức chế sẽ làm nặng thêm tình trạng co mạch, dẫn đến tăng huyết áp nhiều hơn. Tốt nhất là chỉ dùng thuốc chẹn beta giao cảm sau khi đã phẫu thuật, trừ khi có rối loạn nhịp và đã điều trị tối ưu bằng thuốc chẹn alpha giao cảm.

Chăm sóc trong và sau phẫu thuật bao gồm, bù đủ dịch để đảm bảo thể tích tuần hoàn, tránh sốc thể tích sau khi cắt bỏ khối u. Ngoài ra, cần dùng phentolamine để kiểm soát huyết áp. Với những bệnh nhân không thể phẫu thuật, hoặc u tủy thượng thận ác tính đã di căn, kiểm soát huyết áp bằng thuốc chẹn alpha giao cảm, có thể phối hợp với chẹn beta giao cảm và/hoặc metyrosine để ức chế enzyme tyrosine hydroxylase.

Ca lâm sàng: Một bệnh nhân nam 32 tuổi than phiền có những cơn nhức đầu, đánh trống ngực, và đổ mồ hôi nhiều. Suốt một năm qua, bệnh nhân nhập viện 3 lần vì cơn tăng huyết áp. Bệnh nhân không nhớ con số huyết áp, nhưng cảm thấy choáng váng trong lúc cổ đứng lên. Tại phòng cấp cứu, huyết áp luôn $< 120/80$ mmHg. Thỉnh thoảng bệnh nhân có sốt nhẹ và sụt vài kilogram. Có lúc huyết áp $160/110$ mmHg và nhịp tim 115 lần/phút. Xét nghiệm máu thấy, đường máu tăng nhẹ và bạch cầu $18.000/\text{ml}$, công thức bạch cầu bình thường.

Đây là trường hợp điển hình của u tủy thượng thận. Những chi tiết trong tiền sử bệnh nhân không có giá trị chẩn đoán: nhiều bệnh nhân u tủy thượng thận có mức huyết áp nền bình thường, chỉ thỉnh thoảng huyết áp tăng cao. Tụt huyết áp tư thế là một bệnh cảnh điển hình. Catecholamin máu cao giải thích dấu hiệu đổ mồ hôi, đánh

trống ngực, sốt nhẹ, đường huyết tăng và bạch cầu tăng. Sờ nhẹ bụng lúc thăm khám, thỉnh thoảng có thể khởi phát cơn tăng huyết áp. Bởi biểu hiện của bệnh về phương diện chung và chuyển hóa, rất giống với nhiều bệnh khác như viêm mạch máu, đái tháo đường... do vậy cần làm các thăm dò chuyên sâu để chẩn đoán.

Một số bệnh nhân có biểu hiện tăng huyết áp hằng định hơn là kịch phát. Quy luật số 10 có thể được áp dụng: 10% mang tính gia đình, 10% có u ở hai bên, 10% do u thượng thận ác tính, 10% tái phát, 10% ở ngoài thượng thận, 10% xảy ra ở trẻ em, 10% liên quan đến hội chứng đa tăng sản nội tiết (MEN) và 10% biểu hiện đột quy như là triệu chứng đầu tiên.

Chẩn đoán u tủy thượng thận luôn được đặt ra, bởi đây là bệnh nặng có nhiều biến chứng đe dọa tính mạng người bệnh, nhưng có thể chữa khỏi hoàn toàn.

Chương 3

ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP NGUYÊN PHÁT

64. Tổng quan về điều trị tăng huyết áp
65. Bằng chứng về lợi ích của điều trị tăng huyết áp bằng thuốc
66. Các yếu tố ảnh hưởng tiên lượng
67. Khi nào nên bắt đầu điều trị thuốc?
68. Mục tiêu điều trị tăng huyết áp
69. Vai trò của thay đổi lối sống
70. Điều trị tăng huyết áp bằng thuốc
71. Cắt dây thần kinh thận bằng năng lượng có tần số radio qua ống thông
72. Nguy cơ mắc đái tháo đường do thuốc hạ áp
73. Nguy cơ ung thư do thuốc hạ áp

Tổng quan về điều trị tăng huyết áp

Các thử nghiệm lâm sàng đều cho thấy, điều trị tăng huyết áp làm giảm biến cố tim mạch. Tuy nhiên, trên thực tế, vai trò của thuốc hạ áp đối với dự phòng đột quỵ và tử vong do bệnh mạch vành trong quần thể lại không cao. Các số liệu từ năm 1981 đến năm 2000 ở Anh cho thấy, tỷ lệ tử vong do mạch vành giảm đi 62% ở nam và 45% ở nữ giới. Trong đó, vai trò của thuốc hạ áp chỉ đóng góp 3%, còn việc giảm trị số huyết áp trong quần thể thì chỉ đóng góp 9,5% vào thành tựu ngoạn mục này.

Có nhiều lý do dẫn đến hạn chế này:

- Chỉ một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân tăng huyết áp được điều trị đủ liều.
- Thiếu quan tâm đến các yếu tố nguy cơ đi kèm, do đó người được điều trị tăng huyết áp vẫn còn nhiều nguy cơ bệnh tật khác.
- Mức huyết áp để bắt đầu điều trị và huyết áp mục tiêu quá cao, trong khi thực tế là các nguy cơ tăng lên khi mức huyết áp trên 115/75mmHg.

Những vấn đề này sẽ được bàn luận ở phần còn lại của chương. Nhưng đầu tiên chúng ta sẽ xem xét đến một khía cạnh rất đáng lưu ý của việc điều trị tăng huyết áp, đó là vấn đề chi phí - hiệu quả.

Chi phí-hiệu quả của điều trị tăng huyết áp

Điều trị tăng huyết áp, nằm trong số biện pháp điều trị có chi phí-hiệu quả nhất hiện nay, để ngăn ngừa nguy cơ tử vong có thể tránh được. Sử dụng rất nhiều mô hình toán học và phân tích, các nghiên cứu gần đây đều cho thấy, việc điều trị tăng huyết áp tăng thêm số năm sống hiệu chỉnh theo chất lượng (QALY), với một chi phí thấp hơn hẳn so với điều trị rối loạn lipid máu hay đái tháo đường. Marshall (2003) ước tính, ngay cả điều trị rất tích cực tăng huyết áp với lợi tiểu, chẹn beta, và ức chế men chuyển vẫn rẻ hơn đến 1/3 so với điều trị tăng lipid máu bằng statin. Murray và cộng sự (2003) ước tính, ngoài việc điều trị tổng thể bằng chế độ ăn giảm muối, điều trị tăng huyết áp có chi phí-hiệu quả, và có thể cho thêm đến 63 triệu QALY mỗi năm trên toàn thế giới.

Ví dụ điển hình của chi phí-hiệu quả, ở rất nhiều phương pháp điều trị được cung cấp bởi CDC Diabetes Cost-Effective (2002), theo đó ước tính chi phí của 1 QALY của một bệnh nhân đái tháo đường type 2: *41.384 cho kiểm soát tích cực đường huyết, *51.889 để giảm cholesterol máu và *1.959 cho kiểm soát tích cực tăng huyết áp. Việc giảm chi phí, cũng đồng thời giảm số tiền phải chi tiêu cho việc chăm sóc các biến chứng có thể xảy ra, khi kiểm soát tích cực tăng huyết áp.

Những ước tính về mặt chi phí- hiệu quả này, thường giả định việc sử dụng phương pháp điều trị ít tốn kém nhất. Theo JNC-7, thuốc đầu tay ở hầu hết bệnh nhân là thuốc lợi tiểu liều thấp và phối hợp thêm các thuốc khác khi cần thiết, cho những chỉ định khác nhau. Fisher và Avon (2004), dự tính điều trị tăng huyết áp có thể tiết kiệm 1,2 tỷ USD chỉ riêng ở Hoa Kỳ.

Hiển nhiên là các thuốc gốc rẻ tiền, có thể tiết kiệm cho hệ thống y tế. Tuy nhiên, dường như cả bệnh nhân và thầy thuốc lâm

sàng đều ưa thích các biệt dược được quảng cáo rầm rộ trên truyền hình và tờ rơi. Hệ quả là, chi phí điều trị sẽ tăng lên đáng kể.

Việc sử dụng một viên thuốc kết hợp (polypill) có chứa statin, ba thuốc hạ áp, aspirin và acid folic cho tất cả những người trên 55 tuổi và những bệnh nhân có bệnh tim thực thể (Wald và Law, 2003), có lẽ là không thể. Tuy nhiên, nhu cầu về những biện pháp dự phòng rẻ và hiệu quả ngày càng tăng, có thể đưa chiến lược điều trị nói trên trở thành hiện thực (Jackson và cộng sự, 2005) trong tương lai gần.

Những trở ngại trong việc điều trị tăng huyết áp

Các vấn đề chi phí-hiệu quả, nghe có vẻ xa xôi và ít liên quan đến bác sĩ điều trị. Tuy nhiên, có ba lý do để mọi người vẫn phải quan tâm đến những vấn đề như vậy. Thứ nhất, ngày càng nhiều người tin là điều trị càng nhiều thì càng tốt. Việc này có thể dẫn tới nhiều hậu quả ngoài dự tính. Đặc biệt, là khi đối tượng điều trị có độ tuổi cao hơn và thể trạng béo hơn trước đây (Fisher và Welch, 1999). Thứ hai, những hạn chế về tài chính đang ảnh hưởng tới mọi lĩnh vực chăm sóc y tế, vì vậy quyết định điều trị tăng huyết áp cần phải dựa trên chi phí- hiệu quả. Thứ ba, sự bất bình đẳng trong chăm sóc y tế trên khắp thế giới ngày càng tăng. Do đó, chăm sóc y tế ít tốn kém nhưng hiệu quả, là cần thiết để khắc phục những bất bình đẳng này (Gwatkin và cộng sự, 2004).

Ở Hoa Kỳ, chi phí y tế gần đạt mốc 2,2 nghìn tỷ USD, và có thể chiếm tới 25% tổng sản phẩm quốc nội (GDP) vào năm 2030 (Blumenthal, 2001). Đặc biệt, khi số người trên 65 tuổi tăng ngày càng nhanh. Có một khoảng cách lớn giữa nguyện vọng điều trị và khả năng chi trả, mà điều trị tăng huyết áp là một ví dụ rõ ràng về vấn đề này, trong thực hành lâm sàng. Dần dần, sẽ xuất hiện xung đột, giữa một bên là số lượng bệnh nhân tăng huyết áp cần điều trị

tăng lên và một bên là nhu cầu xã hội đòi hỏi hạn chế chi phí dành cho chăm sóc sức khỏe. Nó chắc chắn sẽ dẫn tới các vấn đề chính trị và xã hội.

Nguy cơ biến cố tim mạch biến thiên liên tục, tương ứng với trị số huyết áp. Vì vậy, lợi ích của việc đảo ngược nguy cơ đó, cũng sẽ biến thiên một cách liên tục. Mức huyết áp nền, để đưa ra quyết định bắt đầu điều trị càng thấp, lợi ích mà người bệnh nhận được càng nhỏ, trong khi số lượng bệnh nhân cần điều trị sẽ tăng lên. Có mối tương quan nghịch biến, giữa lợi ích của mỗi cá nhân và tổng chi phí của hệ thống y tế. Chi phí cho việc điều trị bệnh nhân nguy cơ thấp, còn chưa được đánh giá rõ ràng. Quyết định cuối cùng liên quan đến điều trị, cần dựa trên những nguồn lực sẵn có, dù đến từ chính phủ hay từ các tổ chức cá nhân.

Cần xem xét việc điều trị một bệnh nhân tăng huyết áp trong một thế giới thực, nơi mà hệ thống y tế còn tồn tại rất nhiều hạn chế. Loại bỏ khía cạnh xã hội, có thể dẫn đến những sai lầm và khiến việc kiểm soát tăng huyết áp trở nên khó khăn hơn. Chi phí để điều trị cho cả quần thể có thể cao, nhưng chi phí của việc không điều trị tăng huyết áp, gồm cả viện phí lẫn phúc lợi xã hội, cũng cao. Tổng viện phí và các phúc lợi xã hội, cho việc điều trị đột quỵ tại Anh gấp bốn lần chi phí kiểm soát tăng huyết áp. Xã hội sẽ nhận lại toàn bộ những gì đã bỏ ra để điều trị tăng huyết áp cho người lớn tuổi, dưới dạng giảm chi phí gián tiếp của hệ thống y tế.

Những trở ngại có thể được loại bỏ khá dễ dàng, bởi điều trị tăng huyết áp đã cho thấy lợi ích rõ rệt, với chi phí thấp hơn hầu hết các điều trị khác. Khi nhu cầu về y học thực chứng ngày càng tăng, điều trị tăng huyết áp có thể là một ví dụ căn bản, với các bằng chứng mang tính quyết định cho chi phí-hiệu quả. Câu hỏi được đặt ra là, khi nào nên bắt đầu điều trị thuốc?

65

Bằng chứng về lợi ích của điều trị tăng huyết áp bằng thuốc

Lợi ích của điều trị tăng huyết áp bằng thuốc, đã được chứng minh qua các số liệu dịch tễ, cũng như từ kết quả các thử nghiệm lâm sàng lớn.

Bằng chứng dịch tễ học

Các bằng chứng dịch tễ học, đều đưa đến một kết luận rõ ràng: nguy cơ mắc và tử vong do bệnh tim mạch tăng lên tương ứng với sự gia tăng trị số huyết áp (Prospective Studies Collaboration, 2002).

Ngăn ngừa tiến triển của tăng huyết áp

Các nghiên cứu theo dõi dọc 15 đến 17 năm của Miall và Chinn (1973), trong 24 năm của Oberman và cộng sự (1967) cho thấy, bản thân tăng huyết áp, càng làm trị số huyết áp tăng hơn nữa. Trong cả hai nghiên cứu, huyết áp càng cao, thì tỷ lệ thay đổi trị số huyết áp càng lớn. Như vậy, có thể dự phòng sự tiến triển của bệnh, bằng cách giữ trị số huyết áp luôn ở mức thấp. Kết luận này, cũng được củng cố bởi kết quả của các thử nghiệm lớn có nhóm chứng. Trong khi 10 đến 17% bệnh nhân tăng huyết áp không điều trị (dùng giả dược) có huyết áp tâm trương trên 110 mmHg, thì chỉ một số ít bệnh nhân đang điều trị thuốc có huyết áp tâm trương cao như vậy.

Bảng chứng từ các nghiên cứu trên người

Tổn thương mạch máu và trị số huyết áp, có mối tương quan chặt chẽ trong ba bệnh cảnh sau: (1) hẹp động mạch thận một bên; (2) hẹp eo động mạch chủ; (3) tăng áp lực động mạch phổi. Các nghiên cứu về ba bệnh cảnh này cho thấy, tác nhân gây tổn thương là áp lực của dòng máu đi qua giường mao mạch, chứ không phải là những hậu quả thứ phát do tăng huyết áp hệ thống. Những mô có áp lực tưới máu thấp được bảo vệ, trong khi mô có áp lực tưới máu cao sẽ bị tổn thương.

1. Trong trường hợp hẹp động mạch thận một bên, áp lực tưới máu thận bên tổn thương thấp hơn bên thận lành. Tình trạng xơ vữa tiểu động mạch cầu thận sẽ tiến triển nặng hơn ở bên lành. Đôi khi xơ vữa mạch cầu thận nặng tới mức, chỉ có thể giảm trị số huyết áp bằng cách cắt bỏ thận lành, đồng thời phục hồi động mạch thận bị hẹp.
2. Trong trường hợp hẹp eo động mạch chủ, mạch máu ở phía trên chỗ hẹp, nơi có áp lực cao, sẽ bị xơ vữa nhiều hơn mạch máu phía dưới chỗ hẹp, nơi áp lực dòng máu thấp.
3. Áp lực động mạch phổi thấp sẽ bảo vệ mạch máu. Khi bệnh nhân có tăng áp lực phổi thứ phát, do hẹp van hai lá hoặc do bệnh tim bẩm sinh, mạch máu phổi sẽ bị xơ hoá và các tiểu động mạch sẽ bị hoại tử .

Bảng chứng từ các nghiên cứu trên động vật

Huyết áp cao, thúc đẩy và làm nặng thêm tình trạng xơ vữa mạch máu ở người. Tương tự như vậy, động vật huyết áp cao cũng bị xơ vữa mạch máu nhiều hơn động vật có huyết áp bình thường, dù hàm lượng cholesterol trong thức ăn là như nhau (Chobanian, 1990). Ở động vật, có thể ngăn ngừa các tổn thương do tăng huyết áp, gồm cả xơ vữa mạch máu, nhờ điều trị thuốc hạ áp.

Bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng điều trị tăng huyết áp bằng thuốc

Bằng chứng về những lợi ích thu được từ việc giảm huyết áp, là quan trọng nhất. Năm thập kỷ qua, kể từ khi thuốc hạ áp đường uống ra đời, người ta đã nhận thấy vai trò bảo vệ của việc giảm trị số huyết áp bằng thuốc, ngay cả với người lớn tuổi. Các phân tích gộp (meta-analysis) (Blood Pressure Trialist, 2003; Psaty và cs., 2003; Staessen và cs., 2003), đều tái khẳng định kết luận đầu tiên của Staessen (2001): “Khác biệt về trị số huyết áp, sẽ đem lại sự khác biệt về hiệu quả lâm sàng. Mọi nhóm thuốc hạ áp đều có hiệu quả, cũng như tính an toàn dài hạn. Cần hạ huyết áp xuống mức thấp nhất có thể, để giảm thiểu biến chứng tim mạch của tăng huyết áp”.

Như sẽ đề cập ở phần sau, có nhiều nhóm bệnh nhân tăng huyết áp khác nhau, đáp ứng không giống nhau với các thuốc điều trị. Tuy nhiên, thông điệp chung rất rõ ràng: hạ huyết áp càng thấp, hiệu quả bảo vệ càng cao.

Thử nghiệm về tăng huyết áp ác tính

Lợi ích của điều trị thuốc trong tăng huyết áp ác tính, có thể được chứng minh dễ dàng khi theo dõi và đánh giá quá trình bệnh nặng lên và tử vong, ở những bệnh nhân không được điều trị. Quá trình này có thể dự đoán được, diễn biến tương đối nhanh và hầu như giống nhau giữa các bệnh nhân. Từ năm 1958, nhiều thử nghiệm đã cho thấy hiệu quả rõ rệt của điều trị nội khoa, trong việc làm giảm tỷ lệ tử vong của bệnh nhân bị tăng huyết áp ác tính.

Các thử nghiệm về tăng huyết áp ở mức ít nghiêm trọng hơn

So với tăng huyết áp ác tính, chúng ta mất thêm rất nhiều thời gian, để chứng minh vai trò của thuốc hạ áp đối với tăng huyết áp nguyên phát không ác tính. Tuy nhiên, trong những năm cuối của thập kỷ 50 và những năm đầu của thập kỷ 60, một số báo cáo bắt đầu cho thấy lợi ích của điều trị tăng huyết áp không ác tính.

Nghiên cứu so sánh nhỏ đầu tiên, được tiến hành bởi Hamilton và cộng sự (1964), chứng minh tỷ lệ biến chứng giảm đáng kể trong khoảng thời gian từ hai năm đến sáu năm ở 26 bệnh nhân được điều trị hiệu quả, so với 31 bệnh nhân không điều trị.

Nghiên cứu quản lý hợp tác những cựu chiến binh (Veterans Administration Cooperative Study - VASC)

Bằng chứng rõ ràng đầu tiên về hiệu quả bảo vệ của thuốc hạ áp đối với tăng huyết áp không ác tính có từ nghiên cứu VASC (1963). Hiệu quả điều trị 73 nam giới có huyết áp tâm trương từ 115 đến 129 mmHg được dùng reserpine, hydrochlorothiazide và hydralazine, so với 70 nam giới được dùng giả dược, trở nên rõ ràng sau chưa đến 1,5 năm, với số tử vong giảm từ 4 xuống 0 và các biến chứng nặng giảm từ 23 xuống 2.

Cùng với những nam giới có huyết áp tâm trương từ 115 đến 129 mmHg, 380 bệnh nhân khác có huyết áp tâm trương từ 90 đến 114 cũng được phân bố ngẫu nhiên vào nhóm dùng giả dược hoặc điều trị thuốc. Nghiên cứu này cần thời gian dài hơn, là 5,5 năm (trung bình 3,3 năm), để chứng minh lợi ích rõ ràng của việc điều trị. 19 bệnh nhân trong nhóm giả dược tử vong do các biến chứng của tăng huyết áp, trong khi nhóm điều trị thuốc chỉ có 8 người. Những trường hợp bệnh nặng, cũng nhiều hơn ở nhóm giả dược. Nhìn chung, tỷ lệ các biến chứng nặng là 29% ở nhóm giả dược, so với 12% ở nhóm điều trị thuốc.

Các thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng ngẫu nhiên khác

Các kết quả đầy hứa hẹn từ VASC đã khởi đầu cho những thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng ngẫu nhiên tiếp theo về tăng huyết áp. Các thử nghiệm này cần thiết, để đánh giá một cách đáng tin cậy những hiệu quả khiêm tốn về điều trị, ở những bệnh nhân tăng huyết áp nhẹ đến vừa, qua một thời gian quan sát tương đối ngắn. May mắn là nhiều nghiên cứu hiện nay đã hoàn tất, và nhiều phân tích gộp đã hoàn thành dựa trên các số liệu lấy từ các thử

nghiệm lâm sàng có nhóm chứng ngẫu nhiên được thực hiện trong vòng 40 năm qua. Các thử nghiệm hoàn tất trước năm 1995, chủ yếu về thuốc lợi tiểu và thuốc chẹn beta. Những nghiên cứu từ năm 1995, chủ yếu về thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn kênh canxi và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II.

Các thử nghiệm trước năm 1995

Trong các thử nghiệm lâm sàng đầu tiên, thuốc được dùng là chẹn beta hoặc thuốc lợi tiểu. Những thử nghiệm thực hiện trước năm 1985, hầu hết sử dụng thuốc lợi tiểu liều cao. Cần chú ý là các nghiên cứu trước “Chương trình tăng huyết áp tâm thu trên người lớn tuổi” (SHEP-P) năm 1989, đều lấy tiêu chuẩn chọn bệnh nhân dựa theo trị số huyết áp tâm trương. Điều này cho thấy, trước đây người ta coi huyết áp tâm trương, là yếu tố nguy cơ có vai trò quan trọng hơn huyết áp tâm thu.

Các thử nghiệm công bố trước năm 1985, chủ yếu thực hiện trên những bệnh nhân trẻ hơn. Còn những thử nghiệm trong những năm 90, chủ yếu chọn bệnh nhân tăng huyết áp lớn tuổi, có tăng cả huyết áp tâm thu lẫn huyết áp tâm trương, hoặc tăng huyết áp tâm thu đơn độc (ISH). Những bệnh nhân tăng huyết áp tâm thu đơn độc, sẽ được nghiên cứu riêng.

Trong phân tích gộp của mình, Psaty và cộng sự (1997) chia ra 9 thử nghiệm dùng thuốc lợi tiểu liều cao (tương đương từ 50 mg hydrochlorothiazide trở lên), 4 thử nghiệm với liều thấp hơn (tương đương 12,5-25 mg hydrochlorothiazide) và 4 thử nghiệm đầu tiên dùng thuốc chẹn beta. Nghiên cứu HDFP được xếp riêng vì không có nhóm chứng sử dụng giả dược.

Việc phân tầng các số liệu theo liều cho thấy, rõ ràng thuốc lợi tiểu liều cao và thuốc chẹn beta giao cảm khi được dùng như thuốc đầu tay điều trị tăng huyết áp, ít có vai trò bảo vệ mạch vành. Thuốc lợi tiểu liều thấp, có tác dụng bảo vệ mạch vành tốt. Tất cả

các thử nghiệm đều chứng minh hiệu quả trong dự phòng đột quỵ. Những thử nghiệm trên, chủ yếu tiến hành ở các bệnh nhân trung niên, có tăng huyết áp cả tâm thu và tâm trương, đưa lại bằng chứng là rõ ràng: Việc giảm từ 10-12 mmHg huyết áp tâm thu và 5-6 mmHg huyết áp tâm trương trong vài năm sẽ giúp giảm nguy cơ tương đối (RRR) bị đột quỵ là 38% và bệnh mạch vành là 16%. Mức độ giảm nguy cơ tương đối phù hợp với những dự báo từ các nghiên cứu quan sát, về mối tương quan dài hạn giữa trị số huyết áp với nguy cơ đột quỵ và bệnh mạch vành (MacMahon và cs., 1990). Mức giảm này, tương đương giữa nhiều phân nhóm bệnh nhân, không phụ thuộc vào tỷ lệ biến cố của các nhóm nghiên cứu.

Các thử nghiệm đối chứng sử dụng giả dược sau năm 1995

Sau năm 1995, một loạt các thử nghiệm được hoàn tất và nhiều thử nghiệm mới được tiến hành để đánh giá tác dụng của thuốc chống tăng huyết áp mới như ức chế men chuyển, thuốc chẹn canxi, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II. Đối tượng nghiên cứu cũng mở rộng, gồm cả các bệnh nhân có bệnh mạch vành, đái tháo đường, và suy thận. Những phân tích hoàn chỉnh nhất của tất cả các thử nghiệm gần đây đến từ 3 nguồn.

Nguồn đầu tiên là từ Tổ chức hợp tác giữa các thử nghiệm về tăng huyết áp (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration) (Blood Pressure Trialists, 2000; 2003). Tháng 07/1995 các nhà nghiên cứu chính, từ tất cả các thử nghiệm lớn đang trong giai đoạn tiến hành, hoặc đang xây dựng kế hoạch, đã đồng ý phối hợp để đánh giá xem tác dụng điều trị nào sẽ được phân tích từ các kết quả tổng hợp của các nghiên cứu đơn lẻ không được báo cáo trước tháng 07/1995 (WHO, 1998), để giảm các lỗi ngẫu nhiên và sai số, và đảm bảo khả năng so sánh giữa các thử nghiệm khác nhau. Họ tiến hành các phân tích gộp riêng rẽ, so sánh hiệu quả giữa nhóm điều trị thuốc và nhóm dùng giả dược, giữa

nhóm điều trị tích cực và nhóm ít tích cực hơn, và các thử nghiệm so sánh đôi đầu giữa các nhóm thuốc khác nhau.

Cùng thời gian đó, Jan Staessen và cộng sự, đã báo cáo một phân tích gộp công bố các số liệu từ các thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng ngẫu nhiên trong các năm 2001, 2003, và 2005.

Phân tích gộp Blood Pressure Trialists, tổng cộng 162.341 đối tượng nghiên cứu trong 29 thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng ngẫu nhiên. Phân tích gộp của Staessen, gồm 149.407 đối tượng trong 31 thử nghiệm.

Các số liệu từ phân tích gộp của Staessen cho thấy có mối liên quan giữa tỉ suất chênh (OR) của các biến cố tim mạch và sự khác biệt về trị số huyết áp tâm thu. Kết quả rất rõ ràng: Mức độ giảm của huyết áp là yếu tố quyết định chủ yếu mức độ bảo vệ tim mạch, chứ không phải là loại thuốc hạ áp.

Nghiên cứu gộp thứ 3, là của Psaty và cộng sự (1997, 2003). Sử dụng tiêu chuẩn lựa chọn có đôi chút khác biệt với hai phân tích gộp trên, phân tích 41 thử nghiệm lâm sàng với 192.478 bệnh nhân, theo dõi trong vòng 3 đến 4 năm. Các tác giả đã đưa ra những kết luận tương đồng: điều trị thuốc hạ áp làm giảm rõ rệt mọi biến cố đích, so với giả dược.

Ba phân tích gộp này, mặc dù phương pháp nghiên cứu không hoàn toàn giống nhau, đã đưa ra câu trả lời rõ ràng cho câu hỏi là, điều trị hạ huyết áp có đem lại lợi ích hay không.

Điều trị thuốc so với giả dược

Thuốc lợi tiểu và thuốc chẹn beta giao cảm

Các thử nghiệm trước đây ghi nhận lợi ích của thuốc lợi tiểu liều thấp so với giả dược. Từ nghiên cứu MRC số 1 (năm 1985), thuốc chẹn beta được giới thiệu và được so sánh biệt lập với giả dược trong

4 thử nghiệm lâm sàng. Trong tất cả 4 thử nghiệm này, atenolol là một thuốc chẹn beta duy nhất được chọn. Kết quả cho thấy, atenolol không có hiệu quả hơn giả dược, ngoại trừ dự phòng đột quỵ. Lợi ích dự phòng đột quỵ được chứng minh rõ rệt trong thử nghiệm HEP (Coope và Warrender, 1986), trong đó 60% bệnh nhân cũng dùng thêm thuốc lợi tiểu và trị số huyết áp giảm nhiều hơn so với các thử nghiệm khác. Mức giảm trung bình là 18 mmHg huyết áp tâm thu và 11 mmHg huyết áp tâm trương.

Các số liệu này, cùng kết quả từ một số nghiên cứu đối đầu cho thấy, atenolol ít đem lại lợi ích, đã dẫn Carlberg và cộng sự (2004) tới kết luận rằng, atenolol không phải là thuốc thích hợp cho bệnh nhân tăng huyết áp và đặt dấu hỏi về việc sử dụng atenolol trong các thử nghiệm về tăng huyết áp.

Gần đây với việc sử dụng các thuốc chẹn beta giao cảm có đặc tính ưa lipid cao hơn, dễ đi vào thần kinh trung ương hơn, do vậy có tác dụng hạ áp tốt hơn. Mặc dù, nhiều nghiên cứu đã chứng minh vai trò của thuốc chẹn beta đối với giảm tỷ lệ tử vong sau nhồi máu cơ tim và cải thiện tình trạng suy tim sung huyết, nhưng cũng có nguy cơ làm tăng đường máu tăng lên. Hiện nay, tăng tỷ lệ đái tháo đường mới mắc được thừa nhận là một vấn đề thường gặp khi điều trị bằng thuốc chẹn beta giao cảm.

Các nhóm ức chế men chuyển, chẹn kênh canxi, chẹn thụ thể angiotensin II so với giả dược

Trong 12 thử nghiệm lâm sàng so sánh các thuốc hạ áp trên với giả dược, hầu hết ba nhóm thuốc này đem lại những lợi ích rõ ràng, trừ thuốc chẹn kênh canxi trong điều trị và dự phòng suy tim (Blood Pressure Trialists, 2003). Các tác giả nhận xét: Thuốc ức chế men chuyển, thuốc lợi tiểu, và thuốc chẹn beta giao cảm đem lại hiệu quả cao hơn nhiều trong dự phòng suy tim, so với

thuốc chẹn kênh canxi. Do các phân tích hiện tại chỉ giới hạn ở những trường hợp suy tim dẫn đến tử vong hay phải nhập viện, các tác dụng phụ nhẹ của thuốc chẹn canxi, như là phù chi, có vẻ không phải là nguyên nhân của việc này. Mặc dù các nghiên cứu đều cho kết quả tương đồng, vẫn khó đánh giá sự khác biệt giữa các phác đồ điều trị dựa trên trị số huyết áp khi dùng các nhóm thuốc khác nhau. Không như các phân tích trước đây, kết quả nghiên cứu về bệnh mạch vành cho thấy thuốc chẹn kênh canxi không kém hơn thuốc lợi tiểu, chẹn beta, hay ức chế men chuyển... Điều này đặt ra câu hỏi về tính hợp lý của các kết luận trước đây, về nguy cơ mạch vành gia tăng ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc chẹn kênh canxi.

Thử nghiệm PROGRESS

Thử nghiệm PROGRESS (2001), là nghiên cứu so sánh thuốc ức chế men chuyển perindipril với giả dược. Mặc dù thuốc chỉ đem lại hiệu quả thấp khi dùng đơn độc (huyết áp giảm 5/3 mmHg, đột quỵ giảm 5%), nhưng khi dùng phối hợp với thuốc lợi tiểu indapamide, đã cải thiện đáng kể trị số huyết áp (giảm 12/5 mmHg) và tỷ lệ đột quỵ (giảm 43%).

Các thử nghiệm lâm sàng ở những đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Thử nghiệm trên người lớn tuổi có tăng huyết áp tâm thu đơn độc

Các nghiên cứu trước đây vẫn bao gồm một số bệnh nhân lớn tuổi có tăng huyết áp tâm thu đơn độc, được định nghĩa là huyết áp tâm thu từ 160 mmHg trở lên. Tuy nhiên, sự thật là những bệnh nhân lớn tuổi tăng huyết áp tâm thu đơn độc, đang chiếm tỷ lệ lớn nhất trong số những người tăng huyết áp, và tỷ lệ này còn tăng nhiều hơn nữa trong tương lai. Do vậy, chúng ta cần phải xem xét

riêng rẽ và kĩ lưỡng hơn nhóm đối tượng này. Staessen và cs (2000) đã đưa ra một phân tích gộp của các thử nghiệm này.

Tổng kết các số liệu từ 8 thử nghiệm, bao gồm 15.693 bệnh nhân lớn tuổi có tăng huyết áp tâm thu đơn độc. Huyết áp trung bình lúc đưa vào nghiên cứu là 174/83 mmHg và mức độ giảm huyết áp trung bình trong thời gian 3,8 năm theo dõi là 10,4/4,1 mmHg. Việc điều trị đã giảm đáng kể tỷ lệ tử vong do tất cả các nguyên nhân và tỷ lệ tử vong do tim mạch, theo thứ tự là 13% và 18%, và thậm chí có ảnh hưởng lớn hơn về tỷ lệ biến cố không tử vong: biến cố mạch vành giảm 23% và đột quỵ giảm 30%. Như sẽ đề cập trong phần tiếp theo về những đối tượng trên 80 tuổi, tỷ lệ tử vong đường như không giảm nhiều ở những người rất lớn tuổi, dù chúng ta điều trị bằng phác đồ nào. Tuy nhiên, chỉ cần tỷ lệ tử vong không tăng lên, hiệu quả điều trị hạ áp nhờ vào việc giảm tỷ lệ biến cố là quá đủ để áp dụng liệu pháp này rộng rãi.

Trong các thử nghiệm này, lợi ích tuyệt đối của điều trị thuốc cao hơn ở nam giới, bệnh nhân lớn tuổi, và những người có biến chứng tim mạch từ trước. Điều này phản ánh tình trạng nguy cơ ban đầu cao hơn của những bệnh nhân này. Để dự phòng một biến cố lớn về tim mạch, số bệnh nhân cần điều trị để một người được hưởng lợi (NNT) trong 5 năm là 18 nam so với 38 nữ; 19 bệnh nhân từ 79 tuổi trở lên so với 39 bệnh nhân 60-69 tuổi; và 16 bệnh nhân có biến chứng tim mạch từ trước so với 37 bệnh nhân không có biến chứng tim mạch. Hơn nữa, khi theo dõi 15 năm (thử nghiệm SHEP), người ta nhận thấy các biến cố tim mạch gây tử vong và không gây tử vong giảm liên tục giữa nhóm điều trị thuốc so với nhóm giả dược, 58% so với 79%. Vào thời điểm kết thúc nghiên cứu, tỷ lệ dùng thuốc là 72% ở nhóm điều trị và 65% ở nhóm chứng.

Mặc dù các số liệu rất ấn tượng, chúng ta cần biết rằng những nghiên cứu này chỉ bao gồm các bệnh nhân tăng huyết áp tâm thu đơn độc giai đoạn 2, huyết áp tâm thu từ 160 mmHg trở lên, đây là tiêu chuẩn để đưa vào các nghiên cứu. Hầu hết các trường hợp tăng huyết áp tâm thu đơn độc, có huyết áp tâm thu từ 140 đến 159 mmHg. Đồng thời các biến cố tim mạch, cũng xảy ra sớm trên những bệnh nhân này, chứ không phải chờ đến khi có trị số huyết áp tâm thu cao hơn. Hiện nay, chưa có thử nghiệm lâm sàng nào ghi nhận lợi ích điều trị, đối với những bệnh nhân có tăng huyết áp tâm thu đơn độc giai đoạn 1.

Thử nghiệm ở những người trên 80 tuổi

Chúng ta cũng cần phải lưu ý những bệnh nhân trên 80 tuổi, nhóm dân số có tỷ lệ ngày càng cao trong quần thể. Từ kết quả phân tích gộp 7 thử nghiệm lâm sàng, gồm 1.670 bệnh nhân trên 80 tuổi, Bulpitt (2003) đã thêm các số liệu lấy từ thử nghiệm HYVET (Tăng huyết áp ở người rất lớn tuổi). Giống như phân tích gộp của Gueyffier và cộng sự (1999), số liệu sau một năm của HYVET cho thấy tỷ lệ đột quy ở nhóm được điều trị hạ áp giảm xuống, nhưng tỷ lệ tử vong có xu hướng tăng lên.

Các thử nghiệm so sánh hiệu quả hạ áp ở người trẻ so với người lớn tuổi

Mặc dù chúng ta có thể bối rối, khi các thử nghiệm lâm sàng cho thấy tỷ lệ tử vong ở đối tượng rất lớn tuổi có xu hướng tăng lên, lợi ích tuyệt đối mà người lớn tuổi nhận được khi điều trị hạ áp vẫn nhiều hơn so với người trẻ. Hiệu quả này có được từ việc giảm tốt hơn huyết áp tâm thu. Wang và cộng sự (2005) đã chứng minh: do người lớn tuổi bắt đầu điều trị ở mức độ nguy cơ cao hơn, nên họ nhận được lợi ích tuyệt đối nhiều hơn. Wang cũng nhấn mạnh rằng, việc giảm huyết áp tâm thu là một yếu tố chủ chốt trong điều trị, không cần lưu tâm đến mức giảm huyết áp tâm trương.

Các thử nghiệm trên phụ nữ

Trong nhiều thử nghiệm được nói đến ở phần trước, nữ giới nhận được ít lợi ích hơn đôi chút từ điều trị hạ áp, khi so với nam giới có cùng mức huyết áp. Điều này phản ánh tình trạng nguy cơ ít hơn ở nữ, so với nam giới. Do đó, nữ giới được ít lợi ích tuyệt đối hơn. Tuy nhiên, khi nữ giới ở cùng mức nguy cơ với nam giới, thì tác dụng bảo vệ mạch vành là tương đương, trong khi tác dụng dự phòng đột quỵ lại cao hơn một chút.

Các thử nghiệm trên người da đen

Huyết áp của người da đen đáp ứng với các thuốc ức chế renin kém hơn so với người da trắng. Nhưng bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy, không có sự khác biệt về tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong của người da đen khi điều trị hạ áp bằng bất kỳ phác đồ nào.

Các thử nghiệm trên bệnh nhân đái tháo đường

Có hai thử nghiệm đối chứng với giả được khảo sát hiệu quả điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường: nghiên cứu SHEP và Syst-Eur. Kết quả cho thấy, trị số huyết áp giảm đáng kể, tỷ lệ biến cố tim mạch giảm có ý nghĩa, nhưng tỷ lệ tử vong không giảm. Ba thử nghiệm khác trên bệnh nhân tăng huyết áp có biến chứng thận do đái tháo đường, đã cho thấy hiệu quả bảo vệ kém hơn, có lẽ do trị số huyết áp không được cải thiện nhiều. Tuy nhiên, các thử nghiệm này lại đạt được tiêu chí chính, đó là khả năng làm chậm tiến triển suy thận của thuốc hạ áp.

Các thử nghiệm trên bệnh nhân bệnh tim

Phần trên đã trình bày về vai trò làm giảm tỷ lệ tử vong và biến cố nặng do bệnh mạch vành của thuốc lợi tiểu liều thấp, thuốc chẹn kênh canxi, thuốc ức chế men chuyển và chẹn thụ thể

angiotensin. Ngoài ra, còn nhiều thử nghiệm lâm sàng khác cũng đánh giá hiệu quả của thuốc hạ áp đối với bệnh nhân bị bệnh mạch vành trước đó.

Bệnh mạch vành và đau thắt ngực

Nitrat, thuốc chẹn bêta, và thuốc chẹn kênh canxi đã được sử dụng từ nhiều năm nhờ tác dụng cải thiện triệu chứng. Tuy nhiên, chưa có số liệu chính thức về hiệu quả của thuốc. Gần đây, các thử nghiệm với thời gian dài hơn và lực kiểm định mạnh hơn, đã chứng minh các thuốc ức chế men chuyển ramipril (Heart Outcomes, 2000) và perindopril (European Trial on Reduction, 2003), giảm các biến cố tim mạch lớn, trong khi thuốc chẹn kênh canxi nifedipine (GITS) không cải thiện tiên lượng tử vong. Tuy nhiên, thử nghiệm CAMELOT, cho thấy thuốc chẹn kênh canxi, chứ không phải thuốc ức chế men chuyển mới tăng cường khả năng bảo vệ bệnh nhân có bệnh mạch vành, ngay cả khi họ có huyết áp bình thường.

Suy tim sung huyết

Nhiều thử nghiệm lâm sàng, một số có đối chứng với giả dược, chủ yếu là trong thời gian ngắn, đã cho thấy tỷ lệ nhập viện và tử vong của bệnh nhân suy tim mạn giảm xuống khi điều trị bằng thuốc lợi tiểu, chẹn bêta, ức chế men chuyển, chẹn thụ thể angiotensin II, kháng aldosterone. Hiệu quả tương tự, cũng được ghi nhận ở người da đen, khi sử dụng kết hợp hydralazin và nitrate.

Các thử nghiệm trên bệnh nhân có bệnh lý não

Đột quỵ

Như đã đề cập, vai trò giảm tỷ lệ đột quỵ và tử vong của thuốc hạ áp đã được chứng minh, ở những đối tượng không có tai biến mạch não trước đó. Người ta cũng nhận thấy tác dụng bảo vệ tương

tự, ở các bệnh nhân có tiền sử bệnh mạch não. Tất cả các nhóm thuốc đều có hiệu quả. Thuốc ức chế thụ thể angiotensin II được chứng minh là có tác dụng duy trì lưu lượng tưới máu não, ở bệnh nhân sau đột quỵ, giúp tăng thêm tính an toàn của thuốc. Sử dụng đơn độc thuốc ức chế men chuyển không làm giảm tỷ lệ tái phát đột quỵ, nhưng phối hợp thêm một thuốc lợi tiểu lại có vai trò này (nghiên cứu PROGRESS, 2001). Messerli và cộng sự (2003) cho rằng các thuốc lợi tiểu có tác dụng dự phòng đột quỵ.

Cùng với điều trị hạ huyết áp, giảm cholesterol máu bằng statin cũng giúp giảm thêm 21% số ca đột quỵ, ở những đối tượng nguy cơ cao (Heart Protection Study, 2004), và giảm 27% số ca đột quỵ, ở những người tăng huyết áp. Mặc dù, chúng ta biết statin có thể làm giảm các biến cố tim mạch, nhưng tác dụng dự phòng đột quỵ này, rõ ràng là vượt quá sự mong đợi.

Chức năng nhận thức

Các nghiên cứu mô tả cho thấy, điều trị hạ áp giúp duy trì chức năng nhận thức. Thuốc đặc hiệu duy nhất được chứng minh có vai trò dự phòng bệnh mất trí nhớ là thuốc chẹn kênh canxi nitrendipin (thử nghiệm Syst-Eur, 2002).

66

Các yếu tố ảnh hưởng tiên lượng

Các yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch được sử dụng để phân tầng

1. Mức huyết áp tâm thu hoặc tâm trương
2. Nam giới > 55 tuổi
3. Nữ giới > 65 tuổi
4. Hút thuốc lá
5. Rối loạn lipid máu (Cholesterol toàn phần > 6,5 mmol/l; > 250 mg/dl; hoặc LDL-C > 4,0 mmol/l; > 154 mg/dl; hoặc HDL-C ở nam < 1,0, ở nữ < 1,2 mmol/l, nam < 40, nữ < 48 mg/dl)
6. Tiền sử gia đình có người mắc các bệnh tim mạch từ sớm (nam giới < 55 tuổi và nữ giới < 65 tuổi)
7. Béo bụng (Vòng bụng > 90 cm ở nam và > 80 cm ở nữ đối với người châu Á)
8. hsCRP > 1,0 mg/dl
9. Đái tháo đường (đường máu bất kỳ > 7,0 mmol/l; 126 mg/dl; đường máu sau ăn > 11,0 mmol/l, 198 mg/dl).

Tồn thương cơ quan đích

1. Phì đại thất trái (Sokolow-Lyons > 38 mm; Cornell > 2440 ms mm trên điện tâm đồ; chỉ số khối thất trái LVMI ≥ 125 ở nam và ≥ 110 g/m² ở nữ trên siêu âm)
2. Bằng chứng dày thành động mạch trên siêu âm (lớp nội trung mạc động mạch cảnh $\geq 0,9$ mm) hoặc có mảng xơ vữa

3. Tăng creatinin huyết thanh (nam từ 115-133 (1,3-1,5 mg/dl), nữ 107-124 $\mu\text{mol/l}$ (1,2-1,4 mg/dl))
4. Albumin niệu vi thể (30-300 mg/24 giờ, tỷ số albumin/creatinin ≥ 22 mg/g ($\geq 2,5$ mg/mmol) ở nam; ≥ 31 mg/g ($\geq 3,5$ mg/mmol) ở nữ).

Các bệnh lý phối hợp khác

1. Bệnh mạch não (nhồi máu não, chảy máu não, thiếu máu não thoáng qua)
2. Bệnh tim (nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, tái tưới máu mạch vành, suy tim tiến triển)
3. Bệnh thận (bệnh thận do đái tháo đường, suy thận creatinin huyết thanh > 133 $\mu\text{mol/l}$ ($> 1,5$ mg/dl) ở nam > 124 $\mu\text{mol/l}$ ($> 1,4$ mg/dl) ở nữ; Protein niệu (> 300 mg/24 giờ))
4. Bệnh mạch máu ngoại biên
5. Bệnh vớng mạc tiến triển (chảy máu hay sung huyết, phù gai thị).

Khi nào nên bắt đầu điều trị thuốc?

Trước khi đặt câu hỏi: “Khi nào nên bắt đầu điều trị thuốc?” luôn luôn phải làm rõ: Tăng huyết áp mới phát hiện, huyết áp tâm thu ≥ 140 và/hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg, phải được khẳng định bởi ba lần đo trong ít nhất 4 tuần, để chắc chắn là có tăng huyết áp. Chỉ khi huyết áp rất cao ($> 180/110$ mmHg), hoặc có tổn thương cơ quan đích, mới cần điều trị thuốc trước khi có chẩn đoán một cách chắc chắn và cẩn thận. Mặt khác, với quan điểm nhóm người có huyết áp bình thường cao cũng có nhiều nguy cơ, các liệu pháp điều trị thuốc trong tương lai, có thể được chỉ định rộng hơn. Ngay cả khi chưa đạt ngưỡng chẩn đoán tăng huyết áp, theo định nghĩa như hiện nay.

Vấn đề với các khuyến cáo trước đây

Trước đây, các khuyến cáo chủ yếu dựa vào trị số huyết áp. Do đó, nhiều trường hợp không hợp lý và không đáng tin cậy. Điều này dẫn đến tình huống, một người phụ nữ 60 tuổi với huyết áp tâm trương là 100 mmHg, nhưng không có bất kỳ yếu tố nguy cơ nào khác (nguy cơ bệnh tim mạch chỉ khoảng 10% trong 10 năm), cũng đủ các tiêu chuẩn để bắt đầu điều trị. Trong khi một người đàn ông 70 tuổi, với rất nhiều yếu tố nguy cơ, nhưng huyết áp tâm trương chỉ là 95 mmHg (nguy cơ là 50% trong 10 năm), lại không được điều trị. Nếu chúng ta kỳ vọng điều trị hạ áp, làm giảm 30% nguy cơ tương đối xuất hiện biến cố tim mạch trong 10 năm, thì chúng ta sẽ làm

giảm 3% nguy cơ tuyệt đối cho người phụ nữ (30% của 10%), và giảm tới 17% nguy cơ tuyệt đối cho người đàn ông (30% của 50%).

Các khuyến cáo đánh giá dựa trên nguy cơ cụ thể

Gần đây, các khuyến cáo mới đã cải tiến theo hướng, quyết định điều trị dựa trên những nguy cơ tim mạch cụ thể, hơn là điều trị theo trị số huyết áp. Những cải tiến này dựa trên một số yếu tố:

1. Các thử nghiệm lâm sàng từ nghiên cứu Frammingham bao phủ toàn bộ quần thể trưởng thành, và có thể ứng dụng với nhiều quần thể khác, cho thấy có thể ước tính nguy cơ tim mạch của người bệnh trong thực hành lâm sàng. Công nghệ máy tính ngày càng được sử dụng rộng rãi, giúp đánh giá một cách chính xác các yếu tố nguy cơ tổng thể trên một bệnh nhân và cung cấp những chỉ dẫn về lựa chọn điều trị.
2. Điều trị “mù”, chỉ dựa trên trị số huyết áp, không những không mang lại lợi ích cho bệnh nhân, mà thực tế, còn tăng thêm nguy cơ cho họ.
3. Trên 90% bệnh nhân bệnh mạch vành, có nhiều hơn một yếu tố nguy cơ. Tăng huyết áp, một yếu tố nguy cơ của bệnh, có tỷ lệ hiện mắc nhiều nhất hoặc nhiều thứ hai tùy quần thể nghiên cứu.
4. Mức độ ảnh hưởng của trị số huyết áp, với nguy cơ bệnh mạch vành không phải lúc nào cũng đồng nhất. Các yếu tố nguy cơ đi kèm theo khác, sẽ củng cố ảnh hưởng này.

Các biện pháp đánh giá hiện tại

Các chuyên gia trên thế giới có những cách khác nhau, để đánh giá nguy cơ và mức độ nguy cơ, làm tiêu chuẩn cho điều trị. Jackson và cộng sự (2005), tổng kết lại các phương pháp dự báo nguy cơ này và đề nghị các bác sĩ thực hành, nên dựa trên quần thể

dân cư tương tự để áp dụng. Để tăng thêm tính chính xác của các biện pháp đánh giá nguy cơ, cần làm thêm các xét nghiệm như microalbumin niệu, đo chiều dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh, đo chỉ số khối lượng cơ thất trái và Protein phản ứng C. Chỉ microalbumin niệu đã được đưa vào các khuyến cáo hiện hành, các thăm dò khác tỏ ra quá đắt đỏ, trong điều kiện thực hành hiện tại.

Các khuyến cáo hiện hành

Các khuyến cáo hiện tại đều chấp nhận bắt đầu điều trị thuốc ở mức huyết áp 140/90 mmHg, nếu có các yếu tố nguy cơ hoặc tổn thương cơ quan đích. Khuyến cáo của Anh, tỏ ra bảo thủ hơn, chỉ sử dụng thuốc hạ áp cho các bệnh nhân tăng huyết áp giai đoạn 1 (huyết áp từ 140-159/90-99 mmHg), trong trường hợp có tổn thương cơ quan đích, bệnh tim mạch, bệnh thận, đái tháo đường, hay nguy cơ bệnh tim mạch trong 10 năm > 20% (NICE 2011).

Tương tự như vậy, tất cả, ngoại trừ khuyến cáo của Anh, đề xuất điều trị thuốc với bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy giảm chức năng thận ở mức huyết áp 130/80 mmHg (bảng 10).

Bảng 9. Hiệu quả của điều trị ở các mức nguy cơ khác nhau

Mức nguy cơ tim mạch trong 5 năm (Frammingham)	Số biến cố tim mạch ngăn chặn được/100 bệnh nhân được điều trị trong 5 năm	Số người cần được điều trị trong 5 năm để giảm được 1 biến cố
>30%	>10	<10
25-30%	9	11
20-25%	7,5	13
15-20%	6	16
10-15%	5	25
5-10%	2,5	40
2,5-5%	1,25	80
<2,5%	<0,8	>120

* Dựa trên giảm 10-15 mmHg huyết áp tâm thu, hoặc 5-8 mmHg huyết áp tâm trương. Sửa đổi từ Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. BMJ 2000; 320: 710).

Bảng 10. Ngưỡng điều trị thuốc theo các khuyến cáo hiện hành

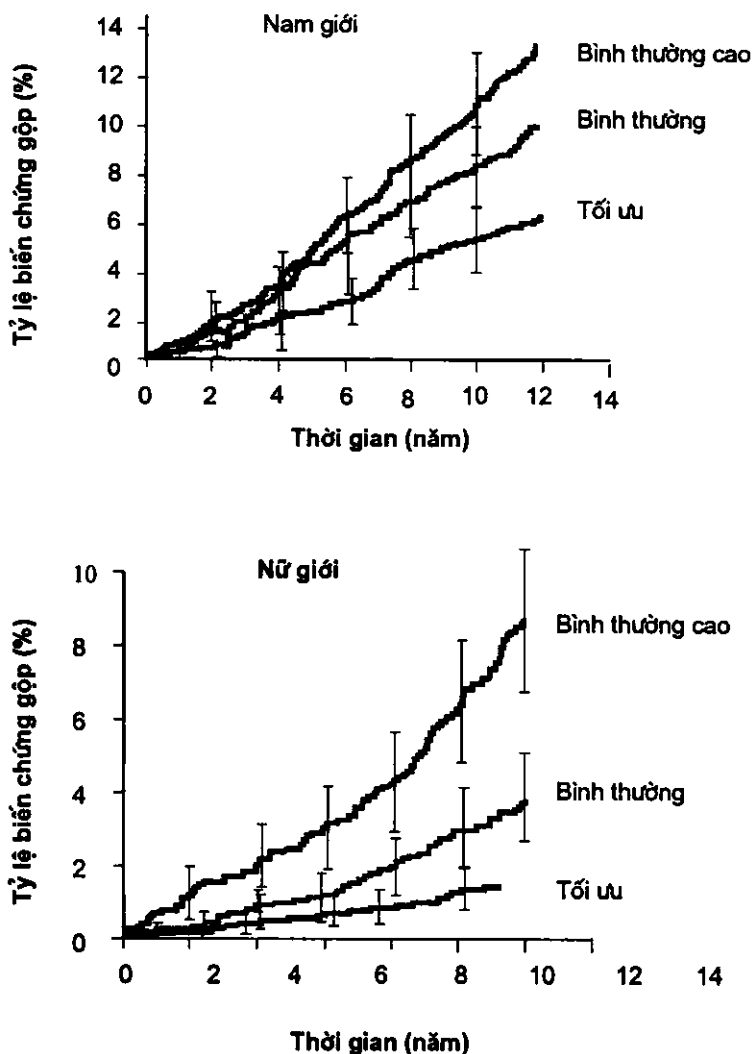
Mức độ nguy cơ	JNC-7	WHO-ISH	British	Europe n
Không có yếu tố nguy cơ hay tổn thương cơ quan đích	≥ 140/90	≥ 140/90	≥ 160/100	≥ 140/90
Có yếu tố nguy cơ	≥ 140/90	≥ 140/90	≥ 140/90	
Có tổn thương cơ quan đích	≥ 140/90	≥ 140/90	≥ 140/90	
Có đái tháo đường hay suy thận	≥ 130/80	≥ 130/80	≥ 140/90	≥ 130/85
JNC, Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; WHO/ISH, World Health				

Phân tầng nguy cơ bệnh nhân, dựa vào các yếu tố nguy cơ, tổn thương cơ quan đích và sự hiện diện của các bệnh nội khoa khác. Khi việc lượng hoá nguy cơ tim mạch trở nên đơn giản và đáng tin cậy, thì hầu hết các khuyến cáo đều dựa trên cơ sở này để bắt đầu điều trị. Đối với bệnh nhân trung niên và lớn tuổi, lượng hoá các nguy cơ/lợi ích tim mạch, nên trở thành một bước thường quy trong thực hành lâm sàng. Các khái niệm tăng huyết áp, hay tăng cholesterol máu, dần dần cần được loại bỏ khỏi vốn từ vựng lâm sàng của chúng ta và các thể hệ thầy thuốc lâm sàng về sau. Nên điều trị theo phân tầng nguy cơ, chứ không phải từng yếu tố nguy cơ riêng lẻ.

Trong thực hành lâm sàng, hầu hết các bệnh nhân tăng huyết áp đều có ít nhất hai yếu tố nguy cơ. Chẳng hạn như nam giới, tuổi trên 55, béo bụng, rối loạn lipid máu v.v... Do đó, những hình mẫu “khoẻ mạnh tuyệt đối”, cũng có thể được xếp vào nhóm nguy cơ “trung bình”, hay “thấp”, và hầu hết đều được khuyến cáo bắt đầu điều trị ở mức huyết áp $\geq 140/90$ mmHg.

Ngưỡng điều trị có nên thấp hơn?

Hầu hết các khuyến cáo hiện hành, đều hướng dẫn điều trị thuốc hạ áp, cho những bệnh nhân tăng huyết áp theo định nghĩa truyền thống là từ 140/90 mmHg trở lên, nếu họ có tình trạng nguy cơ tổng thể ở mức cao. Đặc biệt là bệnh nhân đái tháo đường hay có tổn thương thận. Một câu hỏi đặt ra là, liệu có nên điều trị thuốc cho những đối tượng có nguy cơ thấp hay không? Điều trị bệnh nhân tăng huyết áp có nguy cơ thấp, trên thực tế là điều trị dự phòng, không phải điều trị bệnh. Nếu một liệu pháp dự phòng mà gây nguy cơ cho nhiều người bệnh, thì tác hại của nó có thể vượt quá lợi ích. Bởi chỉ một số ít bệnh nhân, được hưởng lợi từ việc điều trị. Chúng ta không thể kết luận, liệu tác hại của thuốc đối với một người bệnh cụ thể, có vượt quá lợi ích mà thuốc mang lại hay không. Nhưng nhìn chung, không thể điều trị dự phòng cho cả quần thể rộng lớn, trong điều kiện hiện tại. Khi thuốc hạ áp trở nên dễ sử dụng hơn, nhiều loại thuốc có tác dụng tốt hơn được đưa vào thực hành lâm sàng, có thể chúng ta nên bắt đầu điều trị thuốc ngay cả khi chưa có tăng huyết áp, để ngăn ngừa việc gia tăng trị số huyết áp, cũng như ngăn ngừa các tổn thương mạch máu, có thể đã hình thành ngay khi huyết áp ở dưới ngưỡng 140/90mmHg.



Hình 3. Ảnh hưởng của huyết áp bình thường cao với nguy cơ tim mạch

Vasan RS, et al. Impact of high-normal blood pressure on risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2001;345:1291-7

Stevo Julius (2000), cho rằng nên bắt đầu điều trị thuốc sớm hơn, cho dù chưa có đủ bằng chứng khoa học, vì không có nhiều nghiên cứu dài hạn ở đối tượng huyết áp < 140/90 mmHg. Một bằng chứng hỗ trợ Julius, là nghiên cứu Frammingham. Theo đó, những bệnh

nhân có huyết áp “bình thường cao”, cũng tăng đáng kể nguy cơ bệnh tim mạch (tăng hơn 2,5 lần ở nữ và 1,6 lần ở nam), so với nhóm có huyết áp tối ưu (hình 3). Hơn nữa, một nghiên cứu ở Anh cho thấy, có tới 12,9% trong số 2.413 người có huyết áp bình thường cao: 130-139/85-89 mmHg, có bệnh tim thực thể hay đái tháo đường, hoặc nguy cơ 10 năm bị các biến cố tim mạch trên 20%.

Hai luận điểm khác cũng ủng hộ Julius. Thứ nhất, chưa đủ chứng cứ cho thấy thay đổi lối sống đơn thuần có thể ngăn ngừa được tăng huyết áp. Thứ hai, chuột được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển trước khi bị tăng huyết áp, sẽ có tỷ lệ tăng huyết áp thấp hơn hẳn.

Ngưỡng điều trị ở bệnh nhân có nguy cơ cao

Bệnh nhân đái tháo đường và bệnh thận mạn tính

Tất cả các khuyến cáo hiện hành, đều thống nhất hạ ngưỡng bắt đầu điều trị ở bệnh nhân có đái tháo đường và bệnh thận mạn tính. Ngưỡng điều trị này nhận được sự ủng hộ từ các chuyên gia hàng đầu, cũng như từ mọi bài báo nghiên cứu về vấn đề này trong nhiều năm qua.

Tăng nguy cơ bệnh tim mạch, do tăng huyết áp và tổn thương thận ở bệnh nhân đái tháo đường và tổn thương thận mạn tính là rõ ràng, dựa trên một số lượng lớn những nghiên cứu mô tả và những bằng chứng thực nghiệm. Nhưng các chứng cứ được sử dụng để đưa ra khuyến cáo về trị số huyết áp bắt đầu cần điều trị lại ít ỏi, thiếu thuyết phục và đa số đều lặp lại các kết quả sẵn có.

- Với bệnh nhân đái tháo đường, bằng chứng từ nghiên cứu UKPDS (1998) và nghiên cứu HOT (1998). Nghiên cứu UKPDS ghi nhận lợi ích điều trị khi đạt huyết áp 144/82 so với 154/87 mmHg. Trong nghiên cứu HOT, hiệu quả được ghi nhận ở mức huyết áp 140/81 so với 144/85 mmHg.

- Với bệnh thận mạn tính, bằng chứng chủ yếu từ nghiên cứu MDRD, trong đó lợi ích chỉ thấy ở những bệnh nhân có bệnh thận mạn tính với protein niệu > 1,0 g/ngày, nhưng không thấy ở những bệnh nhân có protein niệu ít hơn, với mức huyết áp đạt được khoảng 125/75 so với 135/82 mmHg. Các nghiên cứu sau đó, mặc dù không được thiết kế để hướng đến vấn đề ngưỡng điều trị, nhưng cũng cung cấp những thông tin về nguy cơ tiến triển của bệnh thận mạn tính, liên quan với mức huyết áp đạt được. Lợi ích có được với mức huyết áp < 130 mmHg, chỉ ở những bệnh nhân có protein niệu lớn hơn 1,0 g/ngày và không có hiệu quả bảo vệ với mức huyết áp tâm thu từ > 110 đến 160 mmHg, ở những bệnh nhân có ít protein niệu hơn.

Hơn nữa, trong nghiên cứu tăng huyết áp và bệnh thận của người Mỹ gốc Phi (AASK) cho thấy, với mức huyết áp đạt được 128/78 mmHg không làm giảm tiến triển xơ mạch thận, so với mức huyết áp 141/85 mmHg.

Những chứng cứ nêu trên, không phủ nhận giá trị của việc bắt đầu điều trị thuốc sớm, với mức huyết áp thấp hơn, ở những bệnh nhân có nguy cơ cao như bệnh thận mạn tính và đái tháo đường. Tuy nhiên, mở rộng chỉ định điều trị, đồng nghĩa với tăng chi phí và tác dụng phụ. Chúng ta chắc chắn cần thêm nhiều thông tin hơn vì còn quá ít số liệu ủng hộ việc hạ mức huyết áp mục tiêu xuống dưới 130/80 mmHg. Các bằng chứng thực nghiệm gần đây gợi ý, mục tiêu huyết áp tâm trương ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 nên ở là 80 mmHg. Mức huyết áp tâm thu mục tiêu hợp lý là 135 mmHg. Chúng ta không thể tìm thấy bằng chứng từ bất kỳ nghiên cứu ngẫu nhiên nào ủng hộ huyết áp mục tiêu dưới 130 mmHg. Thật sự, các bằng chứng hiện tại có thể ủng hộ một mục tiêu ít nghiêm ngặt hơn, mức 140 mmHg.

Bệnh nhân mạch vành

Việc sử dụng một ngưỡng thấp hơn cho các bệnh nhân có tổn thương cơ quan đích, đã được ủng hộ bởi nghiên cứu ngẫu nhiên CAMELOT với trên 2.000 bệnh nhân đã có bệnh mạch vành từ trước. Các bệnh nhân có huyết áp trung bình 129/78 mmHg. Hầu hết đối tượng nghiên cứu được dùng aspirin, chẹn beta và một statin. Những người có tiền sử tăng huyết áp (chiếm 60%) được dùng thêm một thuốc hạ áp amlodipine hay enalapril hoặc giả dược. Sau thời gian theo dõi dọc 2,2 năm, cả 2 thuốc đều giảm huyết áp trung bình xuống 4,8/2,5 mmHg. Tỷ lệ biến cố tim mạch giảm xuống đáng kể (31%), nhưng chỉ ở nhóm bệnh nhân dùng chẹn kênh canxi. Kết quả này cho thấy, ngưỡng huyết áp tối ưu cho bệnh nhân mạch vành có thể thấp hơn các khuyến cáo hiện hành và kết quả nghiên cứu này không phù hợp với những bệnh nhân nguy cơ thấp. Dù sao, bệnh mạch vành là biến chứng phổ biến nhất của tăng huyết áp. Do vậy, nghiên cứu CAMELOT rất đáng được lưu ý.

Chiến lược điều trị tổng thể

Điểm mấu chốt là, có một số lượng lớn bệnh nhân chỉ bị tăng huyết áp nhẹ, không có triệu chứng trên lâm sàng. Ở những đối tượng này, lợi ích của việc điều trị được xác định dựa vào tỷ lệ các biến cố giảm dần cùng với mức độ giảm huyết áp. Trên thực tế, các bệnh nhân này sẽ nhận được rất ít lợi ích từ việc điều trị thuốc, nhưng lại có nhiều tác dụng phụ và chi phí điều trị khá tốn kém.

Ngược lại, những bệnh nhân nguy cơ cao dường như nhận được nhiều lợi ích hơn, khi được điều trị ở mức huyết áp thấp hơn. Do đó, để tối ưu hóa lợi ích của người bệnh, cần có một chiến lược điều trị dựa trên nguy cơ tổng thể. Cho đến khi, việc điều trị thuốc hạ áp sớm được chứng minh là có thể ngăn ngừa tăng trị số huyết áp và tổn thương mạch máu ngay từ mức huyết áp thấp hơn, các khuyến cáo về mốc điều trị lại có thể thay đổi.

68

Mục tiêu điều trị tăng huyết áp

Mặc dù huyết áp tối ưu là $< 120/80$ mmHg, mục tiêu của điều trị tăng huyết áp là đạt được mức huyết áp $< 140/90$ mmHg trong hầu hết các bệnh nhân tăng huyết áp không có biến chứng, và $< 130/80$ mmHg đối với bệnh nhân có nguy cơ cao hơn như kèm bệnh thận mạn hoặc đái tháo đường. Về cơ bản, hạ huyết áp cần thiết trước hết để phòng ngừa các biến chứng của tăng huyết áp hệ thống như đột quỵ, nhồi máu cơ tim, suy tim và bệnh thận. Yếu tố dự đoán tốt nhất về hiệu quả trong việc phòng ngừa biến chứng tim-thận là mức độ hạ huyết áp. Nguy cơ bệnh tim mạch thấp nhất ở mức huyết áp khoảng $115/75$ mmHg, và nguy cơ bệnh tim mạch tăng gấp đôi nếu huyết áp tăng mỗi $20/10$ mmHg, bắt đầu từ mức huyết áp $115/75$ mmHg. Vì vậy, thậm chí với mức huyết áp hạ rất ít vẫn có thể làm giảm đáng kể nguy cơ tim mạch.

Một cách logic, mục tiêu là hạ huyết áp đến dưới ngưỡng cần bắt đầu điều trị. Từ trước đến nay, thái độ điều trị chung vẫn là “giảm càng nhiều thì càng tốt”. Tuy nhiên, có một số yếu tố cho thấy, cần một cách tiếp cận thận trọng hơn:

- Ngưỡng điều trị ngày càng giảm xuống, trước đây là $160/110$ mmHg, hiện nay chỉ $130/80$ mmHg với một số bệnh nhân.
- Đối tượng điều trị gồm cả những bệnh nhân lớn tuổi có tăng huyết áp tâm thu đơn độc, nghĩa là huyết áp tâm trương không cao. Chúng ta biết rằng huyết áp tâm trương quá thấp,

dù do bản chất tự nhiên hay do điều trị, đều làm tăng nguy cơ tim mạch.

- Điểm quan trọng nhất cần quan tâm, là sự tồn tại của một đường cong hình chữ J, cho cả huyết áp tâm thu và tâm trương. Theo đó, việc hạ trị số huyết áp có thể giảm nguy cơ đến một mức độ nào đó, tuy nhiên, lại tăng nguy cơ khi huyết áp tiếp tục giảm quá ngưỡng đó.

Các bằng chứng ủng hộ khái niệm “đường cong J”

Mối liên quan giữa giảm trị số huyết áp và tổn thương thiếu máu cục bộ được Stewart phát hiện lần đầu năm 1979. Theo đó, tỷ lệ nhồi máu cơ tim tăng gấp năm lần ở những bệnh nhân có huyết áp tâm trương giảm dưới 90 mmHg (pha 4 theo Korotkoff). Báo cáo của Stewart được đón nhận khá thờ ơ, cho đến khi Cruickshank và cộng sự (1987) báo cáo hiện tượng tương tự.

Một số nghiên cứu lâu dài bệnh nhân tăng huyết áp tâm trương, đánh giá tỷ lệ biến cố tim mạch theo huyết áp tâm trương trung bình. Thay vì khẳng định được lợi ích càng tăng khi huyết áp càng giảm, thì rất nhiều nghiên cứu đã chỉ ra một đường cong J, trong đó các biến cố tim mạch giảm xuống khi huyết áp tâm trương giảm từ 100 xuống 85 mmHg. Tuy nhiên, lại tăng lên khi huyết áp tâm trương giảm xuống từ 85 đến 80 mmHg. Kannel và cộng sự (2004), nhận thấy nguy cơ bệnh tim mạch gia tăng với huyết áp tâm trương giảm xuống dưới 80 mmHg, chỉ gặp ở những bệnh nhân có huyết áp tâm thu trên 140 mmHg. Mặt khác, ở bệnh nhân tăng huyết áp tâm thu đơn độc, tỷ lệ đột quỵ gia tăng nếu huyết áp tâm trương giảm xuống dưới 65 mmHg.

Một đường cong J rõ nét hơn được mô tả trong nghiên cứu INVEST, với 22.000 bệnh nhân tăng huyết áp và có bệnh mạch vành, được điều trị bằng một hoặc hai loại thuốc hạ áp. Khi so sánh với nhóm huyết áp tâm trương từ 70-90 mmHg, tỷ lệ nhồi máu cơ

tim ở nhóm huyết áp tâm trương 60-70 mmHg tăng gấp đôi, và tăng gấp 4 lần nếu huyết áp tâm trương < 60 mmHg.

Đường cong J, cũng được trình bày trong nghiên cứu HOT, nghiên cứu IDNT về bệnh thận do đái tháo đường, cũng như ở các bệnh nhân lớn tuổi theo dõi tiến triển của chứng mất trí nhớ.

Các bằng chứng chống lại khái niệm đường cong J

Khái niệm của Cruickshank không phải là chưa từng bị phản đối. Cụ thể, nhiều câu hỏi được đặt ra về tính chính xác của ngưỡng huyết áp, mà vượt qua ngưỡng đó tác dụng của điều trị sẽ thay đổi. Nhiều tác giả cũng nhận xét, chỉ một số ít biến cố là có đường cong J. Hơn nữa, giảm biến cố mạch vành cũng được ghi nhận ở những bệnh nhân giảm chức năng thất trái có dùng thuốc ức chế men chuyển, ngay cả khi trị số huyết áp xuống ngưỡng 85-90 mmHg. Nhóm bệnh nhân bệnh mạch vành có huyết áp nền 129/78 mmHg được dùng chẹn kênh canxi cũng cho kết quả tương tự. Fletcher và Bulpitt (1992) kết luận rằng: “Đường cong J có thể chỉ là hậu quả, không phải là nguyên nhân của bệnh mạch vành”.

Luận điểm này được ủng hộ bởi Boutitie và cộng sự (2002), khi tiến hành phân tích gộp 7 nghiên cứu ngẫu nhiên với 402.333 bệnh nhân. Nghiên cứu kết luận: “Nguy cơ gia tăng các biến cố ở những bệnh nhân có trị số huyết áp thấp, không liên quan đến điều trị hạ áp và không đặc hiệu cho các biến cố liên quan đến huyết áp. Nguyên nhân của đường cong J, có thể do tình trạng bệnh nặng dẫn tới huyết áp giảm, đồng thời làm tăng tỷ lệ tử vong”.

Khuyến cáo về mục tiêu điều trị

Mục tiêu điều trị hạ huyết áp tối ưu ở hầu hết các bệnh nhân không có nguy cơ cao là < 140/90 mmHg. Lợi ích lớn nhất khi huyết áp tâm trương giảm xuống mức 80 đến 85 mmHg. Việc kiểm

soát huyết áp tích cực hơn, không đem lại lợi ích rõ ràng, mà còn làm tăng chi phí và các tác dụng phụ của thuốc.

Theo khuyến cáo của các nước (WHO/ISH, JNC-7, ESC 2007, ICSI 2010, CHEP 2011, NICE 2011...), mục tiêu của huyết áp đo tại phòng khám là $< 140/90$ mmHg, huyết áp lưu động trung bình đo trong giờ làm việc thông thường hay huyết áp trung bình đo tại nhà $< 135/85$ mmHg ở những người < 80 tuổi khi điều trị thuốc hạ áp. Với những người ≥ 80 tuổi, mục tiêu huyết áp đo tại phòng khám là $< 150/90$ mmHg, huyết áp lưu động trung bình đo trong giờ làm việc thông thường hay huyết áp trung bình đo tại nhà $< 145/85$ mmHg khi điều trị thuốc hạ áp.

Ở bệnh nhân lớn tuổi có bệnh tim thiếu máu cục bộ, huyết áp tâm thu mục tiêu nên là 140 đến 145 mmHg. Đây là mức đạt được qua các nghiên cứu ngẫu nhiên có kiểm soát, trong đó lợi ích đã được chứng minh rõ ràng. Cần thận trọng nếu huyết áp tâm trương giảm xuống dưới 65 mmHg. Nếu hiện tượng này xảy ra, không nên hạ huyết áp tâm thu quá nhiều theo đúng khuyến cáo, bởi cái giá phải trả sẽ là các tác hại do huyết áp tâm trương quá thấp (Kaplan, 2011).

Điều trị tích cực hơn, để đạt huyết áp tâm thu < 140 và/hoặc huyết áp tâm trương < 90 mmHg đối với các bệnh nhân sau:

1. Bệnh nhân da đen có nguy cơ biến cố tim mạch cao hơn và có thể có tổn thương thận tiến triển mặc dù huyết áp tâm trương từ 85 đến 90 mmHg.
2. Bệnh nhân đái tháo đường, huyết áp $< 130/80$ mmHg có thể làm giảm biến cố tim mạch.
3. Bệnh nhân có bệnh thận mạn tính tiến triển, với protein niệu $> 1\text{g/ngày}$, giảm huyết áp $< 125/75$ mmHg có thể làm giảm tỷ lệ suy giảm chức năng thận.
4. Bệnh nhân bệnh mạch vành, nếu có thêm nhiều bằng chứng ủng hộ, thì mục tiêu điều trị là giảm huyết áp xuống $125/75$ mmHg.

Điểm quan trọng nhất: Điều trị đủ liều

Mặc dù lo lắng về đường cong J, không nên quên rằng nguy cơ sẽ tăng lên ở các đối tượng được điều trị không đầy đủ, hơn là ở các đối tượng được điều trị quá mạnh tay. Rõ ràng, mọi bệnh nhân tăng huyết áp bắt buộc phải đạt mức huyết áp tâm thu < 140 mmHg và huyết áp tâm trương 85-90 mmHg, để có được lợi ích cao nhất từ việc điều trị. Huyết áp tâm trương thường dễ được kiểm soát, còn việc đạt huyết áp tâm thu mục tiêu khó khăn hơn rất nhiều.

Tầm quan trọng của chiến lược cộng đồng

Hầu hết các nỗ lực hiện nay của chúng ta, đều đang hướng đến những bệnh nhân đã có tăng huyết áp. Rõ ràng, chúng ta cũng cần tư vấn cho toàn bộ cộng đồng để có những hành động ngăn ngừa sự xuất hiện của tăng huyết áp. Nghĩa là hướng đến “cả quần thể bị bệnh”, hơn là “một cá nhân bị bệnh”. Ở thời điểm này, một chiến lược cộng đồng như vậy chưa nên đi kèm với điều trị thuốc, mà chỉ nên dựa trên thay đổi lối sống.

Tăng huyết áp là nguyên nhân hàng đầu dẫn tới tử vong có thể phòng tránh được ở bệnh nhân trẻ tuổi và việc điều trị, cần đạt được huyết áp mục tiêu theo khuyến cáo. Lợi ích của điều trị tăng huyết áp, trong phòng ngừa tử vong hoặc bệnh tật do các bệnh tim mạch hoặc thận, đã được chứng minh rõ ràng. Ở hầu hết các bệnh nhân, mức huyết áp được khuyến cáo là $< 140/90$ mmHg với các bệnh nhân chỉ có tăng huyết áp, $< 130/80$ mmHg với các bệnh nhân có đái tháo đường hoặc bệnh thận mạn tính. Các nghiên cứu mô tả đã gợi ý về lợi ích của việc kiểm soát huyết áp ở mức hợp lý. Tuy nhiên, những nhận định này cần được khẳng định lại bởi các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ngẫu nhiên.

Vai trò của thay đổi lối sống

Điều trị tăng huyết áp, cần sự tuân thủ lâu dài của người bệnh. Sự tuân thủ có tầm quan trọng đặc biệt để đạt được những lợi ích lâm sàng mong muốn của việc điều trị. Bệnh nhân tăng huyết áp, nên được giáo dục một cách thích hợp về diễn tiến tự nhiên và những biến chứng của tăng huyết áp, và tầm quan trọng của việc tuân thủ nghiêm ngặt với bất kỳ khuyến cáo điều trị nào. Nên kết hợp thuốc sớm để đạt được mục tiêu huyết áp, đặc biệt là tăng huyết áp giai đoạn 2 (mức huyết áp $> 160/100$ mmHg). Thông qua việc theo dõi huyết áp thường xuyên tại nhà và ở phòng khám, chỉnh liều thuốc hạ huyết áp một cách thích hợp, để đạt mục tiêu huyết áp có thể chấp nhận được.

Nhiều bệnh nhân và một số bác sĩ, có khuynh hướng nghi ngờ tầm quan trọng của thay đổi lối sống. Thường sự nghi ngờ của bác sĩ có thể ảnh hưởng tới bệnh nhân, do không có sự cố gắng hết mình của bác sĩ. Điều cực kỳ quan trọng là, cả bệnh nhân lẫn bác sĩ phải đặt niềm tin vào những lợi ích của việc thay đổi lối sống. Những hướng dẫn điều trị tăng huyết áp hiện nay, đều khuyến cáo thay đổi lối sống như là phương thức điều trị, nhằm nhấn mạnh lợi ích đã được chứng minh của nó. Thay đổi lối sống, bao gồm: giảm cân, giảm ăn muối và chất béo bão hòa, giảm lượng calo trong chế độ ăn, tập thể dục đều đặn và uống rượu vừa phải, bổ sung đủ canxi, kali, magne và chất xơ; ngưng hút thuốc lá... đều nằm ở phần đầu của các khuyến cáo về điều trị tăng huyết áp. Thay đổi lối sống đã được chứng minh có hiệu quả giảm huyết áp từ 10-20 mmHg.

Những thay đổi này, đôi lúc tương đương với một thuốc điều trị hạ áp. Với những bệnh nhân tiền tăng huyết áp, mức huyết áp giữa 120/80 và 140/90 mmHg, thay đổi lối sống, chứ không cần dùng thuốc, đã được khuyến cáo để phòng ngừa sự tiến triển thành tăng huyết áp thực sự. Điều trị thuốc được khuyến cáo không phải là phương tiện duy nhất, mà là điều trị thêm vào của thay đổi lối sống ở bệnh nhân tăng huyết áp, với mức huyết áp $> 140/90$ mmHg. Điều trị thuốc được khuyến cáo với mức huyết áp thấp hơn ($> 130/80$ mmHg), trên những bệnh nhân có nguy cơ cao đi kèm như đái tháo đường, bệnh thận mạn tính và mục tiêu huyết áp cũng thấp hơn, cụ thể là $< 130/80$ mmHg. Những bệnh nhân tăng huyết áp không có biến chứng, mức huyết áp mục tiêu $< 140/90$ mmHg.

Các thử nghiệm đối chứng gần đây đã khẳng định, thay đổi lối sống có thể giúp hạ huyết áp. Những bệnh nhân tăng huyết áp hoặc mới chỉ ở giai đoạn tiền tăng huyết áp, cần có những buổi tư vấn trực tiếp hoặc các tài liệu hướng dẫn cụ thể về việc thay đổi lối sống. Những can thiệp này, có thể giúp giảm nhu cầu dùng thuốc, tăng hiệu quả của thuốc hạ huyết áp và hạn chế đáng kể nguy cơ tổng thể của các bệnh tim mạch. Tuy nhiên, nếu thay đổi lối sống thất bại, đáp ứng của bệnh nhân với thuốc hạ áp sẽ kém hơn rất nhiều.

Thay đổi lối sống cho bệnh nhân tăng huyết áp, bao gồm giảm cân, thay đổi chế độ ăn (giảm muối), uống rượu vừa phải, ngừng hút thuốc, luyện tập. Giảm đi 4,5kg cân có thể giúp hạ huyết áp và/hoặc ngăn ngừa tăng huyết áp ở một tỷ lệ lớn những người thừa cân. Chế độ ăn nhiều rau quả, canxi, kali, ít muối, ít chất béo (chế độ DASH - Dietary Approaches to Stop Hypertension), có thể giúp hạ huyết áp. Bệnh nhân cần được hướng dẫn để giảm muối trong chế độ ăn xuống < 6 g/ngày. Các bệnh nhân tăng huyết áp nên tập thói quen hoạt động thể lực thường xuyên, như đi bộ nhanh ít nhất 30 phút mỗi ngày. Rượu có thể được hạn chế ở mức < 30 ml

TĂNG HUYẾT ÁP TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG

ethanol/ngày với nam giới và < 15 ml ethanol/ngày với phụ nữ hoặc người nhẹ cân. Bệnh nhân cũng nên được tư vấn kĩ để bỏ thuốc lá, nhằm phòng ngừa nguy cơ các bệnh tim mạch.

Bảng 11. Thay đổi lối sống để phòng ngừa và kiểm soát huyết áp theo JNC-7

Phân loại	Khuyến cáo	Ước lượng giảm của huyết áp tâm thu
Giảm cân	Đạt cân nặng bình thường (BMI 18,5 - 24,9 kg/m ²)	5-20 mmHg/10kg
Thực hiện chế độ DASH	Chế độ ăn nhiều hoa quả, ít chất béo và muối	8-14 mmHg
Thực đơn giảm natri	Giảm natri xuống < 100 mmol/ngày (2,4g natri hoặc 6g NaCl)	2-8 mmHg
Hoạt động thể lực	Thực hiện thường xuyên các hoạt động thể lực như đi bộ nhanh (30-45 phút mỗi ngày, hầu hết các ngày trong tuần)	4-9 mmHg
Uống rượu vừa phải	< 720 ml bia, hoặc < 300 ml rượu vang, hoặc < 90 ml whiskey/ngày với nam và một nửa lượng trên với nữ hoặc người nhẹ cân hơn	2-4 mmHg

Giảm và duy trì một cân nặng hợp lý

Tăng huyết áp có liên quan chặt chẽ với trọng lượng cơ thể. Khoảng 50% người tăng huyết áp có thừa cân. Trong nghiên cứu Framingham, 60-70% trường hợp bị tăng huyết áp có thể được qui cho do thừa cân hoặc béo phì.

Các nghiên cứu đã cho những bằng chứng về hiệu quả có lợi của giảm cân như là một chiến lược để kiểm soát huyết áp. Ở người trưởng thành bị tăng huyết áp, phân tích tổng hợp cho thấy, giảm cân do ăn kiêng hoặc sử dụng orlistat làm giảm huyết áp một cách vừa phải, khoảng 6 mmHg huyết áp tâm thu và 3 mmHg huyết áp

tâm trương. Ngược lại, sử dụng sibutramine sẽ làm tăng huyết áp, cho dù có giảm cân. Tuy nhiên, người tăng huyết áp có thừa cân hay béo phì cần giảm cân, cho dù chỉ giảm một chút, cũng có thể mang lại lợi ích cho huyết áp. Giảm cân cũng cải thiện hiệu quả điều trị của các thuốc hạ huyết áp và nguy cơ tim mạch nói chung.

Bắt đầu giảm cân và kiểm soát cân nặng lâu dài, đều cần một chương trình tập luyện thể lực đều đặn, bên cạnh việc giáo dục và tư vấn về chế độ dinh dưỡng cho người bệnh.

Can thiệp chế độ ăn

Sử dụng chế độ ăn DASH trong quần thể nghiên cứu, làm giảm tỷ lệ suy tim sung huyết 25%, tỷ lệ bị đột quỵ 17% ở nữ giới. Ở người trưởng thành bị thừa cân hay béo phì có tăng huyết áp, so với chế độ ăn DASH đơn độc, việc kết hợp chế độ ăn DASH với vận động thể lực và giảm cân, làm giảm huyết áp và khối lượng cơ thất trái nhiều hơn.

Sự liên quan giữa lượng natri ăn vào và huyết áp, đã được chứng minh qua rất nhiều nghiên cứu lâm sàng và dịch tễ. Giảm lượng natri ăn vào một cách vừa phải, cũng làm giảm lượng thuốc huyết áp cần phải sử dụng. Tuy nhiên, các cá thể có đáp ứng rất khác nhau với lượng muối ăn vào. Trong số những người tăng huyết áp, người lớn tuổi hay người có bệnh thận, nhạy cảm với muối hơn.

Uống rượu vừa phải

Uống rượu có ảnh hưởng rất khác nhau trên hệ thống tim mạch. Uống rượu làm tăng cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương, nhưng ảnh hưởng của rượu đến huyết áp tâm thu nhiều hơn. Ngoài việc rượu có thể gây tăng huyết áp, thì người uống rượu sẽ đáp ứng với các thuốc hạ áp kém hơn. Một số người có tăng huyết áp thoáng

qua trong những ngày đầu tiên cai rượu. Rượu cung cấp năng lượng, nhưng không có chất dinh dưỡng. Vì vậy, hạn chế uống rượu có thể làm giảm cân và giảm nồng độ triglyceride máu. Mặc dù, một số nghiên cứu cho thấy, uống rượu vừa phải có thể làm giảm tỷ lệ bị biến cố thiếu máu cơ tim. Uống quá 60 ml ethanol mỗi ngày, không làm tăng cũng không làm giảm tử suất và bệnh suất tim mạch ở những người tăng huyết áp. Khuyến cáo không nên uống quá 30 ml ethanol mỗi ngày đối với nam giới và 15 ml đối với nữ giới hay người nhẹ cân.

Hoạt động thể lực đều đặn

Các nghiên cứu dịch tễ cho thấy, hoạt động thể lực đều đặn có thể có lợi cho cả phòng ngừa và điều trị tăng huyết áp, thúc đẩy việc giảm cân, tăng cường tình trạng sức khỏe nói chung, giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân và nguy cơ bệnh tim mạch. Nên đi bộ nhanh hay những hoạt động tương tự khác, như đi xe đạp, bơi lội... 30-45 phút mỗi ngày, hầu hết các ngày trong tuần với tần số tim mục tiêu. Tần số tim mục tiêu = $(220 - \text{tuổi của bệnh nhân}) \times 75\%$ là vừa đủ. Đây là phương pháp luyện tập không đắt đỏ và rất hiệu quả. Tuy nhiên, luyện tập thường xuyên với cường độ và thời gian ít hơn cũng làm giảm tỷ lệ tử vong 20%.

Bổ sung kali

Ăn nhiều kali sẽ làm giảm huyết áp. Trong khi số liệu từ các nghiên cứu đơn lẻ không hằng định, phân tích tổng hợp cho thấy, ăn nhiều kali có tác dụng làm giảm huyết áp. Không có bằng chứng trực tiếp là bổ sung thêm kali sẽ làm giảm huyết áp lâu dài.

Cai thuốc lá

Các số liệu gần đây sử dụng máy đo huyết áp 24 giờ cho thấy, nicotine có thể làm tăng huyết áp và làm cho huyết áp không ổn

định. Thuốc lá cũng là một yếu tố nguy cơ chính của bệnh tim mạch do vữa xơ.

Thư giãn và kiểm soát stress

Những người bị sang chấn tâm lý, có nguy cơ tăng huyết áp cao hơn những người không bị sang chấn tâm lý 1,37 lần. Theo Kulkarni và cộng sự ở Trường đại học Y Wisconsin, sang chấn tâm lý có thể gây tăng huyết áp, thông qua việc làm tăng huyết áp lặp lại nhiều lần, cũng như kích thích hệ thần kinh giao cảm sản xuất ra một lượng lớn các chất gây co mạch, làm tăng huyết áp. Những yếu tố ảnh hưởng đến huyết áp thông qua sang chấn tâm lý bao gồm: tăng huyết áp “áo choàng trắng”, căng thẳng trong nghề nghiệp, chủng tộc, môi trường xã hội và xúc cảm đau buồn... Khi có sự kết hợp của nhiều yếu tố nguy cơ, sẽ ảnh hưởng đến huyết áp nhiều hơn. Nói chung, các nghiên cứu cho thấy sang chấn tâm lý không trực tiếp gây tăng huyết áp, nhưng có thể tác động lên sự xuất hiện của nó. Các bằng chứng cũng không cho thấy ảnh hưởng lâu dài của các liệu pháp thư giãn, trong làm giảm huyết áp. Tuy nhiên, liệu pháp thư giãn có thể làm cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh và có ảnh hưởng độc lập trong làm giảm nguy cơ bệnh mạch vành.

70

Điều trị tăng huyết áp bằng thuốc

Các loại thuốc hạ huyết áp

Lợi tiểu thiazide

Lợi tiểu thiazide, ức chế đồng vận chuyển Na-Cl ở ống lượn xa, dễ giảm thể tích tuần hoàn. Thuốc lợi tiểu rất cần thiết để hạ huyết áp, nhưng tác dụng này không kéo dài và có thể bị ảnh hưởng khi bệnh nhân ăn nhiều muối. Ngoài ra, thuốc lợi tiểu cũng có tác dụng giãn mạch. Các cơ chế hạ áp khác bao gồm: hoạt hóa kênh canxi và kali, thay đổi pH nội mô thành mạch thông qua ức chế carbonic anhydra. Hydrochlorothiazide và chlorthalidone là 2 lựa chọn phổ biến nhất ở Hoa Kỳ. Chlorthalidone có tác dụng mạnh gấp 1,5-2 lần hydrochlorothiazide. Indapamide ở liều khuyến cáo ít gây ra hạ kali máu, mặc dù ở liều cao nó cũng có tác dụng tương tự như các loại thiazide khác. Lợi tiểu thiazide, đã từng là lựa chọn trong các nghiên cứu đầu tiên chứng tỏ tác dụng hạ huyết áp của thuốc lợi tiểu ở bệnh nhân tăng huyết áp. Trừ metolazone và indapamide, phần lớn các thuốc lợi tiểu thiazide mất tác dụng hạ huyết áp khi mức lọc cầu thận giảm xuống < 30-40 mL/phút.

Những tác dụng phụ nổi trội nhất của lợi tiểu thiazide, liên quan đến bất thường về lượng dịch và rối loạn điện giải, bao gồm: hạ kali, natri, clo và magie máu, nhiễm toan chuyển hóa, tăng canxi và ure máu. Do vậy, nồng độ các chất điện giải trong máu, cần được kiểm tra thường xuyên. Thuốc lợi tiểu, cũng có thể làm tăng đường máu và lipid máu. Tác dụng của thuốc chống đông, thuốc

tăng thải trừ acid uric, sulfonulureas và insulin có thể bị hạn chế bởi các thiazide. Ngược lại, những loại thuốc này có thể gia tăng ảnh hưởng của diazoxide, lợi tiểu quai, digitalis, lithium, các thuốc giảm đau, chống viêm không steroid và thuốc ngăn ngừa tái hấp thu acid mật. Hạ natri máu có thể xảy ra, đặc biệt là ở người lớn tuổi.

Lợi tiểu quai

Lợi tiểu quai, ức chế đồng vận chuyển của 1 natri, 1 kali và 2 clo ở đoạn phình to của nhánh lên quai Henle, bao gồm: furosemid, bumetanide, acid ethacrynic và torsemide. Vì thời gian bán thải ngắn, nên nhóm này có ít tác dụng hạ huyết áp hơn so với thiazide ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, khi sử dụng 1-2 lần mỗi ngày. Ở những bệnh nhân có mức lọc cầu thận ước lượng khoảng $< 30\text{-}40\text{ mL/phút/1,73m}^2$, nhóm thuốc này tỏ ra có hiệu quả trong việc hạ huyết áp xuống mức khuyến cáo. Cần kiểm tra lượng dịch thường xuyên khi sử dụng nhóm này, trên những bệnh nhân có sử dụng thuốc giãn mạch, đặc biệt là minoxidil. Hầu hết các tác dụng phụ đều liên quan đến rối loạn điện giải, bao gồm giảm thể tích dịch gian bào, nhiễm kiềm chuyển hóa, hạ clo, kali và natri máu, tăng ure máu, tăng đường máu. Tăng thải trừ mangan và canxi có thể dẫn tới hạ magne và canxi máu. Các thuốc chống viêm, giảm đau không steroid và probenecid hạn chế tác dụng của lợi tiểu quai.

Lợi tiểu không đối kháng với Aldosterone

Bao gồm triamterence và amiloride, có tác dụng giảm thải trừ kali, ức chế kênh natri ở ống lượn xa và làm tăng nhẹ quá trình thải trừ natriclorua. Những thuốc này thuộc loại lợi tiểu có tác dụng tương đối yếu và hiếm khi được sử dụng đơn độc trong điều trị tăng huyết áp hoặc phù. Chúng thường được sử dụng với các loại lợi tiểu khác, để phòng ngừa hạ kali máu. Tác dụng phụ đáng kể nhất của nhóm này, là tăng kali máu. Nếu sử dụng nhóm này cùng với các thuốc chống viêm, giảm đau không steroid, ức chế men chuyển, ức

chế thụ thể angiotensin, chặn beta và sử dụng trong tăng huyết áp/đái tháo đường có hoặc không bệnh thận sẽ làm gia tăng nguy cơ gặp tác dụng phụ này.

Lợi tiểu đối kháng aldosterone

Đây là một nhóm thuốc khác, cũng có tác dụng giảm thải trừ kali. Thông thường, aldosterone gắn vào thụ thể để tái hấp thu muối, nước và tăng thải kali và hydro. Hai loại thuốc cạnh tranh với aldosterone là spironolactone và eplerenone. Các thuốc nhóm này dùng kèm thiazide hoặc lợi tiểu quai có tác dụng điều trị tăng huyết áp, đặc biệt là có hiệu quả trong điều trị hội chứng cường aldosterone nguyên phát. Tác dụng phụ chủ yếu gồm, tăng kali máu, tăng triglycerid máu và các tác dụng kháng androgen như đau vú, phì đại tuyến vú và suy giảm chức năng tình dục ở nữ giới. eplerenone có tính chọn lọc cao hơn với thụ thể của aldosterone và ít gây tác dụng kháng androgen.

Chẹn kênh canxi

Các thuốc chẹn kênh canxi, làm giảm lượng canxi đi vào tế bào cơ trơn thành mạch thông qua ức chế kênh canxi tít L, gây giãn động mạch vành và động mạch ngoại vi. Hai phân nhóm là dihydropyridines (DHP, ví dụ nifedipine) và non-dihydropyridines (Non-DHP, ví dụ verapamil và diltiazem), có chung hiệu lực hạ huyết áp, nhưng khác nhau về ảnh hưởng đến chức năng co bóp của cơ tim, giãn mạch và dẫn truyền nhĩ thất. Non-DHP cũng giống như chặn beta, làm giảm dẫn truyền nhĩ thất và chức năng co bóp của cơ tim. Do vậy, chúng không phù hợp với bệnh nhân có suy chức năng thất trái nặng hoặc block nhĩ thất. Không giống như DHP, Non-DHP có thể gây đau đầu, phù và trướng ngực. Verapamil còn có tác dụng làm giãn cơ trơn ống tiêu hóa dẫn đến táo bón. Ở những bệnh nhân tăng huyết áp có tuổi, diltiazem là một thuốc thuộc loại Non-DHP có thể được lựa chọn. Một sai lầm phổ biến trong sử dụng

diltiazem là dùng liều thấp (liều chống đau ngực). Liều hạ huyết áp điển hình của diltiazem dao động từ 180-540 mg/ngày.

DHP là các chất giãn động mạch mạnh và đặc biệt hiệu quả ở những bệnh nhân kháng thuốc. Tác dụng phụ của chúng được bù trừ khi sử dụng cùng chẹn beta. Chúng có rất ít ảnh hưởng lên chức năng co bóp và dẫn truyền của cơ tim. Cả felodipine và amlodipine, đều bậc lộ tính an toàn trong các thử nghiệm điều trị tăng huyết áp có suy chức năng tâm thu ở bệnh nhân suy tim.

Tác dụng phụ phổ biến nhất của DHP là đau đầu, đỏ mặt và phù phụ thuộc liều. Phù là hậu quả của giãn tiền mao động mạch và thoát dịch từ lòng mạch ra gian bào. Loại phù này không đáp ứng tốt với thuốc lợi tiểu

Chẹn beta

Các thuốc chẹn beta có thể hạ huyết áp một cách đáng kể, thông qua ức chế thụ thể beta 1 giao cảm. Vì vậy, chúng giúp giảm cung lượng tim bằng cách giảm khả năng co bóp cơ tim và tần số tim. Cũng qua cơ chế này, các thuốc chẹn beta đã ức chế giải phóng renin và quá trình sản sinh ra angiotensin II. Thêm vào đó, loại thuốc này làm thay đổi tính nhạy cảm của các thụ thể nhận cảm áp lực ở xoang cảnh và cung động mạch chủ, giảm số lượng thụ thể giao cảm ở ngoại vi, tăng sinh tổng hợp prostacyclin. Các thuốc này có tác dụng trên bệnh nhân tăng huyết áp, bệnh mạch vành và suy tim. Tuy nhiên, những thuốc này lại ít có hiệu quả hạ huyết áp trên bệnh nhân da đen và người có tuổi. Trừ khi, được sử dụng kèm với các loại thuốc lợi tiểu và thuốc chẹn kênh canxi khác. Thuốc chẹn beta loại không ảnh hưởng tới hoạt tính của hệ giao cảm, có thể phát huy tác dụng trên những bệnh nhân bị nhịp chậm hoặc có biểu hiện của co mạch. Thuốc chẹn cả beta và alpha có tác dụng hạ huyết áp nhanh hơn ở giai đoạn khởi đầu và ít ảnh hưởng tới đường máu cũng như lipid máu. Mặc dù, dược động học và dược lực học

của các thuốc chẹn beta rất khác nhau, nhưng chúng đều có chung một hiệu lực hạ huyết áp.

Trong những nghiên cứu lâm sàng lớn có đối chứng với giả dược, lợi tiểu và ức chế beta là nhóm thuốc giảm được những biến chứng tim mạch do tăng huyết áp. Tuy nhiên, chứng cứ về hiệu quả bảo vệ tim mạch của lợi tiểu thiazide trên bệnh nhân tăng huyết áp mạnh hơn, và trong những thử nghiệm lâm sàng so sánh lợi tiểu và ức chế beta, như thử nghiệm MRC (Medical Research Council trial), thuốc lợi tiểu có hiệu quả hơn ức chế beta. Vì vậy, hầu hết các khuyến cáo đều hướng dẫn, lợi tiểu thiazide chứ không phải ức chế beta, như là điều trị đầu tay được ưa chuộng trên bệnh nhân tăng huyết áp không có biến chứng. Đó là những bệnh nhân không có những bệnh lý kèm theo, bắt buộc phải có những thuốc hạ áp đặc hiệu.

Những chỉ định bắt buộc sử dụng ức chế beta trên bệnh nhân tăng huyết áp bao gồm, tiền sử nhồi máu cơ tim, suy tim còn bù, bệnh động mạch vành. Chống chỉ định đối với ức chế beta, phải được cân nhắc so với những lợi ích điều trị của thuốc này mang lại. Ví dụ, thuốc ức chế beta có chống chỉ định ở bệnh nhân nhập viện vì suy tim mất bù cấp, nhưng có thể bắt đầu với những liều thấp, rồi tăng liều từ từ trên bệnh nhân suy tim ổn định và còn bù tốt. Ngưng thuốc ức chế beta, đặc biệt ở những bệnh nhân có bệnh động mạch vành, nên tiến hành từ từ, để tránh hiện tượng bùng phát gây tăng triệu chứng đau thắt ngực trong lúc ngừng thuốc.

Ức chế hệ renin-angiotensin

Ức chế hệ renin-angiotensin, được thực hiện thông qua ức chế hình thành angiotensin II hoặc ức chế thụ thể AT1 dưới tác dụng của thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin II. Thuốc được chỉ định đặc biệt cho bệnh nhân tăng huyết áp có

kèm suy tim và bệnh thận mạn tính. Loại thuốc này cũng có hiệu quả ở những bệnh nhân nhồi máu cơ tim diện rộng và bệnh nhân sau đột quỵ có điều trị bằng thiazides. Cũng như thuốc chẹn beta, thuốc ức chế renin-angiotensin tỏ ra kém hiệu quả trong hạ huyết áp và phòng ngừa các biến cố tim mạch ở bệnh nhân da đen. Nhìn chung, thuốc ức chế men chuyển và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II đều được chấp nhận rộng rãi, các biến chứng do tác dụng phụ ít xảy ra. Mặc dù hiếm gặp, nhưng phù mạch vẫn có thể xảy ra ở bất cứ thời điểm nào trong quá trình điều trị và thường gặp hơn ở bệnh nhân da đen. Ngoài ra, 25% bệnh nhân có ho (tỷ lệ này cũng tăng lên ở người da đen và người châu Á) và thuốc ức chế thụ thể là lựa chọn hợp lý cho bệnh nhân bị ho do dùng ức chế men chuyển. Nói chung, ức chế thụ thể angiotensin II được không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân có tiền sử phù mạch do dùng ức chế men chuyển, mặc dù đã có nhiều trường hợp sử dụng loại thuốc này an toàn.

Vai trò của thuốc ức chế men chuyển

Chỉ định bắt buộc sử dụng thuốc ức chế men chuyển bao gồm: suy tim, nhồi máu cơ tim, đái tháo đường, bệnh thận mạn tính, nguy cơ mắc bệnh động mạch vành cao và phòng ngừa đột quỵ tái phát. Những khuyến cáo này, dựa trên nhiều nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, khẳng định lợi ích của thuốc ức chế men chuyển trong phòng ngừa biến chứng thận và tim mạch, trên những bệnh nhân này. Thuốc ức chế men chuyển phòng ngừa tái cấu trúc cơ tim, giảm thất trái tiến triển sau nhồi máu cơ tim, suy tim và đột quỵ trên bệnh nhân tim mạch, và cũng được chứng minh để phòng ngừa tiến triển bệnh thận trên bệnh nhân có bệnh thận do đái tháo đường đã được chẩn đoán.

Vai trò của thuốc ức chế thụ thể angiotensin II

Những nghiên cứu lâm sàng lớn, đã chứng minh thuốc ức chế thụ thể ít nhất cũng hiệu quả như thuốc ức chế beta và ức chế men chuyển, trong phòng ngừa biến chứng tim mạch lớn. Nghiên cứu LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension trial), tiến hành trên 9.000 bệnh nhân tăng huyết áp có phì đại thất trái trên điện tâm đồ. Mức huyết áp giảm xuống tương tự ở hai nhóm losartan và atenolol. Qua 5 năm theo dõi, nhóm losartan giảm biến cố tim mạch chính một cách rõ rệt (13%), không khác biệt về tỷ lệ nhồi máu cơ tim, nhưng giảm 25% tỷ lệ đột quy. Trong nghiên cứu JIKEI HEART, được tiến hành trên 3.000 bệnh nhân tăng huyết áp Nhật Bản có nguy cơ cao, vì có bệnh động mạch vành, suy tim, đái tháo đường hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ. Điều trị thêm valsartan làm giảm huyết áp từ 139/81 xuống 132/78 mmHg. Qua 3 năm theo dõi, valsartan làm giảm đáng kể đột quy (40%) so với nhóm chứng. Nghiên cứu VALUE, với hơn 15.000 bệnh nhân tăng huyết áp có nguy cơ cao được phân ngẫu nhiên sử dụng valsartan hay amlodipine. Sau 5 năm theo dõi, huyết áp có xu hướng thấp hơn ở nhóm amlodipine so với nhóm valsartan. Các biến chứng tim mạch và tử vong không khác biệt nhau giữa hai nhóm, nhưng nhồi máu cơ tim và đột quy có xu hướng thấp hơn ở nhóm amlodipine. Ngược lại, nguy cơ suy tim lại thấp hơn ở nhóm valsartan.

Một số người cho rằng, các thuốc ức chế thụ thể angiotensin có ít tác dụng bảo vệ nhồi máu cơ tim hơn các thuốc hạ huyết áp khác. Tuy nhiên, các phân tích tổng hợp cho thấy, tỷ lệ nhồi máu cơ tim cũng tương tự như các thuốc khác. Chưa có nghiên cứu so sánh trực tiếp giữa thuốc ức chế thụ thể angiotensin II với ức chế men chuyển về vấn đề này. Tuy nhiên, nghiên cứu ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint clinical trials), trên các bệnh nhân bị suy tim, rối loạn

chức năng thất trái sau nhồi máu cơ tim được phân ngẫu nhiên sử dụng ramipril hoặc telmisartan. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ đột quỵ, các biến cố mạch vành chính và suy tim ở các bệnh nhân điều trị thuốc ức chế men chuyển hay ức chế thụ thể angiotensin II. Ngoài tính hiệu quả đã được chứng minh của thuốc ức chế thụ thể trong phòng ngừa biến chứng tim mạch, thuốc ức chế thụ thể cũng được chứng minh trong phòng ngừa tiến triển của bệnh thận đến giai đoạn cuối trên bệnh nhân có bệnh thận do đái tháo đường đã được chẩn đoán, điều này đang ủng hộ vai trò quan trọng của thuốc ức chế thụ thể như là thuốc hạ áp được khuyến cáo, một thuốc tương tự ức chế men chuyển, trên những bệnh nhân có bệnh thận do đái tháo đường.

Chẹn alpha

Thuốc chẹn alpha bao gồm prazosin, terazosin và doxazosin có tác dụng bất hoạt thụ thể giao cảm gây co mạch alpha 1. Những thuốc này là lựa chọn bổ sung cho điều trị tăng huyết áp. Các tác dụng không mong muốn bao gồm làm gia tăng các triệu chứng của phì đại lành tính tuyến tiền liệt, hạ huyết áp tư thế đặc biệt ở giai đoạn đầu của điều trị dò liều nhanh và với prazosin tác dụng nhanh. Ức chế alpha là thuốc hạ áp hiệu quả nhưng đã không cho thấy có hiệu quả trong phòng ngừa những biến chứng tim mạch do tăng huyết áp trong các nghiên cứu lâm sàng tiến cứu có đối chứng với nhóm thuốc hạ áp khác hoặc đối chứng với giả dược. ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack trial), nghiên cứu lâm sàng về tăng huyết áp lớn nhất trong đó bệnh nhân ngẫu nhiên sử dụng một thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn kênh canxi hoặc một thuốc ức chế alpha so sánh với thuốc lợi tiểu thiazide, nhánh thử nghiệm thuốc ức chế alpha phải kết thúc sớm vì làm tăng gần gấp đôi nguy cơ suy tim và tử vong do tim mạch, vượt quá 25% so với nhóm lợi tiểu thiazide. Vì thế,

thuốc ức chế alpha không được khuyến cáo như là thuốc hạ áp được lựa chọn đầu tiên.

Tuy nhiên, thuốc ức chế alpha có thể được sử dụng như là thuốc hạ áp đứng hàng thứ hai hoặc thứ ba để điều trị tăng huyết áp và có thể được sử dụng vì những lý do đặc thù và bắt buộc để làm giảm triệu chứng tắc nghẽn đường tiểu trên những bệnh nhân nam giới lớn tuổi có quá sản tuyến tiền liệt lành tính.

Hủy alpha 2

Thuốc hủy alpha 2 trung ương bao gồm methyldopa, clonidine, guanabenz và guanfacine. Những thuốc này có tác dụng kích thích thụ thể alpha 2 của hệ thần kinh trung ương để giảm trương lực giao cảm. Hiệu lực hạ huyết áp của những thuốc này giảm theo thời gian, nếu điều trị đơn lẻ. Hiệu quả của chúng sẽ tăng lên khi dùng kèm với lợi tiểu, giãn mạch hoặc chẹn kênh canxi. Những thuốc này ít hiệu quả hơn khi sử dụng cùng các thuốc ức chế giao cảm hoặc các thuốc ức chế renin-angiotensin. Clonidine phát huy tác dụng trong điều trị tăng huyết áp khẩn cấp và cấp cứu. Tác dụng phụ đáng kể nhất bao gồm: buồn ngủ, khô miệng, mệt mỏi. Sử dụng methyldopa có thể gây suy giảm chức năng gan và thiếu máu tan máu (test Coombs+).

Thuốc giãn mạch trực tiếp

Thuốc giãn động mạch trực tiếp tác dụng nhanh như hydralazine và minoxidil đã được thay thế rộng rãi bằng những thuốc dung nạp tốt hơn và hiệu quả hơn như chẹn kênh canxi. Tuy nhiên, minoxidil là một thuốc giãn mạch cực mạnh dùng điều trị tăng huyết áp kháng trị. Tác dụng phụ của những thuốc này bao gồm: rậm lông, tràn dịch màng tim/chèn ép tim hoặc suy tim và những tác dụng này có thể xảy ra khi không giám sát chặt chẽ tình trạng dịch của bệnh nhân.

Thuốc hạ huyết áp đang nghiên cứu

Thuốc ức chế renin: enalkiren (A-64662) tiêm tĩnh mạch, remikiren (Ro-42-5892) và zankiren (A 72517) đường uống là các thuốc ức chế renine đang được nghiên cứu có tác dụng ngăn angiotensine I chuyển thành angiotensine II và ngăn ngừa cả phản ứng tăng giải phóng renine.

Thuốc ức chế neutral Endopeptidase (NEP): có tác dụng hỗ trợ sự giãn mạch và lợi tiểu của yếu tố “peptide lợi tiểu nhĩ” (ANP) (chất này bị NEP làm mất tác dụng) đó là EC 342411, cũng có tác dụng ức chế men chuyển và đặc biệt có ích cho bệnh nhân tăng huyết áp có suy tim.

Các chỉ định bắt buộc cho từng nhóm thuốc

Những bệnh nhân chỉ có tăng huyết áp, không có yếu tố nguy cơ tim mạch hay tổn thương cơ quan đích nào, chỉ chiếm một số lượng nhỏ. Tuy nhiên, các tổn thương cơ quan đích này giúp chỉ định hoặc loại trừ một nhóm thuốc cụ thể nào đó. Do đó, tăng huyết áp không có biến chứng, có thể được định nghĩa là tăng huyết áp không có chỉ định đặc hiệu cho một nhóm thuốc hạ huyết áp đặc hiệu nào (chỉ định bắt buộc). Mục tiêu điều trị tăng huyết áp đơn thuần là đưa huyết áp tâm thu < 140 mmHg và tâm trương < 90 mmHg. Ở hầu hết các bệnh nhân tăng huyết áp, để đạt được mục tiêu huyết áp khuyến cáo, đòi hỏi điều chỉnh lối sống và phác đồ điều trị bằng thuốc hợp lý. Với các bệnh nhân có mức huyết áp cao hơn 20 mmHg so với huyết áp mục tiêu theo khuyến cáo, phần lớn các tài liệu hướng dẫn đều khuyến khích điều trị phối hợp hai thuốc liều thấp ngay từ đầu hơn là sử dụng một thuốc với liều cao.

Bảng 12. Chỉ định bắt buộc cho từng nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp

Chỉ định bắt buộc	Thuốc khuyến cáo						Các chứng cứ từ các khuyến cáo và các thử nghiệm lâm sàng
	Lợi tiểu	Chẹn beta	ƯC MC	ƯC thụ thể	Chẹn canxi	Kháng aldosterone	
Suy tim	x	x	x	x		x	ACC/AHA Heart Failure Guideline, MERIT- HF, COPERNICUS, CIBIS, SOLVD, AIRE, TRACE, ValHEFT, RALES, CHARM
Sau nhồi máu cơ tim		x	x			x	ACC/AHA Post-MI Guideline, BHAT, SAVE, Capricorn, EPHEBUS
Nguy cơ cao bị bệnh mạch vành	x	x	x		x		ALLHAT, HOPE, ANBP2, LIFE, CONVINCE, EUROPA, INVEST
Đái tháo đường	x	x	x	x	x		NKF-ADA Guideline, UKPDS, ALLHAT
Bệnh thận mạn tính			x	x			NKF Guideline, Captopril Trial, RENAAL, IDNT, REIN, AASK
Phòng ngừa đột quỵ tái phát	x		x				PROGRESS

Những điều kiện tiên quyết để lựa chọn thuốc điều trị tăng huyết áp bao gồm hiệu lực hạ huyết áp, thông tin về hiệu quả lâm sàng rõ ràng, khả năng dung nạp tốt, các bệnh lý đi kèm như đái tháo đường hoặc các tổn thương ở cơ quan đích (bệnh thận mạn tính, bệnh mạch vành, suy tim) và chi phí dùng thuốc. Hiệu lực hạ huyết áp hầu như tương đương ở các nhóm thuốc, trừ trường hợp các thuốc ức chế men chuyển, ức chế thụ thể, chẹn beta giảm hiệu lực ở bệnh nhân da đen, khi không dùng kèm với lợi tiểu hoặc chẹn kênh canxi. Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên về tính dung nạp của thuốc đã cho thấy sự khác biệt rất nhỏ về khả năng

dung nạp, hoàn toàn khác với các dự đoán về khả năng dung nạp thông qua cơ chế hoạt động của thuốc (co thắt phế quản với chẹn beta, hạ huyết áp tư thế với chẹn alpha, ho với ức chế men chuyển, phù với chẹn kênh canxi DHP và tiểu nhiều với lợi tiểu tác dụng nhanh). Ngoại trừ ức chế thụ thể và ức chế men chuyển có nhiều biệt dược đắt đỏ, những nhóm còn lại vẫn là những thuốc điều trị rất kinh tế.

Lợi tiểu thiazide, được giới thiệu vào giai đoạn sớm của thập niên 50, là loại thuốc được nghiên cứu nhiều nhất, được khuyến cáo nhiều nhất và là loại thuốc có chi phí hợp lý nhất trong số tất cả các loại thuốc. Cho tới nay, nhóm thuốc này vẫn giữ vững vị thế vượt trội của mình so với các nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp khác. Những tác dụng trên chuyển hóa, đặc biệt là tác dụng làm tăng đường huyết của thiazide so với các lựa chọn khác như ức chế men chuyển đã làm dấy lên những mối quan ngại về nguy cơ mắc đái tháo đường týp 2 khi sử dụng thiazide trong thời gian dài. Những câu hỏi về tính nghiêm trọng của các ảnh hưởng trên chuyển hóa của các nhóm thuốc đã dẫn tới hàng loạt các thử nghiệm lâm sàng so sánh ảnh hưởng trên chuyển hóa của các nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp khác nhau, đặc biệt là các biến cố về mạch vành. Trong thử nghiệm ALLHAT (Antihypertension and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), tỷ lệ mắc mới đái tháo đường trong 4 năm của chlorthalidone là 11,6%, so với 9,8% của chẹn kênh canxi và 8,1% của ức chế men chuyển. Sự khác biệt trung bình về đường huyết lúc đói giữa lợi tiểu và ức chế men chuyển xấp xỉ 5 mg/dL và khoảng 8 mg/dL giữa lợi tiểu và chẹn alpha. Mặc dù có sự khác biệt về tình trạng đái tháo đường cũng như mức độ thay đổi của cholesterol máu, kết quả cuối cùng sau 5 năm đã cho thấy chlorthalidone tỏ ra ưu thế hơn so với doxazosin, amlodipine và lisinopril trong giảm tỷ lệ mắc

bệnh tim mạch. Nhận định này cũng thống nhất với kết quả của các nghiên cứu khác.

Mặc dù một nghiên cứu tiền cứu diễn ra tới 16 năm đã gợi ý sự gia tăng tỷ lệ bệnh tim mạch ở những bệnh nhân mới mắc đái tháo đường, nhưng nghiên cứu này lại không chỉ ra mối liên quan giữa hiện tượng này với việc điều trị bằng lợi tiểu. Sự khác biệt về ảnh hưởng trên chuyển hóa của các thuốc điều trị tăng huyết áp ở các thử nghiệm lâm sàng như ALLHAT, VALUE, STOP-2 với 8 năm theo dõi không liên quan tới sự khác biệt về các biến cố ở tim hoặc ở mạch não. Sự khác biệt về nồng độ glucose giữa các thuốc điều trị tăng huyết áp có xu hướng bị tác động mạnh mẽ bởi khả năng hạ huyết áp, thậm chí những khác biệt này còn rõ ràng hơn trên các bệnh nhân đã qua sàng lọc đái tháo đường.

Các kết quả cập nhật xác nhận rằng ở bệnh nhân có tăng huyết áp đơn thuần cũng như ở bệnh nhân đái tháo đường không có biến chứng não, điều trị khởi đầu với các thuốc mới như ức chế men chuyển, chẹn kênh canxi và ức chế thụ thể tỏ ra hiệu quả nhưng không hiệu quả hơn các lựa chọn trước đây như thiazide và chẹn beta trong kiểm soát đột quỵ, bệnh mạch vành, tử vong do bệnh mạch vành hoặc tử vong do các nguyên nhân khác. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng, chẹn beta ít hiệu quả hơn ức chế thụ thể và chẹn canxi trong ngăn ngừa các bệnh tim mạch, và ở các nghiên cứu trước đây, nó cũng ít hiệu quả hơn thiazide. Chẹn kênh canxi tỏ ra ít an toàn hơn các lựa chọn khác (trừ chẹn alpha) trong phòng ngừa suy tim tiến triển, nhưng có thể có lợi hơn đôi chút trong ngăn chặn đột quỵ. Có các chỉ định bắt buộc cho từng nhóm thuốc cụ thể trong từng trường hợp bệnh lý đi kèm hoặc biến chứng cụ thể trên bệnh nhân tăng huyết áp.

Tóm lại, với chi phí thấp và hiệu quả vượt trội, thiazide vẫn giữ nguyên vai trò đầu bảng trong điều trị cho bệnh nhân tăng huyết áp đơn thuần không phân biệt tuổi, giới, chủng tộc và là một trong

những loại thuốc điều trị tăng huyết áp tốt nhất. Điều này thống nhất với khuyến cáo của hầu hết các tài liệu hướng dẫn kể cả JNC-7, mặc dù khuyến cáo của một số tài liệu khác vẫn tiếp tục quan ngại về ảnh hưởng trên chuyển hóa của nhóm thuốc này. Ức chế men chuyển, ức chế thụ thể và chẹn kênh canxi cùng với chẹn beta là những lựa chọn hợp lý để bổ sung vào hệ thống danh mục các thuốc kiểm soát huyết áp tốt, giúp bệnh nhân có thêm lựa chọn khi họ không dung nạp với lợi tiểu mặc dù chẹn kênh canxi có thể là một lựa chọn được ưu tiên hơn trên bệnh nhân da đen. Trong trường hợp không có suy tim hoặc bệnh thận, các thuốc ức chế hệ renin bộc lộ chút ít ưu điểm trong các thử nghiệm lâm sàng so với lợi tiểu hoặc chẹn kênh canxi trong phòng ngừa bệnh tim mạch và không được chỉ định như lựa chọn đầu bảng ở bệnh nhân da đen. Trong phần lớn bệnh nhân, để đạt mục tiêu huyết áp theo khuyến cáo đòi hỏi phải điều trị phối hợp nhiều thuốc. Sau khi đã lựa chọn xong, các loại thuốc cần được bổ sung vào danh mục thuốc điều trị một cách phù hợp để có thể tận dụng tối đa các cơ chế hoạt động và các điều kiện lâm sàng.

Phối hợp thuốc hạ huyết áp

Hầu hết các bệnh nhân sẽ cần hơn một thuốc để kiểm soát huyết áp. Liệu pháp kết hợp thuốc bao gồm lợi tiểu thường hiệu quả, ít có nguy cơ bị tác dụng phụ (bởi dùng liều thấp của mỗi thuốc), và tăng sự tuân thủ bởi việc sử dụng thuốc đơn giản. Với các bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính, có thể cần từ ba loại thuốc trở lên để đạt được huyết áp mục tiêu. Mặc dù các bằng chứng khoa học ủng hộ việc kết phối thuốc như là lựa chọn ban đầu để hạ huyết áp còn rất hạn chế, một số nghiên cứu quan sát ủng hộ cách tiếp cận này. Tăng huyết áp là do ảnh hưởng của nhiều cơ chế làm áp lực máu tăng lên và đơn trị liệu chỉ nhằm vào một trong số các cơ chế này. Hơn nữa, thuốc điều trị chỉ nhằm vào một cơ chế thường khởi phát các hiệu ứng điều hòa ngược lại làm hạn chế đáp ứng chung. Vì phối hợp

thuốc điều trị sẽ nhằm vào nhiều cơ chế làm áp lực máu tăng lên và do vậy, làm hạn chế hiệu ứng điều hòa ngược lại, đáp ứng của huyết áp sẽ tốt hơn và sự kiểm soát sẽ đạt được nhanh chóng hơn đơn trị liệu. Thêm nữa, rất nhiều thuốc có tác dụng phụ phụ thuộc vào liều. Liều thấp của hai thuốc có thể dung nạp tốt hơn liều cao của một thuốc. Các nghiên cứu cũng cho thấy hiệu quả làm giảm huyết áp của phối hợp các thuốc được dự đoán trước dựa vào tác dụng cộng hưởng và đáp ứng chung của việc sử dụng hai thuốc sẽ cao gấp năm lần hiệu quả của tăng gấp đôi liều một thuốc. Thêm nữa, sự liên quan giữa khoảng thời gian đạt được sự kiểm soát huyết áp và biến cố lâm sàng đã được ghi nhận. Một nghiên cứu ở Canada so sánh việc điều trị theo khuyến cáo quốc gia hiện hành với phác đồ điều trị bắt đầu bằng kết hợp thuốc lợi tiểu liều thấp với ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể và tăng liều dần để kiểm soát được huyết áp. Sau 6 tháng, tỷ lệ kiểm soát huyết áp cao hơn có ý nghĩa ở nhóm được điều trị theo phác đồ kết hợp thuốc so với nhóm điều trị theo khuyến cáo, điều trị bắt đầu bằng đơn trị liệu và tăng dần liều thuốc ban đầu này. Các hướng dẫn gần đây đều gợi ý bắt đầu điều trị bằng cách phối hợp 2 thuốc khi trị số huyết áp $\geq 20/10$ mmHg so với mục tiêu cần điều trị, bao gồm hầu hết các bệnh nhân tăng huyết áp giai đoạn 2. Sự kết hợp hai thuốc hiệu quả nhất là thuốc lợi tiểu phối hợp với một trong các nhóm thuốc được khuyến cáo là lựa chọn hàng đầu. Một nghiên cứu gần đây cho thấy hiệu quả vượt trội của sự phối hợp thuốc ức chế men chuyển với chẹn kênh canxi nhóm dihydropyridine so với sự phối hợp giữa thuốc lợi tiểu với ức chế men chuyển. Sử dụng thuốc phối hợp khi khởi đầu điều trị một cách thường quy hơn có thể làm tăng tỷ lệ kiểm soát huyết áp và làm giảm tử suất và bệnh suất tim mạch do tăng huyết áp. Một viên thuốc kết hợp có thể được sử dụng ngay khi bắt đầu điều trị hoặc làm đơn giản hóa chế độ điều trị khi cần phải phối hợp thuốc thứ hai để kiểm soát huyết áp.

71

Cắt dây thần kinh thận bằng năng lượng có tần số radio qua ống thông

Mặc dù có nhiều loại thuốc hạ huyết áp hiệu quả, các chiến lược phối hợp thuốc khác nhau, các biện pháp giúp làm tăng sự gắn kết của người bệnh và thay đổi lối sống, nhưng khoảng một nửa số bệnh nhân vẫn có huyết áp cao hơn mục tiêu khuyến cáo. Những khó khăn trong việc kiểm soát huyết áp hiện nay cho thấy một cơ chế bệnh sinh đã kháng lại các can thiệp bằng thuốc. Bên cạnh một số hạn chế cố hữu trong thực hành lâm sàng như sự trì trệ của thầy thuốc hay ác cảm của người bệnh phải sử dụng nhiều thuốc kéo dài gần như suốt đời để điều trị một bệnh hầu như không có triệu chứng trên lâm sàng.

Thần kinh giao cảm của thận đóng vai trò quan trọng trong gây ra và kéo dài vĩnh viễn tình trạng tăng huyết áp. Các nghiên cứu cho thấy hệ thần kinh giao cảm của thận bị hoạt hóa ở hầu hết các bệnh nhân bị tăng huyết áp nguyên phát. Các dây thần kinh giao cảm ly tâm kích thích giải phóng renin, tăng tái hấp thu natri ở ống thận và làm giảm dòng máu đến thận. Các tín hiệu hướng tâm từ thận điều biến sự hoạt động của hệ thần kinh giao cảm trung ương và do vậy, trực tiếp tham gia vào cơ chế thần kinh gây tăng huyết áp.

Phẫu thuật cắt dây thần kinh giao cảm không chọn lọc đã được sử dụng để điều trị những trường hợp tăng huyết áp nặng, trước khi có các thuốc điều trị hạ huyết áp hiệu quả. Gần đây, với sự phát

triển của kỹ thuật can thiệp nội mạch qua ống thông đã giúp các thầy thuốc đưa ống thông vào lòng động mạch thận để tiếp cận với các dây thần kinh thận ở lớp ngoại mạc của các động mạch thận và cắt dây thần kinh thận một cách chọn lọc bằng năng lượng có tần số radio. Nghiên cứu đầu tiên trên người cho thấy, giảm hoạt tính giao cảm và sự giải phóng renin cùng với giảm các tín hiệu đi ra từ hệ giao cảm trung ương sau khi cắt thành công dây thần kinh thận. Các thử nghiệm về hiệu quả và tính an toàn của thủ thuật này đã cho thấy, trị số huyết áp giảm đi rõ rệt mà không hề có bất kỳ một biến chứng nặng nào liên quan đến thủ thuật.

Sử dụng đường vào qua động mạch đùi, tương tự như kỹ thuật can thiệp động mạch thận. Ống thông can thiệp được đẩy vào động mạch thận và kết nối với hệ thống tạo năng lượng có tần số radio. Sau đó tiến hành cắt dây thần kinh thận bằng năng lượng có tần số radio tại 5-6 vị trí riêng rẽ, dọc theo chiều dài và chu vi của cả hai động mạch thận chính. Bệnh nhân được dùng heparin để đạt thời gian ACT > 250 giây. Trong khi làm thủ thuật có thể sử dụng các thuốc giảm đau nếu bệnh nhân đau nhiều, hoặc cho atropin nếu bệnh nhân xuất hiện nhịp chậm.

Những thử nghiệm ban đầu cho thấy, thủ thuật cắt dây thần kinh thận qua ống thông đã làm giảm rõ rệt huyết áp ở những bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát chưa kiểm soát trị số huyết áp được với từ ba loại thuốc hạ áp trở lên. Lợi ích này được đánh giá bằng đo huyết áp tại phòng khám, theo dõi huyết áp tại nhà và đo huyết áp 24 giờ. Nguyên lý của thủ thuật dựa trên nền tảng là các bằng chứng cho thấy hệ thần kinh giao cảm thận thường bị hoạt hóa ở bệnh nhân tăng huyết áp tiên phát, các thực nghiệm cắt dây thần kinh thận và kết quả của phương pháp phẫu thuật cắt không chọn lọc thần kinh giao cảm thận trước đây. Cắt chọn lọc dây thần kinh thận qua ống thông làm giảm sự hoạt hóa của các dây thần kinh giao cảm ly tâm, được chứng minh qua nồng độ noradrenaline giảm

xuống, tăng dòng máu đến thận và giảm hoạt tính của renin huyết thanh. Giảm vai trò của thận đối với thần kinh giao cảm trung ương có thể cũng đóng vai trò quan trọng. Các dây thần kinh hướng tâm của thận truyền tín hiệu đến vùng dưới đồi có thể kích thích hệ thần kinh giao cảm trung ương và do vậy, gây tăng huyết áp và sức cản mạch máu hệ thống. Kích thích hệ thần kinh giao cảm trung ương do các dây thần kinh hướng tâm của thận là yếu tố quan trọng gây hoạt hóa thần kinh giao cảm và tăng huyết áp ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối. Các biểu hiện này giảm đi sau khi cắt thận. Cắt dây thần kinh thận làm giảm nồng độ noradrenaline ở toàn cơ thể và giảm các tín hiệu thần kinh giao cảm tới mạch máu của cơ xương, khi đo hoạt tính giao cảm cơ sau cắt dây thần kinh giao cảm thận. Do vậy, cắt các dây thần kinh hướng tâm và ly tâm của thận ở các bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị có thể đóng góp quan trọng làm giảm huyết áp.

Một điều đáng quan tâm là dây thần kinh giao cảm sẽ phát triển lại, có thể làm giảm hiệu quả điều trị. Mặc dù các sợi thần kinh có thể phát triển ở các tạng sau khi được cấy, ghép nhưng không thấy sự hồi phục chức năng thần kinh giao cảm ở thận. Hơn nữa, các sợi thần kinh hướng tâm có thể không bao giờ lấy lại được chức năng, như bệnh nhân sẽ không có triệu chứng đau thắt ngực cho dù động mạch vành bị tổn thương sau khi ghép tim. Trong các thử nghiệm ban đầu, hiệu quả hạ huyết áp vẫn được duy trì qua 2 năm theo dõi và điều này có thể dự báo hiệu quả bảo vệ bệnh nhân khỏi các biến chứng liên quan đến huyết áp, kể cả tử vong.

Nguy cơ mắc đái tháo đường do thuốc hạ áp

Đái tháo đường và tăng huyết áp thường đi cùng nhau, và sự kết hợp này là điềm báo những hậu quả đáng quan ngại. Một số thuốc hạ áp có những ảnh hưởng tiêu cực đến chuyển hóa, làm các nhà khoa học phải tiến hành phân tích lại về tỷ lệ mới mắc đái tháo đường, ở một số thử nghiệm điều trị tăng huyết áp. Hầu hết các thử nghiệm đều cho thấy tỷ lệ mới mắc đái tháo đường cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazide và/hoặc chẹn beta so với thuốc ức chế men chuyển, ức chế thụ thể angiotensin hoặc chẹn kênh canxi. Các bằng chứng gần đây cho thấy, thuốc ức chế thụ thể angiotensin và ức chế men chuyển ít gây đái tháo đường hơn thuốc chẹn kênh canxi một cách có ý nghĩa. Rất khó để có thể kết luận là các thuốc tác động đến hệ renin-angiotensin có tác dụng chống đái tháo đường thực sự, hay chúng chỉ đơn giản là không gây ra đái tháo đường như thuốc lợi tiểu thiazide và chẹn beta, hay với mức độ ít hơn so với thuốc chẹn kênh canxi. Thử nghiệm SHEP, điều trị tăng huyết áp có đối chứng với giả dược, cho thấy tỷ lệ mắc đái tháo đường cao hơn ở nhóm điều trị thuốc (thuốc lợi tiểu và thường phối hợp với chẹn beta). Thử nghiệm MRC được thực hiện ở các đối tượng lớn tuổi cũng cho kết quả tương tự. Kết quả các phân tích tổng hợp gần đây cũng tái khẳng định, tỷ lệ mới mắc đái tháo đường ít hơn ở nhóm giả dược so với nhóm thuốc lợi tiểu hoặc chẹn beta. Các thử nghiệm có đối chứng với giả dược được tiến hành trên các bệnh nhân tăng

huyết áp có nguy cơ tim mạch cao, suy tim mạn tính, cũng cho thấy tỷ lệ bị đái tháo đường mới mắc thấp hơn ở nhóm bệnh nhân được điều trị bằng ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể so với nhóm điều trị bằng giả dược. Nhưng cũng cần phải nhấn mạnh là tất cả các thử nghiệm với giả dược (cũng như điều trị thuốc) đều trên cơ sở bệnh nhân đã được điều trị bằng rất nhiều loại thuốc khác nhau, trong đó thuốc lợi tiểu và chẹn beta thường được sử dụng, và các thuốc cũng có thể thay đổi nhiều trong quá trình nghiên cứu. Một yếu tố nhiễu tương tự làm việc giải thích kết quả của thử nghiệm DREAM trở nên khó khăn: tỷ lệ mới mắc đái tháo đường ở những người rối loạn dung nạp glucose được sử dụng ramipril không thấp hơn so với nhóm giả dược. Tuy nhiên, gần một nửa đối tượng tham gia nghiên cứu DREAM có tăng huyết áp và 1/3 có rối loạn lipid máu, với một số lượng lớn các bệnh nhân được điều trị các loại thuốc hạ huyết áp và hạ lipid máu khác nhau. Một phân tích gộp 22 thử nghiệm với hơn 160.000 đối tượng nghiên cứu đã cho thấy, tỷ lệ đái tháo đường mới mắc thấp nhất ở nhóm được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển và ức chế thụ thể angiotensin, tiếp theo là chẹn kênh canxi và giả dược, chẹn beta và lợi tiểu có tỷ lệ đái tháo đường mới mắc cao hơn.

Đái tháo đường mới mắc liên quan đến điều trị có thể có tiên lượng tốt hơn đái tháo đường “tự phát”. Lời nhận xét này dựa trên quan sát cho thấy, bệnh nhân mới xuất hiện đái tháo đường trong quá trình nghiên cứu có tử suất và bệnh suất tương tự như các bệnh nhân không bị đái tháo đường. Tuy nhiên, chúng ta đều biết rằng, các biến chứng tim mạch của đái tháo đường thường xuất hiện sau một khoảng thời gian nhất định (hơn 10 năm), và muộn hơn thời gian của các thử nghiệm. Các nghiên cứu kéo dài (16-30 năm) cho thấy, tỷ lệ biến chứng tim mạch cao hơn ở các bệnh nhân đái tháo đường xuất hiện trong quá trình điều trị tăng huyết áp, mà chủ yếu

là điều trị bằng thuốc lợi tiểu và/hoặc thuốc chẹn beta. Ngoại trừ nghiên cứu SHEP, những người bị đái tháo đường mới xuất hiện trong số các bệnh nhân điều trị thuốc (chlorthadione, thường kết hợp với atenolol) có tỷ lệ tử vong tương tự như nhóm chứng, qua 14 năm theo dõi. Hạn chế của những thử nghiệm có thời gian theo dõi kéo dài nêu trên, là không được tiến hành dưới các điều kiện kiểm soát chặt chẽ và thường bị các yếu tố nhiễu ảnh hưởng đến việc nhận định kết quả. Do vậy, nói rằng đái tháo đường xuất hiện do điều trị và “tự phát” có tiên lượng khác nhau là không thể khẳng định và không đúng. Trong khi còn thiếu chứng cứ về diễn biến tự nhiên vô hại, tăng tỷ lệ đái tháo đường mới mắc với một số thuốc điều trị tăng huyết áp, đã làm nổi lên sự quan ngại của các thầy thuốc lâm sàng.

73

Nguy cơ ung thư do thuốc hạ áp

Rất nhiều thuốc hạ huyết áp được cho là có thể gây ung thư, chỉ những thử nghiệm theo dõi lâu dài mới có thể cung cấp những bằng chứng về vấn đề này. Một phân tích gộp 8 nghiên cứu ngẫu nhiên có kiểm chứng, để đánh giá sự liên quan giữa thuốc ức chế thụ thể angiotensin II với ung thư. Phân tích đã không đưa ra được chứng cứ đủ để kết luận, là thuốc ức chế thụ thể angiotensin II làm tăng nguy cơ bị bệnh ác tính. FDA đang tiếp tục xem xét và vẫn chưa đưa ra kết luận là thuốc ức chế thụ thể angiotensin II làm tăng nguy cơ ung thư, nhưng đã chỉ ra rằng, lợi ích của việc dùng thuốc ức chế thụ thể angiotensin II vượt xa những nguy cơ mà nó có thể mang lại, sau khi đã xem xét đến các khía cạnh an toàn.

Chương 4

ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP Ở CÁC ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT

- 74. Đái tháo đường
- 75. Tăng huyết áp và hội chứng chuyển hóa
- 76. Tăng huyết áp và bệnh mạch máu não
- 77. Bệnh động mạch vành
- 78. Suy tim
- 79. Rung nhĩ
- 80. Bệnh thận không do đái tháo đường
- 81. Người lớn tuổi
- 82. Tăng huyết áp ở phụ nữ
- 83. Tăng huyết áp ở trẻ em và người trẻ
- 84. Tăng huyết áp kháng trị
- 85. Con tăng huyết áp: tăng huyết áp cấp cứu và tăng huyết áp khẩn cấp

74

Đái tháo đường

Đái tháo đường rất phổ biến ở những bệnh nhân tăng huyết áp. Khi 2 bệnh này xảy ra cùng lúc, thì bệnh nhân sẽ có nguy cơ cao mắc biến chứng tim mạch và thận. Hơn 35% bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường và khoảng 75% bệnh nhân đái tháo đường đang điều trị có huyết áp $> 130/80$ mmHg. Hơn nữa bệnh nhân đái tháo đường có huyết áp $> 140/90$ mmHg. Điều trị phù hợp cho bệnh nhân đái tháo đường có tăng huyết áp, hướng tới mục tiêu giảm thiểu tối đa ảnh hưởng của những rối loạn này lên các vấn đề về tim mạch và thận, mặc dù bệnh lý võng mạc tiến triển tốt khi tăng huyết áp được điều trị tích cực.

Đái tháo đường là nguyên nhân hàng đầu dẫn tới bệnh thận giai đoạn cuối ở Hoa Kỳ. Huyết áp tăng, làm tăng nguy cơ dẫn đến bệnh thận giai đoạn cuối và huyết áp hạ làm chậm tiến triển của bệnh thận. Các nghiên cứu cho thấy hạ huyết áp do điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển và ức chế thụ thể, sẽ làm chậm lại sự tiến triển của biến chứng thận trên bệnh nhân đái tháo đường type 1 và 2. Ở bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường và biến chứng thận, ức chế men chuyển và ức chế thụ thể nên được phối hợp điều trị. Gần như tất cả các bệnh nhân có suy chức năng thận đều cần lợi tiểu để hạ huyết áp, đặc biệt hạ tới mức khuyến cáo $130/80$ mmHg. Ở thử nghiệm ALLHAT, một trong số các nghiên cứu có khả năng giải đáp câu hỏi này, nếu so sánh với ức chế men chuyển thì khi sử

dụng lợi tiểu trong điều trị, bệnh nhân hoàn toàn không mất đi khả năng kiểm soát tiến triển của biến chứng thận, kể cả khi bệnh nhân vừa có tăng huyết áp vừa có đái tháo đường. Một số nghiên cứu cho thấy, chẹn kênh canxi ít hiệu quả hơn so với ức chế men chuyển và ức chế thụ thể, trong ngăn ngừa biến chứng thận.

Biến chứng thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở bệnh nhân đái tháo đường là biến chứng tim mạch. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy nguy cơ mắc bệnh tim mạch giảm đi khi bệnh nhân đái tháo đường được điều trị hạ huyết áp tích cực. Trên thực tế, nguy cơ này gia tăng liên quan đến tăng huyết áp trên đái tháo đường và các nghiên cứu mô tả quan sát, cũng như các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân đái tháo đường đã hoàn toàn đủ chứng cứ thuyết phục, để thay đổi khuyến cáo của hầu hết các tài liệu hướng dẫn, đưa mục tiêu hạ huyết áp của bệnh nhân đái tháo đường xuống thấp hơn bệnh nhân không đái tháo đường.

Với những bệnh nhân mắc cả đái tháo đường và tăng huyết áp, mức huyết áp khuyến cáo là $< 130/80$ mmHg. Bằng chứng đưa ra bởi nghiên cứu HOT (Hypertension Optimal Treatment) đã xác định mức huyết áp tâm trương trên bệnh nhân đái tháo đường < 80 mmHg. Huyết áp tâm thu < 130 mmHg phần lớn dựa vào các số liệu mô tả cho thấy mối liên quan tuyến tính giữa huyết áp tâm thu và các vấn đề tim mạch xảy ra khi huyết áp tâm thu < 120 mmHg. Các thử nghiệm cũng cung cấp bằng chứng về lợi ích của việc huyết áp đạt mức 144 mmHg trong nghiên cứu UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes) và 138 mmHg ở thử nghiệm HOT. Năm 2010, nghiên cứu ACCORD đánh giá liệu mục tiêu huyết áp tâm thu thấp hơn < 120 mmHg, có tốt hơn so với mục tiêu hiện hành là huyết áp tâm thu < 140 mmHg hay không, để trả lời câu hỏi huyết áp tâm thu mục tiêu nào là tốt nhất cho những người bị đái

tháo đường. Nghiên cứu đánh giá hiệu quả của chế độ điều trị tăng huyết áp tích cực, với điều trị theo quy chuẩn ở 4.733 bệnh nhân. Huyết áp trung bình đạt được ở nhóm điều trị theo quy chuẩn là 133,5 mmHg so với 119,3 mmHg ở nhóm điều trị tích cực. Kết quả về tiêu chí chính (nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong, và tử vong do tim mạch), không thấy có sự khác biệt giữa hai nhóm. Hơn nữa, nhóm điều trị tích cực bị tác dụng phụ nhiều hơn. Tuy nhiên, tiêu chí phụ là đột quỵ giảm 42% ở nhóm điều trị tích cực, so với nhóm điều trị theo quy chuẩn ($P = 0,01$). Vì còn thiếu các chứng cứ ủng hộ việc thay đổi mục tiêu huyết áp cho người bị đái tháo đường, hầu hết các hướng dẫn năm 2010-2011 đều khuyến cáo huyết áp mục tiêu $< 130/80$ mmHg.

Mặc dù ức chế men chuyển và ức chế thụ thể tốt hơn nhiều so với các loại thuốc điều trị tăng huyết áp truyền thống khác, trong việc làm chậm tiến triển biến chứng thận trên bệnh nhân đái tháo đường, nhưng chúng không có lợi thế vượt trội so với thiazide hoặc chẹn kênh canxi trong phòng ngừa biến chứng tim mạch. Vì vậy, phần lớn các thuốc điều trị tăng huyết áp đều được khuyến cáo cho bệnh nhân đái tháo đường không có biến chứng thận và albumin niệu.

Lựa chọn thuốc điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân đái tháo đường

Hầu hết các nghiên cứu so sánh thuốc điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân đái tháo đường tương đối nhỏ và thường là nghiên cứu phụ trong các thử nghiệm lớn hơn. Hiện còn đang tranh cãi về tính an toàn và hiệu quả của ức chế canxi trong dự phòng biến cố tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường, cũng như đang lưỡng lự dùng thuốc lợi tiểu thiazide/tương tự thiazide, do tác hại lên sự nhạy cảm với insulin và các thông số chuyển hóa, và mối lo ngại đã

giảm nhờ các thử nghiệm lâm sàng gần đây. Các thử nghiệm trước đây cho thấy dùng lợi tiểu thiazide/tương tự thiazide sẽ gây rối loạn dung nạp glucose. Thuốc chẹn beta cũng gây rối loạn dung nạp glucose và rối loạn chuyển hoá lipid. Trong các thử nghiệm gần đây, khi kết hợp thuốc chẹn beta và lợi tiểu thiazide/tương tự thiazide thì tỷ lệ đái tháo đường mới phát sinh là 15%, nhiều hơn so với các thuốc mới như ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin và ức chế canxi.

Thuốc ức chế thụ thể cũng cho thấy vai trò chiến lược dựa trên chứng cứ ức chế hệ renin-angiotensin ở bệnh nhân đái tháo đường và tăng huyết áp. Nghiên cứu the Losartan Intervention for Endpoint (LIFE), chứng tỏ điều trị bằng losartan hiệu quả hơn atenolol về mặt giảm biến cố tim mạch, tử vong do nguyên nhân tim mạch và tử vong chung ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Các dữ liệu cho thấy thuốc ức chế thụ thể bảo vệ thận, phần nào tốt hơn, ức chế men chuyển ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Ở bệnh nhân đái tháo đường type 1, ức chế men chuyển bảo vệ thận tốt hơn nhưng lại không có dữ liệu quan trọng nào ủng hộ tác dụng bảo vệ tim, ngoại trừ việc cải thiện huyết áp.

Vai trò phối hợp thuốc hạ huyết áp trong đái tháo đường

Kiểm soát huyết áp tốt là vấn đề mấu chốt trong bảo vệ tim và thận ở bệnh nhân đái tháo đường. Hầu hết bệnh nhân tăng huyết áp và đái tháo đường đều cần phối hợp nhiều thuốc để đạt đích huyết áp mục tiêu theo khuyến cáo và nhiều bệnh nhân cần ≥ 3 loại thuốc. Thuốc phối hợp đường như luôn có thuốc lợi tiểu thiazide/tương tự thiazide. Nhờ ức chế hệ renin-angiotensin, đặc biệt tác dụng bảo vệ thận và tim, mà ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể trở thành thuốc phối hợp điều trị đặc biệt, ở bệnh nhân có tổn thương cơ quan đích. Nên dùng thuốc dạng viên phối hợp để giảm lượng

thuốc uống. Các thuốc khác thích hợp để đạt huyết áp mục tiêu là ức chế canxi tác dụng kéo dài, chẹn beta và chẹn alpha. Bệnh nhân suy thận và/hoặc có phù, có thể dùng thuốc lợi tiểu quai thay thế, hoặc kết hợp với thuốc lợi tiểu thiazide/giống thiazide.

Bệnh thận do đái tháo đường

Trong bệnh thận do đái tháo đường type 1: việc giảm huyết áp với ức chế men chuyển đã làm chậm tốc độ suy thận và làm chậm tiến trình chuyển từ pha albumin niệu vi thể sang bệnh thận mới xuất hiện. Nếu phải ngừng thuốc ức chế men chuyển do ho, thì nên thay bằng thuốc ức chế thụ thể. Nên tăng liều ức chế men chuyển lên tối đa mà bệnh nhân có thể dung nạp được. Để đạt huyết áp mục tiêu, các thuốc có thể dùng phối hợp được là thuốc lợi tiểu thiazide/tương tự thiazide liều thấp, chẹn kênh canxi, chẹn beta và alpha. Bệnh nhân đái tháo đường type 1 có albumin vi niệu hoặc protein niệu với bất cứ mức huyết áp nào, dường như vẫn có lợi khi dùng ức chế men chuyển (hoặc ức chế thụ thể) với liều tối đa. Tuy nhiên, chưa rõ ích lợi đó chỉ nhờ chẹn hệ renin-angiotensin, hay nhờ tác dụng hạ huyết áp phụ thêm. Mục tiêu hạ huyết áp là $< 130/80$ mmHg.

Đối với bệnh thận do đái tháo đường type 2: tăng huyết áp làm tăng tốc độ suy giảm chức năng thận ở bệnh nhân có bệnh thận. Hơn nữa, điều trị bằng thuốc hạ huyết áp đã làm chậm tiến triển bệnh thận do đái tháo đường type 2. Thuốc ức chế men chuyển có tác dụng làm giảm protein niệu và làm chậm việc chuyển từ albumin niệu vi thể sang bệnh thận mới xuất hiện, nhưng không rõ liệu thuốc có tác dụng bảo vệ thận khác không, ngoài việc hạ huyết áp ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có biến chứng bệnh thận. Hiện có nhiều bằng chứng lâm sàng ủng hộ ức chế thụ thể, do làm chậm việc chuyển từ albumin niệu vi thể sang bệnh thận mới xuất hiện (tiểu protein) và làm chậm tiến triển từ bệnh thận mới xuất hiện sang bệnh thận giai đoạn cuối.

Giảm nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường

Thuốc hạ lipid máu, chủ yếu nhóm statin, đem lại lợi ích ở bệnh nhân đái tháo đường và tăng huyết áp (đặc biệt là đái tháo đường type 2) có nguy cơ tim mạch cao, cũng như có bệnh tim mạch với bất kể mức cholesterol ban đầu. Một số khuyến cáo chỉ định dùng statin thường quy cho tất cả các bệnh nhân đái tháo đường type 2 có biến chứng tăng huyết áp. Đối với đái tháo đường type 1, chưa đủ dữ liệu để hướng dẫn dùng statin, nhưng với nguy cơ tim mạch cao như vậy, có vẻ hợp lý khi điều trị như ở đái tháo đường type 2. Aspirin liều thấp cũng dùng để dự phòng tiên phát bệnh tim mạch ở bệnh nhân > 50 tuổi khi huyết áp < 150/90 mmHg và khi nguy cơ bệnh tim mạch 10 năm > 20%. Cách thức điều trị nhắm đến nhiều yếu tố nguy cơ, nên được bổ sung bằng việc kiểm soát tối ưu đường máu và thay đổi lối sống.

75

Tăng huyết áp và hội chứng chuyển hóa

Thuật ngữ “hội chứng chuyển hóa”, mô tả một chuỗi các yếu tố nguy cơ tim mạch liên quan đến tăng huyết áp, béo bụng, rối loạn lipid máu và đề kháng insulin. Chẩn đoán hội chứng chuyển hóa, được chấp nhận trong bản hướng dẫn của Chương trình Giáo dục về Cholesterol Quốc gia Hoa Kỳ (ATP III) năm 2001 là khi có 3 hoặc nhiều hơn trong số 5 yếu tố nguy cơ. Tổ chức Y tế Thế giới có định nghĩa hơi khác ATP III về hội chứng chuyển hóa. Gần đây Tổ chức Đái tháo đường Thế giới (IDF), đưa ra tiêu chuẩn có cải biên phù hợp hơn. Ở Việt Nam nên sử dụng tiêu chuẩn này vì đơn giản, phổ biến và dễ áp dụng.

Nhiều triệu chứng liên quan khác cũng được báo cáo như tăng insulin máu, đề kháng insulin và tăng LDL-C nhỏ, đậm đặc. Hội chứng chuyển hóa cũng thường đi kèm tăng nồng độ các dấu ấn viêm, giảm tiêu sợi huyết (kể cả tăng chất ức chế yếu tố hoạt hóa plasminogen-1), tăng stress ôxy hóa, đạm niệu vi thể, bất thường điều hòa hệ thần kinh tự chủ, và hoạt hóa trục renin-angiotensin-aldosterone.

Tỷ lệ lưu hành hội chứng chuyển hóa phụ thuộc rất nhiều vào tuổi. Theo thống kê tại Hoa Kỳ, tần suất là 7% ở người 20-29 tuổi, nhưng tỷ lệ này tăng đến 40% hoặc hơn ở người > 60 tuổi. Tại Việt Nam, chưa có số liệu thống kê toàn dân, ngoài một số thống kê đơn lẻ tại một số trung tâm y tế, với tỷ lệ xấp xỉ 12% tại các thành phố lớn. Hội chứng chuyển hóa sẽ có thể gia tăng hơn nữa trong vài năm tới, chủ yếu vì sự gia tăng nhanh chóng của thừa cân, béo phì.

Hội chứng chuyển hóa ở nam giới, làm tăng nguy cơ bệnh mạch vành gây tử vong gấp 4 lần và tăng nguy cơ bệnh tim mạch và tỷ lệ tử vong chung gấp 2 lần, ngay cả khi đã hiệu chỉnh theo tuổi, LDL-C, thói quen hút thuốc lá và tiền sử gia đình có bệnh mạch vành. Hội chứng chuyển hóa cũng làm tăng nguy cơ bệnh mạch vành ở nữ. Bệnh nhân hội chứng chuyển hóa có nguy cơ bị đái tháo đường tăng lên gấp 5-9 lần. Xử trí lâm sàng hội chứng chuyển hóa bao gồm:

1. Thay đổi lối sống thích hợp là bước ngoặt quan trọng trong xử lý lâm sàng ở người trưởng thành.
2. Điều trị thừa cân và béo phì dựa vào những nguyên tắc cơ bản trong bản hướng dẫn lâm sàng về nhận biết, đánh giá và điều trị thừa cân và béo phì ở người trưởng thành. Hội chứng chuyển hóa có thể cải thiện khi tăng hoạt động thể lực.
3. Đại đa số những người có hội chứng chuyển hóa rơi vào nhóm tiền tăng huyết áp hoặc tăng huyết áp độ 1. Thay đổi lối sống là bước ngoặt quan trọng trong điều trị các bệnh nhân tiền tăng huyết áp hay hội chứng chuyển hóa, nhưng nếu huyết áp vẫn $> 140/90$ mmHg thì phải chỉ định điều trị thuốc.
4. Tăng triglyceride và giảm HDL là các bất thường điển hình về lipid trong hội chứng chuyển hóa. Tăng LDL không phải là triệu chứng chính của hội chứng chuyển hóa nhưng nó có vai trò quan trọng trong xử trí lâm sàng. Tất cả bệnh nhân có bất thường lipid về LDL, HDL hay triglyceride đều nên được điều trị.

Ở bệnh nhân có rối loạn dung nạp glucose và đái tháo đường, thay đổi lối sống là đơn giản nhất, bao gồm dinh dưỡng hợp lý và tăng hoạt động thể lực, có thể làm giảm khả năng bị đái tháo đường gần 60% ở những người có nguy cơ cao.

76

Tăng huyết áp và bệnh mạch máu não

Khoảng 80% đột quỵ là do nhồi máu não, mà nguyên nhân là bệnh mạch máu lớn hoặc nhỏ (khuyết não) và lấp mạch não; còn 10% do xuất huyết não và 10% không rõ nguyên nhân. Khoảng 20% bệnh nhân sẽ bị tử vong do nguyên nhân liên quan đến đột quỵ trong vòng vài tháng sau cơn cấp, nhưng tử vong sau 1 năm thường do bệnh tim mạch chứ không phải do đột quỵ tái phát.

Tăng huyết áp vẫn là yếu tố nguy cơ điều trị được quan trọng nhất trong dự phòng đột quỵ và việc điều trị làm giảm nguy cơ có ý nghĩa. Mối liên quan giữa trị số huyết áp và các kết cục tức thời (tử vong, di chứng hoặc đột quỵ tái phát) không rõ ràng. Một nửa bệnh nhân đột quỵ có tiền sử tăng huyết áp và có tới 40% đang uống thuốc hạ huyết áp khi xảy ra đột quỵ. Sau đột quỵ, huyết áp ngẫu nhiên thường sẽ tăng, với > 80% bệnh nhân có huyết áp $\geq 160/95$ mmHg trong vòng 48 giờ đầu sau sự cố và sẽ giảm trong 10-14 ngày sau đó, rõ nhất là ở người tiếp tục uống thuốc hạ huyết áp. Các thử nghiệm lâm sàng về thuốc hạ huyết áp sau đột quỵ có cỡ mẫu nhỏ, nên hiện nay không biết liệu có nên tiếp tục dùng hay ngưng đột ngột thuốc điều trị sau đột quỵ. Chỉ có thể đề nghị dùng thuốc hạ huyết áp khi huyết áp tăng kéo dài sau đột quỵ (huyết áp tâm thu > 220 mmHg hoặc huyết áp trung bình > 130 mmHg), mặc dù các thử nghiệm lâm sàng không ủng hộ quan điểm này. Các thuốc như labetalol, nitrates và nitroprusside được dùng để hạ huyết áp cấp trong đột quỵ, đặc biệt khi đang dùng thuốc tiêu sợi huyết.

huyết áp cấp có thể đem lại lợi ích ở những bệnh nhân đột quỵ khác như xuất huyết não, những tình huống cấp cứu tim và mạch máu như bệnh não do tăng huyết áp, bóc tách động mạch chủ hoặc động mạch cảnh, nhồi máu cơ tim cấp hoặc đau thắt ngực. Gần một nửa số bệnh nhân sẽ tăng huyết áp từ 1-6 tháng sau đột quỵ và các nghiên cứu quan sát cho thấy, ở giai đoạn này huyết áp càng cao thì càng tăng nguy cơ đột quỵ tái phát và các biến cố tim mạch. Cho tới nay, chỉ có hai nghiên cứu nhỏ công bố từ hơn 30 năm trước, đánh giá lợi ích việc hạ huyết áp bằng thuốc ở bệnh nhân sau đột quỵ có tăng huyết áp trước đó và cho kết quả trái ngược nhau. Nghiên cứu PROGRESS là nghiên cứu lớn nhất chứng tỏ lợi ích của hạ huyết áp (dùng ức chế men chuyển perindopril có/không có kèm theo indapamide) lên tỷ lệ đột quỵ tái phát và các biến cố tim mạch chính ở bệnh nhân có tiền sử đột quỵ hoặc thiếu máu não thoáng qua, bất kể mức huyết áp nền khi bắt đầu nghiên cứu. Không có khuyến cáo chắc chắn về nhóm thuốc nào tốt hơn trong tình huống này, nhưng dường như thuốc chẹn beta kém hơn thuốc thiazide/giống thiazide và/hoặc ức chế men chuyển. Cũng không rõ khi nào thì bắt đầu dùng/dùng lại thuốc hạ huyết áp, nhưng về góc độ thực hành thường khởi trị vài tuần sau đột quỵ. Việc can thiệp hạ huyết áp mạnh trong xuất huyết não tiên phát hiện vẫn không có quan điểm rõ ràng. Giống như cách điều trị tăng huyết áp chung, phải xem xét các yếu tố nguy cơ khác của đột quỵ và cơn thiếu máu não thoáng qua. Có bằng chứng ủng hộ việc dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu ở bệnh nhân nhồi máu não hoặc có cơn thiếu máu não thoáng qua. Aspirin (75- 300 mg/ngày), sẽ làm giảm nguy cơ biến cố tim mạch khoảng 11% sau đột quỵ (bất kể trị số huyết áp lúc vào viện) và 20% ở bệnh nhân có tiền sử thiếu máu não cục bộ. Với bệnh nhân rung nhĩ, thuốc chống đông sẽ làm giảm được tỷ lệ đột quỵ 60% (chú ý kiểm soát tăng huyết áp

nếu có) và dùng statin sẽ hạ nguy cơ biến cố mạch máu chính > 20% ở bệnh nhân có cholesterol toàn phần > 3,5 mmol/L. Ở bệnh nhân hẹp động mạch cảnh nặng có triệu chứng (> 70% nhưng không phải gần tắc), phẫu thuật bóc lớp nội mạch động mạch cảnh làm giảm đột quỵ 40%.

Hội Đột quỵ Hoa Kỳ cũng có những hướng dẫn cho bệnh nhân mới bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ, khi huyết áp tâm trương 120-140 mmHg cần giảm huyết áp một cách thận trọng khoảng 10-15%, đồng thời phải theo dõi bệnh nhân cẩn thận để phát hiện dấu hiệu thần kinh xấu đi do huyết áp thấp. Nếu huyết áp tâm trương > 140 mmHg, nên dùng natri nitroprusside truyền tĩnh mạch và theo dõi sát nhằm giảm huyết áp xuống 10-15%.

Huyết áp cao, làm ảnh hưởng đến việc dùng thuốc chống đông trong đột quỵ do thiếu máu cục bộ. Khi huyết áp tâm thu > 185 mmHg hoặc huyết áp tâm trương > 110 mmHg là chống chỉ định dùng chất hoạt hóa plasminogen của mô (t-PA) trong vòng 3 giờ đầu của cơn đột quỵ thiếu máu cục bộ. Khi bắt đầu dùng thuốc kháng đông, nên theo dõi sát huyết áp, nhất là trong vòng 24 giờ đầu tiên. Khi huyết áp tâm thu $\geq$ 180 mmHg hoặc huyết áp tâm trương $\geq$ 105 mmHg, thường cần phải điều trị bằng thuốc đường tĩnh mạch để phòng ngừa xuất huyết não thứ phát.

Bệnh động mạch vành

Bệnh nhân tăng huyết áp có nguy cơ bị nhồi máu cơ tim, bị các biến cố mạch vành và tử vong sau nhồi máu cơ tim cấp cao hơn. Cung cấp ôxy cho cơ tim bị hạn chế bởi bệnh động mạch vành, trong khi nhu cầu ôxy của cơ tim ở những bệnh nhân tăng huyết áp thường tăng lên vì tăng trở kháng tổng máu thất trái và thường có phì đại cơ thất trái. Làm giảm cả huyết áp tâm thu và tâm trương, sẽ làm giảm thiếu máu và phòng ngừa biến cố tim mạch ở các bệnh nhân có bệnh động mạch vành, một phần là do giảm nhu cầu ôxy của cơ tim. Tuy nhiên, một số nghiên cứu điều trị hạ huyết áp ở bệnh nhân mạch vành cho thấy, nguy cơ biến cố tim mạch tăng lên khi huyết áp tâm trương thấp. Ví dụ trong nghiên cứu SHEP, huyết áp tâm trương $< 55-60$ mmHg làm tăng biến cố tim mạch, bao gồm cả nhồi máu cơ tim. Tuy nhiên, giảm huyết áp tâm thu thì không làm tăng biến cố mạch vành như vậy (đường cong hình chữ J). Tóm lại, bệnh nhân có tắc nghẽn động mạch vành và/hoặc phì đại tâm thất trái có nguy cơ bị biến cố mạch vành tăng lên khi huyết áp tâm trương thấp. Nhưng nhìn chung, điều trị huyết áp tích cực có thể phòng ngừa được nhiều biến cố hơn là gây ra.

Với bệnh nhân có cơn đau thắt ngực ổn định hay thiếu máu cơ tim thầm lặng thì việc điều trị chủ yếu là phòng ngừa nhồi máu cơ tim, tử vong, giảm triệu chứng đau thắt ngực và thiếu máu cơ tim. Trừ khi có chống chỉ định, điều trị nên khởi đầu với thuốc chẹn beta giao cảm. Thuốc chẹn beta làm giảm huyết áp, giảm triệu

chứng đau thắt ngực, cải thiện tỷ lệ tử vong, và làm giảm cung lượng tim, tần số tim, và dẫn truyền nhĩ thất. Giảm co bóp cơ tim và tần số tim, làm giảm nhu cầu ôxy của cơ tim. Điều trị cũng bao gồm cai thuốc lá, kiểm soát đường máu, giảm lipid máu, ức chế kết tập tiểu cầu, vận động thể lực, và giảm cân nếu thừa cân béo phì.

Nếu cơn đau thắt ngực và huyết áp chưa kiểm soát được bằng thuốc chẹn beta giao cảm đơn trị liệu, hay thuốc chẹn beta có chống chỉ định như bệnh phổi tắc nghẽn, hen phế quản đang tiến triển, bệnh động mạch ngoại biên nặng, block nhĩ thất độ cao hay suy nút xoang, thì có thể dùng thuốc chẹn kênh canxi tác dụng kéo dài nhóm dihydropiridine hay nondihydropiridine. Thuốc chẹn kênh canxi làm giảm toàn bộ sức cản ngoại biên, dẫn đến làm giảm huyết áp và sức căng thành tim. Đồng thời cũng làm giảm sức cản động mạch vành và tăng tưới máu cho động mạch vành ở sau chỗ hẹp. Thuốc chẹn kênh canxi nhóm nondihydropiridine cũng làm giảm nhịp tim, khi kết hợp cùng với thuốc chẹn beta có thể gây chậm nhịp tim trầm trọng hay block nhĩ thất mức độ cao. Do vậy, thuốc chẹn kênh canxi nhóm dihydropiridine tác dụng kéo dài được lựa chọn để kết hợp với thuốc chẹn beta giao cảm. Nếu đau thắt ngực hoặc huyết áp vẫn chưa kiểm soát được với hai thuốc, có thể cho thêm nitrate, nhưng phải dùng thận trọng ở bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế PDE5 như sildenafil. Thuốc chẹn kênh canxi nhóm dihydropiridine tác dụng ngắn, không nên sử dụng vì có thể làm tăng tỷ lệ tử vong, đặc biệt là trong bệnh cảnh nhồi máu cơ tim cấp.

Suy tim

Hội chứng suy tim xuất hiện khi tim không đủ khả năng duy trì đầy đủ dòng máu phù hợp với nhu cầu tưới máu và chuyển hóa của các cơ quan. Khoảng 40 đến 50% bệnh nhân có triệu chứng suy tim, nhưng chức năng tâm thất trái còn bảo tồn. Những bệnh nhân này thường có tăng huyết áp, phì đại tâm thất trái, rối loạn chức năng tâm trương đơn độc, và gặp ở phụ nữ nhiều hơn. Các hệ thống thần kinh thể dịch khác nhau, đặc biệt là hệ renin-angiotensin-aldosterone và hệ thần kinh giao cảm có thể bị hoạt hóa đáp ứng với rối loạn chức năng thất trái. Nhưng sự hoạt hóa này có thể dẫn đến tái cấu trúc tâm thất bất thường, thất trái giãn ra nhiều hơn, làm giảm khả năng co bóp. Sự tiến triển bệnh lý dẫn đến rối loạn chức năng thất trái trầm trọng, có thể giảm đi đáng kể bởi điều trị hiệu quả với ức chế men chuyển, chẹn beta giao cảm, và lợi tiểu.

Khoảng 90% bệnh nhân suy tim có biểu hiện tăng huyết áp trước đó. Tăng huyết áp làm tăng nguy cơ bị suy tim lên gấp 2 đến 3 lần, đặc biệt là ở người lớn tuổi. Bệnh mạch vành gây ra 2/3 số trường hợp suy tim ở Hoa Kỳ. Tỷ lệ suy tim phải nhập viện đã tăng lên hơn 2 lần trong 20 năm qua, vì tuổi thọ tăng. Suy tim sẽ có tỷ lệ mắc cao hơn khi dân số có tuổi thọ ngày càng cao hơn.

Bệnh nhân suy tim giai đoạn A (NYHA I), là những người có nguy cơ cao bị suy tim nhưng chưa có triệu chứng lâm sàng hay rối loạn chức năng tâm thất trái. Điều trị bao gồm kiểm soát các yếu tố

nguy cơ như tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, tăng đường máu. Thuốc ức chế men chuyển có thể phù hợp, do hiệu quả có lợi trên tỷ lệ tử vong của bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao. Nghiên cứu ALLHAT cũng gợi ý lợi tiểu thiazide có lợi ích ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh. Bệnh nhân suy tim giai đoạn B (NYHA I), khi có suy giảm chức năng thất trái ($EF \leq 40\%$) nhưng không có triệu chứng suy tim trên lâm sàng, ức chế men chuyển và chẹn beta giao cảm được khuyến cáo. Các bệnh nhân bị suy tim giai đoạn C (NYHA II-III), có rối loạn chức năng thất trái và triệu chứng suy tim trên lâm sàng. Ở những bệnh nhân này, ức chế men chuyển và chẹn beta giao cảm lại được chỉ định. Thuốc đối kháng với aldosterone cũng có thể có giá trị trong tình huống này. Lợi tiểu quai thường cần thiết để kiểm soát ứ dịch. Tuy nhiên, chưa có bằng chứng là lợi tiểu ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh, và các thuốc lợi tiểu cũng có thể làm tăng creatinine huyết thanh khi dùng quá liều. Các bệnh nhân bị suy tim giai đoạn D (NYHA IV), có thể cần điều trị tích cực hơn như truyền thuốc tăng co bóp cơ tim, cấy máy phá rung, đặt máy tạo nhịp hai buồng thất, dụng cụ cơ học hỗ trợ thất trái hay thay tim, bên cạnh phác đồ điều trị giai đoạn C như đã mô tả ở trên.

Suy tim là một "chỉ định bắt buộc" sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong tất cả các giai đoạn. Bệnh nhân không dung nạp với ức chế men chuyển, ức chế thụ thể angiotensin có thể thay thế. Thuốc chẹn beta cũng được khuyến cáo trong suy tim, vì các nghiên cứu lâm sàng cho thấy làm giảm bệnh suất và tử suất, và cải thiện các triệu chứng suy tim.

Thuốc đối kháng aldosterone có thể mang đến những lợi ích thêm cho bệnh nhân bị rối loạn chức năng thất trái nặng, thường là cuối giai đoạn C (NYHA III-IV). Trong nghiên cứu RALES, liều thấp spironolactone (12,5-25 mg/ngày) sử dụng cùng phác đồ theo quy chuẩn đã làm giảm tỷ lệ tử vong 34%. Trong nghiên cứu

EPHESUS, eplerenone làm giảm tử vong 15% ở các bệnh nhân mới bị nhồi máu cơ tim có phân suất tống máu thất trái $\leq 40\%$, và 90% bệnh nhân có triệu chứng suy tim. Thuốc đối kháng aldosterone có nguy cơ làm tăng kali máu ngay cả với liều thấp (đặc biệt là từ khi bắt đầu hết bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển hay ức chế thụ thể angiotensin). Nhưng tỷ lệ tăng kali máu có thể giảm đi, bởi hạn chế sử dụng cho các bệnh nhân có creatinin huyết thanh $< 2,5$ mg/dL và theo dõi kali máu cẩn thận.

Mục tiêu huyết áp trong suy tim vẫn chưa được xác định, nhưng giảm huyết áp tâm thu sẽ mang lại lợi ích nhiều nhất. Trong hầu hết các thử nghiệm thành công, huyết áp tâm thu thấp hơn 110-130 mmHg. Một thử nghiệm cho thấy lợi ích với chẹn beta giao cảm ở các bệnh nhân có huyết áp tâm thu > 85 mmHg, gợi ý rằng huyết áp rất thấp (ví dụ huyết áp tâm thu < 100 mmHg), có thể là mục tiêu ở một số bệnh nhân suy tim.

Digoxin tiếp tục được sử dụng cho bệnh nhân suy tim cho dù các kết quả lâm sàng không hằng định. Trong nghiên cứu DIG, thuốc không làm giảm tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhân NYHA II-III đã sử dụng thuốc ức chế men chuyển và lợi tiểu, nhưng làm giảm các triệu chứng suy tim và tỷ lệ nhập viện vì suy tim.

79

Rung nhĩ

Tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất gây rung nhĩ. Rung nhĩ làm tăng gấp 2 đến 5 lần nguy cơ bị tử vong và bệnh tật do tim mạch, với tăng rõ rệt nguy cơ bị thuyên tắc mạch. Tăng khối lượng cơ thất trái và giãn nhĩ trái được xác định là yếu tố dự đoán độc lập của cơn rung nhĩ mới. Các bệnh nhân tăng huyết áp bị biến chứng này, cần điều trị hạ huyết áp tích cực. Kiểm soát huyết áp tốt là yêu cầu bắt buộc khi sử dụng thuốc chống đông, vì đột quỵ và chảy máu thường gặp khi huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg. Kết quả phân tích hồi quy hai nghiên cứu gần đây cho thấy, tỷ lệ rung nhĩ ít gặp hơn khi điều trị bằng thuốc ức chế thụ thể angiotensin. Các thuốc nhóm này có thể được lựa chọn sử dụng, trong khi chờ đợi những bằng chứng từ các nghiên cứu đang tiến hành.

Với những bệnh nhân đã bị rung nhĩ, hai nghiên cứu cho thấy cơn rung nhĩ tái phát ít hơn khi kết hợp thuốc ức chế thụ thể angiotensin với amiodarone. Các nghiên cứu đề cập ở trên đều có cỡ mẫu khá nhỏ và cần khẳng định bởi nghiên cứu lớn hơn, trước khi khuyến cáo kết hợp hai thuốc này để phòng ngừa thứ phát rung nhĩ. Cho đến thời điểm hiện nay, thuốc ức chế thụ thể angiotensin có thể được ưu tiên lựa chọn ở bệnh nhân đã có cơn rung nhĩ cần điều trị tăng huyết áp. Trong một phân tích tổng hợp bao gồm các số liệu đã đăng tải về phòng ngừa tiên phát và thứ phát rung nhĩ, thuốc ức chế men chuyển và ức chế thụ thể angiotensin làm giảm tỷ lệ xuất hiện cơn rung nhĩ tương tự ở các bệnh nhân bị cơn rung nhĩ kịch phát và suy tim sung huyết. Điều này gợi ý rằng, ức chế hệ renin-angiotensin bởi hai nhóm thuốc này là có lợi. Với rung nhĩ kéo dài, chẹn beta và thuốc chẹn kênh canxi loại không dihydropyridine vẫn là các nhóm thuốc quan trọng để kiểm soát tần số thất.

Bệnh thận không do đái tháo đường

Tăng huyết áp được nhận thức rõ ràng là một yếu tố nguy cơ làm bệnh thận tiến triển trở nên trầm trọng hơn. Vì vậy, mục tiêu điều trị của tăng huyết áp ở bệnh nhân có bệnh thận mạn tính là làm chậm quá trình suy giảm chức năng thận và giảm thiểu nguy cơ tim mạch. Cho dù tiểu albumin lượng nhỏ nhưng dai dẳng (thậm chí dưới ngưỡng albumin niệu vi thể) và/hoặc tăng nhẹ creatinine huyết thanh trước khi điều trị tăng huyết áp, thì đó vẫn là yếu tố dự báo mạnh về bệnh tật và tử vong do bệnh tim mạch sớm. Do đó, hầu hết bệnh nhân bị bệnh thận và tăng huyết áp dù đã điều trị nhưng có tổn thương cơ quan đích, thì vẫn có nguy cơ bị biến cố tim mạch đáng kể.

Hướng dẫn thực hành lâm sàng về tăng huyết áp và điều trị tăng huyết áp trên bệnh nhân có bệnh thận mạn tính, đã khuyến cáo mức huyết áp 130/80 mmHg ở bệnh nhân có bệnh thận mạn. Những tài liệu hướng dẫn này dựa trên các số liệu về dịch tễ cho thấy mối liên quan giữa tăng huyết áp với các bệnh về thận cũng như tim mạch, và các phân tích kết quả các thử nghiệm lâm sàng cho thấy ảnh hưởng có lợi của huyết áp thấp trên phòng ngừa bệnh thận và tim mạch. Tuy nhiên, chưa có bất kỳ một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đủ độ mạnh về thống kê cho thấy lợi ích của huyết áp mục tiêu này trên bệnh nhân suy thận mạn và phân tích tổng hợp các thử nghiệm có sẵn cho thấy nguy cơ tương đối bị suy thận giai đoạn cuối là 1,01 ở nhóm có huyết áp mục tiêu thấp hơn so với nhóm có huyết áp mục tiêu theo quy chuẩn. Với bệnh nhân có protein niệu > 1g/ngày, nhiều

bằng chứng đã cho thấy lợi ích thu được nhiều hơn, thậm chí với một mức huyết áp thấp hơn (125/75 mmHg).

Tuy nhiên, cần nhấn mạnh là quan niệm “hạ huyết áp càng nhiều càng tốt” đối với bệnh nhân bị bệnh thận và tăng huyết áp còn dựa trên số chứng cứ ít ỏi, và phần lớn là suy diễn từ các phân tích hồi cứu dữ liệu lâm sàng. Phân tích dưới nhóm của nghiên cứu Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) với 156 bệnh nhân có protein niệu > 1 g/24 giờ cho thấy tiến triển bệnh thận chậm hơn với huyết áp thấp hơn. Tuy nhiên, nghiên cứu the African American Study of Kidney Disease (AASK) không chứng tỏ huyết áp mục tiêu thấp (128/78 mmHg) sẽ bảo tồn chức năng thận tốt hơn huyết áp mục tiêu cao (141/85 mmHg) ở người Mỹ da đen bị bệnh thận không do đái tháo đường. Ngược lại, những người có albumine niệu > 300 mg/24 giờ ở nhóm huyết áp mục tiêu thấp < 130/80 mmHg có sự tiến triển bệnh thận chậm hơn qua theo dõi lâu dài.

Thuốc chẹn hệ renin-angiotensin được ủng hộ dùng rộng rãi nhờ tác dụng “bảo vệ thận “ vượt xa các nhóm thuốc chỉ hạ mỗi tỷ số huyết áp. Hiện có ít bằng chứng về tác dụng bảo vệ thận của ức chế thụ thể ở bệnh nhân suy thận mạn không do đái tháo đường. Trong nghiên cứu CO-OPERATE, kết hợp hai thuốc ức chế thụ thể và ức chế men chuyển sẽ có tác dụng kéo dài thời gian sống của thận hơn việc chỉ dùng ức chế thụ thể hoặc ức chế men chuyển. Các phân tích tổng hợp kết luận ức chế men chuyển có tác dụng bảo vệ thận ngoài việc hạ huyết áp. Tác dụng này rõ nhất ở người mới bị protein niệu. Kết quả là những bệnh nhân đái tháo đường có biến chứng thận hoặc mắc bệnh thận không do đái tháo đường với tỷ lệ protein/creatinin toàn phần ≥ 200 mg/g, nên được điều trị bằng ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể. Tác dụng chẹn hệ renin-angiotensin có lẽ ít quan trọng hơn chính việc kiểm soát huyết áp trong dự phòng suy thận, trong tiến triển của bệnh thận nặng và ở

những bệnh nhân không tiểu protein. Ức chế men chuyển có lẽ không bảo vệ thận ngoài tác dụng hạ huyết áp ở bệnh nhân có bệnh thận đa nang. Thuốc chẹn hệ renin-angiotensin (ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể) dùng một mình sẽ không đủ hiệu quả để kiểm soát huyết áp ở bệnh nhân có bệnh thận và tăng huyết áp. Thuốc nên dùng thêm là lợi tiểu thiazide/tương tự thiazide. Ở bệnh nhân phù hoặc suy thận nặng, ví dụ creatinine huyết thanh $> 200 \mu\text{mol/L}$, thuốc lợi tiểu thiazide/tương tự thiazide có thể không hiệu quả và nên dùng thuốc lợi tiểu quai (ví dụ furosemide) thay thế với liều cao hơn thông thường. Hầu hết bệnh nhân vẫn cần thêm thuốc hạ huyết áp khác nữa. Chẹn kênh canxi nhóm dihydropyridine là thuốc bổ sung có lợi khi cần dùng thêm thuốc khác.

81

Người lớn tuổi

Thế nào là người lớn tuổi và nhóm bệnh nhân này được đề nghị điều trị như thế nào?

Dân số lớn tuổi điển hình được xem là những người trên 75 tuổi. Tuy nhiên, dân số này không đồng nhất vì có sự khác biệt lớn về tuổi thọ, các bệnh phối hợp và mục tiêu sống. Điều trị cho nhóm bệnh nhân này khá khó khăn vì bị ảnh hưởng bởi tuổi tác và nhiều yếu tố như thể trạng, khả năng vận động và trình độ nhận thức. Do đó, những hướng dẫn hiện nay về chăm sóc người lớn tuổi đều nhấn mạnh vào việc chăm sóc theo từng bệnh nhân, dựa trên mục tiêu sống, tuổi thọ dự tính và nhu cầu của bệnh nhân.

Tỷ lệ bị tăng huyết áp rất cao, khoảng 60-80% ở nhóm bệnh nhân > 65 tuổi. Huyết áp tâm thu tăng và huyết áp tâm trương giảm ở độ tuổi sau 50-55. Vì vậy, tăng huyết áp ở người lớn tuổi được đặc thù bởi huyết áp tâm thu tăng, mạch nẩy và những thông số này là những dự báo chính cho tiến triển của bệnh. Ở bệnh nhân tăng huyết áp lớn tuổi, đo huyết áp ở tư thế đứng là việc rất quan trọng, do có sự gia tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng và nhu cầu sử dụng các thuốc có thể làm nặng thêm tình trạng này. Hơn nữa, những bệnh nhân có tình trạng tăng huyết áp nặng lên một cách cấp tính, hoặc mới mắc bệnh sau 50 tuổi, cần phải chú ý tìm nguyên nhân có thể gây tăng huyết áp thứ phát.

Mặc dù đã có bằng chứng ủng hộ mạnh mẽ về những lợi ích của điều trị tăng huyết áp ở người lớn tuổi, nhưng đây vẫn là nhóm ít

đạt được mức huyết áp khuyến cáo nhất. Giống như các đối tượng khác, thay đổi lối sống tỏ ra hiệu quả và là nền tảng của điều trị tăng huyết áp ở người lớn tuổi. Lựa chọn thuốc và các mục tiêu huyết áp ở người lớn tuổi tương tự như người trẻ, nhưng có thêm một vài điểm cần quan tâm. Liệu điều trị khởi đầu nên thấp hơn bệnh nhân trẻ, huyết áp nên được hạ từ từ. Phần lớn các bệnh nhân lớn tuổi đều đạt được mức huyết áp tâm trương mục tiêu, nhưng đưa huyết áp tâm thu về mục tiêu vẫn là một thách thức lớn. Cần phối hợp nhiều loại thuốc điều trị để đạt mục tiêu điều trị ở người lớn tuổi, đối tượng vốn đã cần phối hợp nhiều loại thuốc khác nhau để điều trị những bệnh kèm theo. Hầu hết các tài liệu hướng dẫn đều khuyến cáo sử dụng lợi tiểu. Chẹn kênh canxi cũng là một lựa chọn phù hợp với mức giá cao hơn và rủi ro biến chứng suy tim cao hơn.

Nên điều trị bệnh nhân rất lớn tuổi có tăng huyết áp đơn thuần không?

Ở người lớn tuổi, tác động lâu dài của tăng huyết áp trên tim (phì đại thất trái, rối loạn chức năng tâm trương) thường gặp. Tuy nhiên, không nên điều trị quá tích cực tăng huyết áp ở người lớn tuổi vì có nguy cơ hạ huyết áp. Những bằng chứng gần đây cho thấy, điều trị tăng huyết áp ở người lớn tuổi có lợi và có thể cải thiện tiên lượng tử vong. Trong thử nghiệm HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), 3.845 bệnh nhân trên 80 tuổi được phân bổ ngẫu nhiên sử dụng indapamide và perindopril so sánh với giả dược. Những bệnh nhân điều trị tăng huyết áp tích cực, có trị số huyết áp trung bình giảm 15,0/6,1 mmHg, thấp hơn nhóm điều trị với giả dược. Quan trọng nhất là nhóm bệnh nhân này giảm được 21% tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân, 30% tỷ lệ đột quỵ gây tử vong và không gây tử vong và 64% tỷ lệ suy tim. Dựa vào kết quả này, nên tiếp tục điều trị tăng huyết áp ngay cả ở người rất lớn tuổi.

82

Tăng huyết áp ở phụ nữ

Tuy thực tế cho thấy bệnh tim mạch là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở các nước, song chưa đến 50% phụ nữ có ý thức rằng bệnh tim mạch là mối đe dọa lớn nhất đến sức khỏe của họ. Ngoài ra, không phải bác sĩ nào cũng nghĩ đến bệnh tim mạch khi họ thăm khám cho bệnh nhân nữ. Vì vậy, tìm hiểu các khía cạnh riêng của bệnh tăng huyết áp ở phụ nữ sẽ giúp chúng ta chẩn đoán và điều trị tốt hơn các vấn đề phổ biến này, đồng thời có hướng dẫn thích hợp cho từng bệnh nhân.

Đặc điểm tăng huyết áp ở phụ nữ

Phụ nữ có huyết áp tâm thu thấp hơn nam giới trong giai đoạn trưởng thành, nhưng sau tuổi 60 thì ngược lại. Huyết áp tâm trương có khuynh hướng chỉ hơi giảm hơn ở phụ nữ so với nam giới bất kể tuổi tác. Tương tự, trong giai đoạn mới trưởng thành, tăng huyết áp ít gặp ở phụ nữ hơn nam giới. Tuy nhiên, sau tuổi 50, tỷ lệ tăng huyết áp gia tăng nhanh chóng ở phụ nữ so với nam giới, và tần suất tăng huyết áp ở phụ nữ tương đương hoặc nhiều hơn nam giới trong những năm 60 của cuộc đời. Mặc dù phụ nữ đáp ứng với thuốc hạ áp tương tự như nam giới, nhưng một vài tình huống đặc biệt đặt ra vấn đề phải chọn lựa cách điều trị cho phụ nữ. Chống chỉ định ức chế men chuyển và chẹn thụ thể angiotensin cho phụ nữ có ý định mang thai, vì nguy cơ gây phát triển bào thai bất thường. Nghiên cứu TOMHS cho thấy phụ nữ dễ bị tác dụng phụ nhiều hơn gấp hai lần

so với nam giới. Ví dụ, hạ natri do thuốc hạ áp nhiều hơn ở nữ giới, còn nam giới thì dễ bị bệnh thống phong (bệnh gout). Hạ kali máu thường gặp ở phụ nữ dùng lợi tiểu. Ho do ức chế men chuyển hay gặp ở nam giới, và phụ nữ thường than phiền về triệu chứng phù ngoài biên do chẹn kênh canxi và chứng rậm lông do minoxidil.

Thuốc uống tránh thai và tăng huyết áp

Thuốc tránh thai loại phối hợp dạng uống làm tăng huyết áp lên trung bình 5/3 mmHg và 1% phụ nữ bị tăng huyết áp nặng. Cơ chế gây tăng huyết áp chưa rõ và không dự báo được. Hơn nữa, huyết áp có thể tăng nhiều tháng hoặc nhiều năm sau khi dùng liệu thuốc tránh thai uống đầu tiên. Dùng thuốc tránh thai uống không những làm tăng nguy cơ tăng huyết áp, mà còn tăng nguy cơ đột quỵ và nhồi máu cơ tim, cho nên phải đo huyết áp trước khi dùng thuốc và sau đó 6 tháng. Nên dùng thuốc tránh thai dạng uống chỉ có progestogen cho phụ nữ bị tăng huyết áp hoặc phụ nữ bị tăng huyết áp nhưng vẫn muốn dùng thuốc tránh thai dạng uống, và khi đó cần theo dõi huyết áp cẩn thận. Đối với phụ nữ, đặc biệt người > 35 tuổi có các yếu tố nguy cơ khác như hút thuốc lá và chứng đau nửa đầu (cả hai dạng thường có ở độ tuổi này), nên dùng biện pháp tránh thai không có hóc môn.

Các chứng cứ về ảnh hưởng của liệu pháp hóc môn thay thế đến hệ tim mạch ở phụ nữ không nhất quán với nhau. Vì vậy, dù liệu pháp điều trị triệu chứng tiền mãn kinh có ích lợi rõ ràng, vẫn cần phải thông báo cho bệnh nhân về việc tăng nguy cơ tim mạch và các rối loạn khác do dùng thuốc.

Tăng huyết áp khi mang thai

Tăng huyết áp là bệnh lý thường gặp nhất trong khi mang thai và cũng là nguyên nhân chính gây ra bệnh tật, tử vong cho mẹ và thai nhi. Tăng huyết áp chiếm tỷ lệ 15% số phụ nữ mang thai và

chiếm tới 25% số phụ nữ sinh non nhập viện. Tăng huyết áp gặp trong rất nhiều tình huống khác nhau, trong đó tiền sản giật là một biến chứng nguy hiểm nhất.

Những thay đổi sinh lý của huyết áp thời kỳ mang thai

Trong thời gian đầu của quý thứ nhất, huyết áp giảm do các chất giãn mạch được giải phóng tại chỗ như prostacyclin và nitric oxide. Các chất này làm giảm huyết áp tâm trương, thông thường huyết áp tâm trương giảm khoảng 10 mmHg trong tuần từ 13 đến 20 của thai kỳ. Huyết áp giảm xuống thấp nhất vào tuần thứ 22-24. Sau đó huyết áp lại tăng dần lên gần với mức huyết áp trước khi mang thai. Ngay sau khi sinh, huyết áp giảm xuống và lại tăng lên trong 5 ngày đầu của thời kỳ hậu sản. Thậm chí có những phụ nữ huyết áp trước khi mang thai bình thường, nhưng sau khi sinh lại có tăng huyết áp thoáng qua trong 5 ngày đầu tiên của thời kỳ hậu sản, có lẽ là do nguyên nhân thần kinh vận mạch.

Định nghĩa về tăng huyết áp thai nghén và cách đo huyết áp

Tăng huyết áp thai nghén có thể được chẩn đoán dựa vào trị số huyết áp đo được hoặc dựa vào sự tăng của số đo huyết áp so với trước khi mang thai. Cũng giống như các trường hợp khác, huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg, thì được gọi là tăng huyết áp. Tuy nhiên, cũng cần phải lưu ý rằng trị số huyết áp thay đổi theo các giai đoạn của thai kỳ. Những phụ nữ mang thai vào quý thứ 2 của thai kỳ, nếu huyết áp tâm trương là 90 mmHg và cao hơn giới hạn trên của huyết áp trung bình là 3 độ lệch chuẩn thì được gọi là tăng huyết áp, đối với phụ nữ mang thai ở tuần 34 giá trị này là 2 độ lệch chuẩn, 1,5 độ lệch chuẩn cho những phụ nữ chuẩn bị sinh nở. Định nghĩa về tăng huyết áp tương đối thì cho rằng nếu huyết áp tâm thu tăng > 30 mmHg hoặc huyết áp tâm trương tăng > 15 mmHg so với mức huyết áp đo được ở thời điểm trước khi mang thai, thì được gọi là tăng huyết áp thai nghén.

Trị số huyết áp phải tăng ở ít nhất là 2 lần đo. Đo huyết áp khi thai phụ ở tư thế ngồi thoải mái và sử dụng loại băng cuốn phù hợp. Cuối quý 2 và đầu quý 3 của thai kỳ, tuần hoàn máu tĩnh mạch trở về tim bị cản trở do tử cung có thai đè vào tĩnh mạch chủ dưới, và nếu đo ở tư thế nằm thì phải yêu cầu thai phụ nằm nghiêng.

Nên sử dụng pha I và V (khi không nghe thấy tiếng đập nữa) Korotkoff để ghi nhận trị số huyết áp tâm thu và tâm trương thay cho pha IV (tiếng đập giảm đi), vì xác nhận trị số huyết áp ở pha này dễ dàng hơn và cũng gần với huyết áp tâm trương ở phụ nữ có thai hơn. Nếu pha V không nghe rõ thì có thể dùng pha IV thay thế. Các loại máy đo huyết áp tự động thường không phản ánh chính xác trị số huyết áp trong trường hợp tiền sản giật, và thường có xu hướng đánh giá thấp hơn mức huyết áp thực tế.

Phân loại tăng huyết áp ở phụ nữ có thai

Gồm 3 loại

- Tăng huyết áp vô căn
- Tăng huyết áp thai nghén
- Tiền sản giật

1. Tăng huyết áp vô căn

Tăng huyết áp vô căn chiếm 3-5% số lần mang thai của phụ nữ và ngày càng tăng do phụ nữ ngày nay thường sinh con trong độ tuổi muộn hơn (từ 30 cho đến 40 tuổi trở lên). Chẩn đoán tăng huyết áp vô căn dựa vào tiền sử có tăng huyết áp trước khi có thai hoặc số đo huyết áp $\geq 140/90$ mmHg ở thời điểm trước tuần lễ thứ 20 của thai kỳ. Tuy nhiên, còn có nhiều điểm cần bàn bạc lại về định nghĩa này. Chẳng hạn một phụ nữ bị tăng huyết áp từ trước mà không phát hiện ra, đến giai đoạn đầu của thai kỳ mức huyết áp sẽ giảm xuống theo sinh lý bình thường và sẽ bỏ sót chẩn đoán. Sau này, khi đo được trị số huyết áp cao hơn ở giai đoạn sau của thai kỳ

sẽ chẩn đoán nhầm là tăng huyết áp thai nghén. Đôi khi phải nhiều tháng sau thời kỳ hậu sản mới chẩn đoán được là tăng huyết áp vô căn, vì lúc này huyết áp không trở về mức bình thường như tăng huyết áp thai nghén. Hơn nữa, tiền sản giật đôi khi cũng có thể xảy ra trước tuần lễ thứ 20 của thai kỳ và sẽ bị chẩn đoán nhầm là tăng huyết áp vô căn.

Nếu thai phụ đã bị tăng huyết nhẹ trước đó, thì nguy cơ tiền sản giật sẽ tăng gấp đôi và nguy cơ giảm tuần hoàn nhau thai, chậm phát triển thai nhi trong buồng tử cung cũng tăng lên. Nhìn chung, nếu những phụ nữ này được kiểm soát huyết áp tốt thì quá trình mang thai vẫn có thể diễn ra bình thường và về mặt lâm sàng không khác gì so với những phụ nữ không bị tăng huyết áp. Tuy nhiên, nếu tăng huyết áp vô căn nặng (huyết áp tâm trương > 110 mmHg) trước tuần thứ 20 của thai kỳ thì nguy cơ tiền sản giật tăng lên đến 46%, và cũng tăng nguy cơ cho cả mẹ và thai.

2. Tăng huyết áp thai nghén

Gọi là tăng huyết áp thai nghén khi tăng huyết áp xảy ra vào nửa sau của thai kỳ ở người phụ nữ có huyết áp trước lúc mang thai hoàn toàn bình thường, không kèm theo protein niệu nhiều ($> 0,3\text{g}/24$ giờ) và các dấu hiệu của tiền sản giật. Tăng huyết áp thai nghén chiếm 6-7% số lần mang thai của phụ nữ và khỏi hoàn toàn khi hết thời kỳ hậu sản. Nguy cơ tiền sản giật là 15-26%, nguy cơ khác nhau tùy theo tăng huyết áp xuất hiện vào thời điểm nào của thai kỳ. Nếu tăng huyết áp xuất hiện vào tuần thứ 36 của thai kỳ thì nguy cơ giảm xuống chỉ còn 10%. Những trường hợp tăng huyết áp thai nghén thì huyết áp thường trở về bình thường sau đẻ 6 tuần .

3. Tiền sản giật và sản giật

Tiền sản giật thường xảy ra sau tuần thứ 20 của thai kỳ và gây tổn thương nhiều cơ quan khác nhau. Trước đây, người ta định nghĩa tiền sản giật dựa vào sự xuất hiện của tam chứng: tăng huyết

áp, phù và protein niệu. Nhưng quan niệm hiện nay thì cho rằng chỉ cần có tăng huyết áp thai nghén kèm với protein niệu ($> 0,3\text{g}/24$ giờ) là đủ để chẩn đoán tiền sản giật. Triệu chứng phù không nhất thiết phải có vì nó ít đặc hiệu. Tiền sản giật đôi khi cũng xảy ra ở những trường hợp thai chậm phát triển trong buồng tử cung mà những triệu chứng ở mẹ rất kín đáo. Sản giật xảy ra khi có cơn co giật toàn thể kèm theo các triệu chứng của tiền sản giật. Đôi khi sản giật xảy ra chính là yếu tố góp phần chẩn đoán tiền sản giật.

Tần suất xuất hiện tiền sản giật phụ thuộc rất nhiều vào tình trạng tăng huyết áp trước đó. Ngoài ra, còn có một số yếu tố làm tăng nguy cơ xuất hiện tiền sản giật. Tiền sản giật chiếm khoảng 5-6% số lần mang thai của phụ nữ, nhưng với những người có tăng huyết áp vô căn thì tỷ lệ này là 25%. Nguy cơ cho thai nhi ở những người mẹ bị tiền sản giật là chậm phát triển do giảm dòng máu nuôi dưỡng qua nhau thai và đẻ non. Trên thực tế, tiền sản giật là nguy cơ lớn nhất gây đẻ non (chiếm tới 25% tổng số trẻ sinh ra với cân nặng rất thấp ($< 1.500\text{ g}$)).

Sinh lý bệnh của tiền sản giật

Sinh lý bệnh và những biểu hiện lâm sàng của tiền sản giật được chia thành 2 giai đoạn. Giai đoạn đầu có sự bất thường về kiểu bám nhau. Ở người phụ nữ khỏe mạnh bình thường trong quý đầu của thời kỳ thai nghén, lá nuôi phôi bám vào màng rụng của tử cung và lan sâu xuống lớp cơ tử cung. Sự xâm nhập của nhau thai vào tử cung làm biến đổi các mạch máu có dạng xoắn cấu tạo bằng lớp cơ trơn và các sợi đàn hồi ở tử cung (các mạch này tăng gấp 4 lần về kích thước), xoắn hình sin làm tăng khả năng cấp máu và giảm sức cản, chính điều này làm cho việc cấp máu cho các lớp lá nuôi của thai được tốt hơn. Những thay đổi này bắt đầu ngay từ giai đoạn đầu của thời kỳ thai nghén, nhưng chỉ thực sự hoàn chỉnh vào quý 2 khi có một lớp lá nuôi khác làm thay đổi cấu trúc lớp áo giữa của mạch máu. Trong trường hợp tiền sản giật thì không có sự biến

đổi của các mạch máu như trên hoặc sự biến đổi chỉ xảy ra ở lớp màng rụng. Ngoài việc giảm khả năng biến đổi mô cơ của động mạch xoắn ở tử cung, các mạch máu ở những người bị tiền sản giật còn phụ thuộc vào hoạt động của hệ thần kinh tự động và bị canxi hóa. Chính điều này làm giảm sự cấp máu cho các lá nuôi phôi.

Giai đoạn tiếp theo là sự chuyển đổi từ việc kém thích nghi của thai và nhau thai trong buồng tử cung sang giai đoạn biểu hiện các triệu chứng ở mẹ một cách có hệ thống và các biểu hiện này rất đa dạng và không ai giống ai.

Các biến đổi sinh lý ở mạch máu không xảy ra làm tăng huyết áp, giảm thể tích huyết tương và giảm tưới máu ở tất cả các cơ quan, tổ chức ở người phụ nữ có thai. Có sự co thắt mạch máu, hoạt hóa tiểu cầu và các yếu tố đông máu làm tăng nguy cơ hình thành huyết khối nhỏ. Mối liên quan giữa bất thường về nhau thai và tổn thương các cơ quan tổ chức là do bất thường về chức năng nội mạc mạch máu và sự ôxy hóa. Điều trị tiền sản giật chủ yếu là phát hiện và điều trị các triệu chứng, cuối cùng là đình chỉ thai nghén (việc đình chỉ thai nghén sẽ góp phần điều trị thành công tiền sản giật). Trong một số trường hợp, tiền sản giật có thể xuất hiện ở những thai phụ có các biểu hiện lâm sàng rất nghèo nàn trước đó. Chính vì vậy, cần phải sàng lọc qua những lần khám thai trước khi sinh. Những người có nguy cơ cao bị tiền sản giật thì cần phải kiểm tra thường xuyên hơn, theo dõi và điều trị tích cực hơn.

Những yếu tố nguy cơ của tiền sản giật

1. Đa thai
2. Tiền sử gia đình có người bị tiền sản giật
3. Tăng huyết áp vô căn
4. Đái tháo đường
5. Tăng đề kháng Insulin
6. Chỉ số khối cơ thể cao (BMI)
7. Tăng đông (tăng đông có tính chất gia đình)

8. Bệnh lý thận (có kèm theo suy thận nặng hay không)
9. Tình trạng kinh tế xã hội thấp
10. Hội chứng kháng phospholipid (tăng đông mắc phải)
11. Trong tiền sử đã bị tiền sản giật
12. Phụ nữ da đen

Triệu chứng và dấu hiệu của tiền sản giật nặng

1. Đau hạ sườn trái hoặc đau kiểu rối loạn tiêu hóa do gan căng to, có thể kèm theo chảy máu vùng gan hoặc không
2. Đau đầu, có thể nhìn mờ (dấu hiệu của phù não)
3. Tăng phản xạ gân xương, có thể kèm rung giật
4. Co giật (phù não)

Điều trị tăng huyết áp trong thời kỳ mang thai

Tư vấn trước sinh

Có đến 50% số lần mang thai là không có dự kiến trước, vì vậy vấn đề tư vấn trước sinh trở nên khó khăn. Những phụ nữ bị tăng huyết áp trước khi mang thai cần được đánh giá kỹ để loại trừ những nguyên nhân gây tăng huyết áp thứ phát như bệnh lý thận, nội tiết, đánh giá hiệu quả điều trị huyết áp và chỉnh liều thuốc để đạt hiệu quả hạ áp tối ưu, giáo dục cho những phụ nữ này về nguy cơ xuất hiện tiền sản giật, bàn về việc phải thay đổi một số thuốc trong quý đầu của thai kỳ nếu họ muốn mang thai. Phần lớn những phụ nữ bị tăng huyết áp đều có thể có quá trình mang thai và sinh nở bình thường, nếu họ được kiểm soát huyết áp tốt và được theo dõi chặt chẽ, điều trị đúng và hiệu quả. Còn đối với các phụ nữ tăng huyết áp mà không được kiểm soát huyết áp tốt trong quý đầu của thai kỳ sẽ làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cho cả mẹ và thai nhi. Cần phải nhấn mạnh là không một thuốc nào trong số các thuốc hạ áp thường dùng trong lâm sàng có khả năng gây quái thai và người phụ nữ hoàn toàn có thể thụ thai một cách an toàn. Tuy nhiên, các thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin có thể

gây độc đối với thai và cần phải ngừng trong quý đầu của thai kỳ. Những phụ nữ đã có tiền sử sản khoa nặng nề do nguyên nhân tiền sản giật hay những người có nguy cơ cao, thì cần phải được thông báo về tình trạng bệnh tật của họ và điều trị dự phòng bằng aspirin liều thấp. Do tiền sản giật có liên quan tới rối loạn chức năng nội mạc mạch máu và ôxy hóa, nên người ta cũng quan tâm đến vấn đề sử dụng các vitamin chống ôxy hóa vào quý 2 của thai kỳ như vitamin C, vitamin A. Thử nghiệm lâm sàng đầu tiên về vai trò của các vitamin chống ôxy hóa cho kết quả tốt ở những phụ nữ có nguy cơ cao, điều này được chứng minh qua sự cải thiện chức năng nội mạc mạch máu và khả năng chống ôxy hóa qua các bằng chứng về sinh hóa trong huyết thanh, làm giảm tỷ lệ tiến triển thành tiền sản giật.

Chăm sóc trước sinh

Chăm sóc mẹ: Đo huyết áp và tìm xem có protein niệu hay không là 2 vấn đề cơ bản để chẩn đoán sàng lọc tiền sản giật ở tất cả các phụ nữ có thai. Nếu nghi ngờ tăng huyết áp áo choàng trắng có thể dùng máy đo huyết áp tự động để đo huyết áp trong thời gian ở ngoài bệnh viện như đối với quần thể bình thường.

Đối với những phụ nữ có nguy cơ bị tiền sản giật cao cần được theo dõi chặt chẽ tại các bệnh viện chuyên khoa. Một vấn đề nữa trong đánh giá nguy cơ tiền sản giật là siêu âm Doppler động mạch tử cung ở cùng thời điểm làm siêu âm phát hiện các dị tật của thai trong khoảng thời gian từ tuần 20 đến tuần 22 của thai kỳ và làm xét nghiệm máu. Huyết áp tăng, huyết áp lên xuống bất thường và có protein niệu là các dấu hiệu cần phải thăm khám và làm xét nghiệm kỹ hơn. Nếu protein niệu $> 1+$ bằng phương pháp dùng que thử thì phải định lượng protein niệu 24 giờ hoặc tính tỷ lệ protein/creatinin. Nếu ngay từ đầu đã xuất hiện protein niệu nhiều mà không có bệnh lý thận kèm theo thì đó là một yếu tố rất có giá trị để tiên lượng tiền sản giật. Tùy theo mức độ nặng của các triệu

chứng ở mẹ và tốc độ phát triển của thai mà có thể cho thai phụ nhập viện hoặc đến khám hàng ngày như một bệnh nhân ngoại trú. Có nhiều trường hợp các triệu chứng lúc đầu rất kín đáo hoặc không đặc hiệu. Mặc dù vậy, những dấu hiệu như đau đầu, nhìn mờ hay đau bụng, là những triệu chứng rất có giá trị để nhận biết tiền sản giật nặng.

Siêu âm Doppler động mạch tử cung: Dùng Doppler xung và Doppler màu đánh giá động mạch tử cung có thể thấy tăng sức cản của mạch máu nhau thai do hậu quả của việc mất sự xâm nhập của lá nuôi phôi vào các động mạch xoắn của tử cung hoàn toàn hay một phần. Ngoài việc đánh giá sức cản, người ta còn tìm sự bất thường về hình dạng của các sóng. Siêu âm Doppler động mạch tử cung trong tuần 20-24 của thai kỳ rất có giá trị dự đoán tiền sản giật. Những thai phụ có hình ảnh siêu âm Doppler mạch máu tử cung bình thường được coi là những đối tượng có nguy cơ thấp, trong khi những người có bất thường được xếp vào những đối tượng có nguy cơ cao (20% trong số này xuất hiện tiền sản giật và phải được theo dõi chặt chẽ).

Đánh giá sự phát triển của bào thai: Thai nhi của những sản phụ bị tăng huyết áp từ trước hoặc những người bị tiền sản giật đều đứng trước nguy cơ chậm phát triển trong buồng tử cung. Những phụ nữ này cần được siêu âm định kỳ để đánh giá sự phát triển của thai, thể tích nước ối và dòng máu động mạch rốn tới nuôi thai. Trong trường hợp tiền sản giật nặng thì nguy cơ sinh non trước tuần lễ thứ 34 là rất lớn, cần dùng corticoid (dexamethasone) tiêm bắp để thúc đẩy sự trưởng thành của phôi thai ngay khi dự đoán nguy cơ sinh non.

Các xét nghiệm cần thiết ở bệnh nhân tăng huyết áp thai nghén

Xét nghiệm nước tiểu nếu thử bằng que thử thấy protein niệu > 1+ cần định lượng protein niệu 24 giờ.

Xét nghiệm máu ở những bệnh nhân tiền sản giật:

1. Công thức máu: giảm tiểu cầu hay có sự cô đặc máu (tăng tỷ lệ hồng cầu so với huyết tương gợi ý tiền sản giật nặng).
2. Urê và creatinin máu: Bình thường 2 giá trị này thường giảm, nếu người nào có 2 giá trị này trong giới hạn bình thường thì cần đề phòng có suy thận.
3. Xét nghiệm men gan: tăng trong trường hợp có hội chứng HELLP (tan máu, tăng men gan và tiểu cầu giảm).
4. Urate: thay đổi tùy theo giai đoạn của thai kỳ, tăng trong trường hợp tiền sản giật, chủ yếu là do giảm bài tiết qua thận.
5. Xét nghiệm đông máu: làm khi tiểu cầu máu giảm dưới 100 G/l.
6. Tiêu bản máu đàn: thiếu máu tan máu hồng cầu nhỏ có thể có ở những trường hợp tiền sản giật nặng.

Khi nào thì cần điều trị huyết áp trong thời gian mang thai

Tăng huyết áp thực sự thì cần phải điều trị bất kể cơ chế sinh bệnh là gì. Điều trị tăng huyết áp chủ yếu để phòng tránh biến chứng chảy máu nội sọ. Hiện vẫn còn tranh cãi là với mức huyết áp nào thì cần điều trị cho những trường hợp không phải tăng huyết áp nặng? Câu trả lời tùy thuộc vào mục tiêu cứu mẹ hay cứu thai. Hầu hết các bác sỹ đều bắt đầu dùng thuốc khi huyết áp tâm thu từ 140-170 mmHg hoặc huyết áp tâm trương từ 90-110 mmHg. Việc điều trị là bắt buộc đối với những trường hợp tăng huyết áp nặng (huyết áp $\geq 170/110$ mmHg). Khi bắt đầu điều trị có một câu hỏi đặt ra là hạ huyết áp đến mục tiêu bao nhiêu? Đó là một câu hỏi còn nhiều tranh cãi. Nhiều thầy thuốc lâm sàng đặt ra mục tiêu điều trị đối với huyết áp trung bình là 125 mmHg. Khi đó sẽ tương ứng với mức huyết áp là 150/100 mmHg. Hạ áp quá tích cực sẽ làm giảm tưới máu cho nhau thai và ảnh hưởng đến sự phát triển của thai nhi, vì mạch máu của nhau thai không có khả năng điều chỉnh dòng máu

tới nuôi thai theo mức huyết áp. Thật không may là cho đến nay vẫn chưa có bằng chứng chứng minh việc dùng các thuốc hạ áp ở những phụ nữ tăng huyết áp từ trước hay tăng huyết áp trong thai kỳ có thể làm giảm biến chứng tiền sản giật. Nghi ngơi và ăn kiêng cũng không có hiệu quả gì cho cả mẹ và thai nhi.

Điều trị bằng thuốc

Tất cả các thuốc điều trị tăng huyết áp đều đã được chứng minh hoặc giả định là đi qua nhau thai vào tuần hoàn của thai nhi. Tuy nhiên, không thuốc nào gây quái thai ngoại trừ nhóm ức chế men chuyển và chẹn thụ thể angiotensin có thể gây độc cho thai.

Mục tiêu điều trị tăng huyết áp trong thời kỳ thai nghén nhằm:

- Bảo vệ mẹ tránh khỏi các biến chứng nguy hiểm do hậu quả của việc huyết áp tăng cao
- Duy trì quá trình thai nghén
- Đảm bảo sự phát triển bình thường của thai nhi và sinh đúng thời hạn.

Tăng huyết áp nhẹ đến vừa

Bằng chứng cho thấy việc điều trị thuốc cho những trường hợp tăng huyết áp nhẹ và vừa có lợi cho mẹ hơn là thai nhi, trong những ngày đầu của thai kỳ. Một số phụ nữ đang được điều trị tăng huyết áp từ trước thì đến giai đoạn này có thể giảm hoặc ngừng thuốc do trong nửa đầu thai kỳ huyết áp giảm một cách sinh lý. Tuy nhiên, việc giảm này chỉ mang tính chất tạm thời, thai phụ cần phải được theo dõi sát và dùng lại thuốc khi cần thiết.

Thuốc lựa chọn hàng đầu: Methyldopa là thuốc tác dụng lên thần kinh trung ương và là thuốc được lựa chọn hàng đầu để điều trị tăng huyết áp cho phụ nữ có thai. Đây cũng là thuốc được chứng minh có độ an toàn lâu dài nhất qua các thử nghiệm lâm sàng ngẫu

nhiên. Sử dụng kéo dài vẫn an toàn cho cả thai nhi trong buồng tử cung và trẻ sơ sinh. Cần thông báo cho bệnh nhân về tác dụng gây buồn ngủ của thuốc, và chính vì điều này đã gây khó khăn cho việc dùng liều cao để hạ áp một cách tối ưu. Khoảng 5% người dùng thuốc bị tăng men gan hoặc test Coomb dương tính, cho dù hiếm khi có thiếu máu tan máu. Methyldopa không nên dùng cho phụ nữ có tiền sử bị trầm cảm, vì sẽ làm tăng nguy cơ trầm cảm nặng sau khi sinh.

Thuốc lựa chọn thứ hai: Nên sử dụng những thuốc này khi đơn trị liệu với methyldopa không đủ hiệu quả hạ áp hoặc khi bệnh nhân không dung nạp được với methyldopa.

Nifedipine cũng là thuốc được dùng phổ biến trong điều trị tăng huyết áp ở phụ nữ có thai. Thuốc có thể dùng trong bất cứ giai đoạn nào của thời kỳ thai nghén. Tuy nhiên, không nên dùng nifedipine tác dụng nhanh ngậm dưới lưỡi, vì có thể gây tụt huyết áp ở mẹ và gây suy thai do giảm tưới máu qua nhau thai. Giảm huyết áp đột ngột hay xảy ra ở những người dùng magiesulfat (điều trị dự phòng sản giật trong những trường hợp tiền sản giật nặng). Amlodipine cũng được dùng cho phụ nữ mang thai, nhưng còn thiếu các dữ liệu về độ an toàn.

Hydralazine cũng an toàn khi dùng trong thai kỳ, cho dù có một tỷ lệ nhất định gặp hội chứng giả lupus ở cả mẹ và trẻ sơ sinh. Tuy nhiên, hydralazine hay được dùng đường truyền tĩnh mạch để kiểm soát huyết áp trong cơn tăng huyết áp.

Thuốc lựa chọn thứ ba: Thuốc chẹn α và β giao cảm: Trước đây, thuốc chẹn α và β giao cảm vẫn được nhấn mạnh là thuốc có nguy cơ làm chậm phát triển của thai trong buồng tử cung. Đặc biệt là atenolol thì bị cấm dùng. Tuy nhiên, kết quả phân tích tổng hợp từ những thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên gần đây cho thấy, chậm phát triển của thai nhi trong buồng tử cung không phải do tác dụng

của bất kỳ một loại thuốc hạ áp nào. Tuy nhiên, người ta vẫn không dùng thuốc chẹn β giao cảm trong giai đoạn đầu của thời kỳ thai nghén, vì lo ngại làm chậm phát triển của thai trong buồng tử cung và thuốc này cũng vẫn chỉ được coi là lựa chọn thứ ba trong điều trị tăng huyết áp ở phụ nữ có thai. Hai loại thuốc chẹn β giao cảm đã được chứng minh về độ an toàn và được sử dụng rộng rãi cho phụ nữ có thai là oxprenol và labetalol. Tính an toàn và hiệu quả của prazosin cũng đã được chứng minh. Doxazosin cũng tỏ ra an toàn, tuy nhiên còn ít dữ liệu chứng minh.

Lợi tiểu nhóm thiazide: Thiazide cũng hay được sử dụng cho phụ nữ có thai bị tăng huyết áp. Thuốc có thể gây giảm thể tích tuần hoàn ở một người phụ nữ mang thai bình thường, nhưng không gây quái thai và cũng không làm chậm phát triển thai nhi trong buồng tử cung. Các nhà sản khoa thì không muốn dùng nhóm thuốc này vì lo ngại việc giảm thể tích lưu thông trong lòng mạch sẽ làm tăng nguy cơ xuất hiện tiền sản giật. Mặc dù vậy, những phụ nữ bị tăng huyết áp từ trước và đã dung nạp tốt với nhóm thuốc này thì vẫn có thể tiếp tục duy trì trong thời gian mang thai. Chỉ nên ngừng thuốc khi các dấu hiệu của tiền sản giật xuất hiện.

Tăng huyết áp nặng

Cho đến nay, nguy cơ mắc bệnh và tử vong cho người mẹ trong những trường hợp tăng huyết áp nặng ($HA > 170/110$ mmHg) và tiền sản giật vẫn còn cao. Do việc giảm thể tích lưu thông trong lòng mạch nên thai phụ thường rất nhạy cảm với các loại thuốc hạ áp, dù chỉ với một liều nhỏ (thuốc lợi tiểu chẳng hạn) và làm tăng nguy cơ gây tụt áp đột ngột. Điều trị hạ áp không có tác dụng ngăn chặn tiền sản giật, chỉ đình chỉ thai nghén mới có tác dụng trong trường hợp này. Nhưng điều trị hạ áp lại có thể làm giảm sự xuất hiện của các biến chứng như chảy máu nội sọ. Điều trị tăng huyết áp nặng bao gồm kiểm soát tốt huyết áp (thông thường bằng các loại thuốc hạ áp đường tĩnh mạch) và chờ đợi, cố gắng duy trì quá

trình thai nghén đến mức tối đa có thể được mà không gây ảnh hưởng gì đến mẹ và thai. Tuy nhiên, trong những trường hợp nặng thì cũng chỉ kéo dài quá trình thai nghén thêm vài giờ đến vài ngày. Tùy theo cơ sở y tế có thể dùng hydralazine hay labetalol truyền tĩnh mạch, một số nơi có thể dùng nifedipine đường uống. Hydralazine có thể sử dụng sau khi đã dùng colloid để làm giảm nhịp nhanh phản xạ và tụt áp do các chất giãn mạch lưu hành trong tuần hoàn. Những thai phụ có nguy cơ cao cần được điều trị tại đơn vị chăm sóc riêng biệt. Những người này thường rất nhạy cảm với quá tải về thể tích và hậu quả là dẫn đến phù phổi không do nguyên nhân tim mạch, do thoát quản từ mao mạch. Những trường hợp tiền sản giật nặng cần theo dõi tại khoa điều trị tích cực, vì nguy cơ bị suy hô hấp do hội chứng đáp ứng viêm quá mức ở hầu hết các cơ quan trong cơ thể. Trong những trường hợp này, cần tiêm tĩnh mạch magesulfat để dự phòng sản giật.

Những thuốc hạ áp nên tránh trong thời kỳ có thai

Nhóm ức chế men chuyển và chẹn thụ thể angiotensin gây độc cho bào thai, nhưng không có bằng chứng về việc gây quái thai. Vì vậy, cần giải thích cho người phụ nữ rằng nếu họ đang dùng những thuốc này mà thụ thai thì vẫn an toàn (đặc biệt là nhóm ức chế men chuyển đã có bằng chứng đáng tin cậy về việc không gây quái thai). Tuy nhiên, cũng cần phải tư vấn cho những phụ nữ trong lứa tuổi sinh đẻ có dự định sinh con ngừng những thuốc này trong 3 tháng đầu của thời kỳ thai nghén. Những thuốc này gây ảnh hưởng đến thai nhi nhiều nhất là vào 3 tháng cuối của thai kỳ, nhưng tốt nhất là nên ngừng sớm. Ảnh hưởng của nhóm thuốc ức chế men chuyển lên thai nhi bao gồm các biểu hiện:

- Thiếu ối
- Chậm phát triển bào thai
- Cứng khớp

- Thiếu sản phổi
- Thiếu sản sọ (xương sọ cốt hóa không hoàn toàn)
- Thiếu sản ống thận của bào thai và suy thận ở trẻ sơ sinh

Những thuốc dùng trong thời kỳ hậu sản và cho con bú

Tăng huyết áp sau khi sinh cũng tương đối phổ biến. Huyết áp đặc biệt tăng cao 5 ngày sau khi sinh. Do vậy, những phụ nữ bị tăng huyết áp trong thời gian mang thai thì ngay sau khi sinh huyết áp thường giảm, nhưng sau đó tăng trở lại trong tuần đầu. Điều trị tăng huyết áp làm kéo dài thời gian nằm viện của sản phụ. Không nên dùng methyldopa trong giai đoạn này vì sẽ gây trầm cảm. Thuốc nên được lựa chọn hàng đầu là atenolol phối hợp thêm nifedipine hoặc thuốc ức chế men chuyển. Những phụ nữ bị tăng huyết áp thai nghén hay tiền sản giật thì có thể không cần dùng thuốc hạ áp sau khi sinh 6 tuần, vì khi đó huyết áp sẽ trở về bình thường. Những người bị tăng huyết áp từ trước, có thể trở lại với phác đồ điều trị trước khi mang thai. Tuy nhiên, nếu người phụ nữ đang cho con bú thì không nên dùng lợi tiểu, vì sẽ làm tăng cảm giác khát. Protein niệu sẽ giảm dần và hết trong 3 tháng đầu sau sinh trong trường hợp tiền sản giật, nếu không có bệnh lý thận kèm theo. Nếu còn protein niệu kéo dài thì phải tìm xem có bệnh lý thận kèm theo hay không?

Vấn đề ước tính lượng thuốc hạ áp vào sữa mẹ ở những người phụ nữ cho con bú rất khó chính xác, vì phụ thuộc vào nhiều yếu tố. Chẳng hạn như độ tan trong lipid của thuốc, lượng gắn vào protein huyết tương, khả năng oxy hóa của thuốc, trọng lượng phân tử và ngay cả chính các thành phần của sữa (chất béo, protein và lượng nước). Tuy nhiên, hầu hết các thuốc hạ áp đều an toàn với phụ nữ cho con bú, chỉ có các thuốc như doxazosin, amlodipine, và nhóm ức chế men chuyển là chưa có đủ liệu về độ an toàn.

Điều trị tăng huyết áp trong thời gian mang thai: các vấn đề cần nhớ

1. Ba loại tăng huyết áp ở phụ nữ có thai: tăng huyết áp mạn tính vô căn, tăng huyết áp thai nghén và tiền sản giật.
2. Tiền sản giật là nguyên nhân quan trọng gây tử vong cho mẹ.
3. Không loại thuốc hạ áp nào gây quái thai, nhưng nhóm ức chế men chuyển và chẹn thụ thể angiotensin gây độc đối với thai.
4. Thuốc lựa chọn hàng đầu trong thời gian mang thai là methyldopa.
5. Thuốc lựa chọn hàng đầu trong thời kỳ hậu sản là atenolol.
6. Tăng huyết áp thai nghén làm tăng nguy cơ mắc bệnh mạch máu não và bệnh tim thiếu máu cục bộ sau này.

Nguy cơ xuất hiện tăng huyết áp ở lần có thai sau

Những người bị tăng huyết áp ở lần mang thai đầu có nguy cơ cao bị tăng huyết áp ở lần mang thai sau. Một số yếu tố làm ảnh hưởng tới vấn đề này, chẳng hạn người phụ nữ có thai lần đầu mà bị tăng huyết áp ở giai đoạn càng sớm, thì nguy cơ bị tăng huyết áp ở lần có thai sau càng lớn. Cũng tương tự, tùy loại tăng huyết áp mà nguy cơ xuất hiện tăng huyết áp ở lần có thai sau cũng khác nhau: 19% đối với tăng huyết áp thai nghén, 32% đối với tiền sản giật và 46% đối với tăng huyết áp mạn tính vô căn từ trước. Thêm nữa, thai nhi chậm phát triển trong buồng tử cung đơn thuần cũng là một trong những yếu tố nguy cơ làm tăng khả năng bị tăng huyết áp ở lần có thai sau.

Hậu quả lâu dài đối với hệ tim mạch ở những phụ nữ bị tăng huyết áp trong thời gian mang thai

Những phụ nữ bị tăng huyết áp thai nghén sẽ có nguy cơ cao bị tăng huyết áp và đột quỵ sau này. Có bằng chứng cho rằng, những người bị tiền sản giật hoặc chậm phát triển bào thai trong buồng tử cung sẽ có nguy cơ cao bị mắc và tử vong do bệnh tim thiếu máu cục

bộ. Ban đầu, mối liên quan giữa tiền sản giật với bệnh tim thiếu máu cục bộ còn chưa nhiều, song cả 2 bệnh này đều liên quan đến rối loạn lipid máu, đề kháng insulin và rối loạn chức năng nội mạc. Người ta nhận thấy rối loạn lipid máu (tăng LDL, VLDL, acid béo tự do và triglyceride) xuất hiện trước khi có những biểu hiện lâm sàng của tiền sản giật, và rối loạn chức năng nội mạc còn tồn tại sau thời kỳ hậu sản.

Mặc dù phương pháp nghiên cứu về mối liên quan giữa tiền sản giật và nguy cơ tim mạch còn chưa được chặt chẽ, nhưng những hậu quả trước mắt cũng khiến các bác sĩ phải quan tâm phát hiện sớm nguy cơ tim mạch ở những phụ nữ đã từng bị tiền sản giật, hay ít nhất là những người bị tiền sản giật cũng nên kiểm tra huyết áp định kỳ hàng năm. Một điều hết sức thú vị là với những người phụ nữ đã trải qua thời kỳ sinh nở mà không bị tăng huyết áp thì sẽ ít nguy cơ mắc bệnh hơn những người phụ nữ không sinh đẻ. Việc sinh đẻ khiến cho người phụ nữ tránh được nhiều nguy cơ mắc bệnh tim mạch về sau này, điều mà nam giới không thể có được.

Tăng huyết áp và mãn kinh

Ảnh hưởng của mãn kinh lên huyết áp vẫn còn bàn cãi. Các nghiên cứu theo dõi dọc không ghi nhận tăng huyết áp khi mãn kinh, còn các nghiên cứu cắt ngang thì nhận thấy huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương tăng đáng kể ở phụ nữ hậu mãn kinh so với phụ nữ tiền mãn kinh. Trong NHANES III, tốc độ gia tăng huyết áp tâm thu có khuynh hướng tăng cao ở phụ nữ hậu mãn kinh so với phụ nữ tiền mãn kinh cho đến tuổi 60, sau đó tốc độ gia tăng có khuynh hướng giảm dần. Staessen và cộng sự báo cáo rằng, ngay cả khi đã hiệu chỉnh theo tuổi và BMI, những phụ nữ hậu mãn kinh dễ bị tăng huyết áp gấp 2 lần so với người tiền mãn kinh. Trong một nghiên cứu tiến cứu về trị số huyết áp đo ở điều kiện chuẩn và huyết áp theo dõi lưu động liên tục, phụ nữ hậu mãn kinh có huyết áp tâm thu tăng hơn 4-5 mmHg so với nhóm tiền mãn kinh và quanh tuổi mãn kinh. Mỗi thập kỷ, huyết áp tâm thu tăng thêm 5 mmHg ở

người quanh tuổi mãn kinh. Do đó, có bằng chứng cho rằng ít nhất một phần sự tăng huyết áp (nhất là huyết áp tâm thu) ở nửa sau cuộc đời của người phụ nữ là do mãn kinh. Sự tăng huyết áp liên quan đến mãn kinh là do nhiều yếu tố như thiếu hụt estrogen, sản xuất nhiều hóc môn tuyến yên, tăng cân hay phối hợp các yếu tố này với những ảnh hưởng thần kinh thể dịch khác mà chưa được xác định.

Hocmon liệu pháp và tăng huyết áp

Trong nghiên cứu theo dõi dọc về tuổi tại Baltimore (BLSA), phụ nữ dùng liệu pháp hóc môn thay thế có huyết áp tâm thu tăng ít hơn đáng kể so với những người không dùng, nhưng huyết áp tâm trương thì không bị ảnh hưởng. Nghiên cứu can thiệp dùng estrogen/progestin ở phụ nữ hậu mãn kinh không cho thấy ảnh hưởng của liệu pháp hóc môn thay thế đến huyết áp tâm thu hay huyết áp tâm trương. Trong các nghiên cứu nhỏ hơn, theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ để đánh giá ảnh hưởng của hóc môn thay thế lên huyết áp, trong khi kết quả chung là không hằng định thì một số nghiên cứu gợi ý rằng hóc môn liệu pháp cải thiện hoặc hồi phục sự giảm huyết áp ban đêm về bình thường (huyết áp “trũng”), hiện tượng này có thể ít gặp hơn ở phụ nữ hậu mãn kinh. Tác dụng như vậy sẽ có khuynh hướng làm giảm huyết áp chung và do đó giảm tổn thương cơ quan đích.

Nhìn chung, thay đổi huyết áp liên quan đến hóc môn thay thế có thể rất nhỏ và không nên ngừng sử dụng hóc môn ở phụ nữ tăng huyết áp hay huyết áp bình thường. Tất cả phụ nữ tăng huyết áp nhưng cần phải dùng hóc môn thay thế, nên được theo dõi sát huyết áp vào lúc bắt đầu dùng thuốc và mỗi 6 tháng tiếp theo.

Tăng huyết áp ở trẻ em và người trẻ

Tăng huyết áp ở trẻ em và thanh thiếu niên là một trong những bệnh lý tim mạch được quan tâm và là yếu tố nguy cơ cho tăng huyết áp cùng các bệnh tim mạch khác khi trưởng thành. Tình trạng béo phì và lối sống thụ động ngày càng phổ biến ở trẻ em và thanh thiếu niên đã làm cho tần suất xuất hiện tăng huyết áp ở trẻ em được ghi nhận nhiều hơn. Các báo cáo từ nhiều quốc gia đã cung cấp càng ngày càng nhiều các bằng chứng về chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp ở trẻ em. Tần suất tăng huyết áp ở trẻ em rất khác nhau qua các nghiên cứu, thay đổi từ 0,8% đến 5%. Tuy nhiên, cho đến nay vẫn chưa xác định chính xác tần suất tăng huyết áp ở trẻ em vì tỷ lệ này thay đổi theo điều kiện sống, yếu tố địa dư, chủng tộc, tuổi...

Tăng huyết áp ở trẻ em có nhiều đặc điểm khác với tăng huyết áp ở người lớn về chẩn đoán và điều trị. Đa số tăng huyết áp ở trẻ em là thứ phát, nên cách tiếp cận bệnh phụ thuộc nhiều vào việc chẩn đoán và can thiệp vào nguyên nhân gây bệnh. Các khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp ở người lớn không thể áp dụng một cách máy móc cho trẻ em, vì những khác biệt về đặc điểm sinh lý và bệnh lý. Các thuốc được chứng minh có hiệu quả trong điều trị tăng huyết áp ở người lớn thì chưa đủ bằng chứng về tính an toàn và hiệu quả khi dùng cho trẻ em. Điều này cho thấy, mặc dù không hoàn toàn khác hẳn với người lớn, tăng huyết áp ở trẻ em cần được nhìn nhận và đánh giá theo những đặc trưng riêng của đối tượng này.

Cách đo huyết áp ở trẻ em

Vì tần suất tăng huyết áp ở trẻ em không nhiều như người lớn và việc đo huyết áp cũng không dễ dàng thực hiện nếu trẻ không hợp tác, nên đo huyết áp không bắt buộc thực hiện ở tất cả trẻ đến khám. Tuy nhiên, theo khuyến cáo hiện hành nên đo huyết áp cho trẻ > 3 tuổi ít nhất một lần trong những lần khám sức khỏe. Đối với trẻ < 3 tuổi, chỉ đo huyết áp trong một số trường hợp đặc biệt như: Tiền sử đẻ non, rất nhẹ cân, hoặc biến chứng trong thời kỳ sơ sinh cần được hồi sức tích cực; Bệnh tim bẩm sinh đã phẫu thuật hoặc chưa phẫu thuật; Nhiễm trùng đường tiết niệu tái phát, tiểu máu hoặc tiểu đạm tái phát; Bệnh thận hoặc các dị dạng đường niệu đã biết trước đây; Tiền sử gia đình bị bệnh thận bẩm sinh; Ghép tạng đặc; Bệnh ác tính hoặc được ghép tủy; Dùng thuốc có nguy cơ làm tăng huyết áp; Các bệnh hệ thống khác có liên quan đến tăng huyết áp (như đa u sợi thần kinh); Có bằng chứng tăng áp lực nội sọ.

Ở trẻ em, một vấn đề quan trọng trong chẩn đoán tăng huyết áp là đo huyết áp chính xác. Huyết áp ở trẻ em phụ thuộc rất nhiều vào dụng cụ và cách đo, nên dụng cụ đo phải thích hợp theo từng lứa tuổi và cách đo phải được thực hiện đúng.

Cần đo huyết áp qua nhiều lần thăm khám trước khi khẳng định trẻ bị tăng huyết áp. Trừ những trường hợp tăng huyết áp nặng, sau lần đo đầu tiên, nếu huyết áp > phân vị thứ 90 thì nên đo lại huyết áp 2 lần và lấy giá trị trung bình.

Ở trẻ em, hiện tượng tăng huyết áp thoáng qua, tăng huyết áp do stress và tăng huyết áp do áo choàng trắng cũng khá phổ biến. Do đó, đo huyết áp 24 giờ là rất cần thiết, giúp ích nhiều trong chẩn đoán và loại trừ các tình trạng tăng huyết áp thoáng qua này. Đo huyết áp 24 giờ còn cho biết thời điểm tăng huyết áp trong ngày, lúc ngủ hay thức, để đánh giá tình trạng cường giao cảm và điều

chỉnh liều, cũng như cách dùng thuốc hạ áp cho phù hợp. Các nghiên cứu gần đây cho thấy có mối liên quan giữa kết quả huyết áp 24 giờ với phì đại thất trái. Như vậy, đo huyết áp 24 giờ là một thăm dò cần thiết ở trẻ em bị hoặc nghi ngờ tăng huyết áp. Đánh giá tính khả thi khi thực hiện đo huyết áp 24 giờ ở trẻ em cho thấy tỷ lệ thành công cao. Kết quả của các nghiên cứu huyết áp 24 giờ cho thấy trị số huyết áp tâm thu lẫn tâm trương cao hơn so với đo bằng huyết áp kế.

Trị số huyết áp chuẩn ở trẻ em

Dựa vào số liệu từ cuộc khảo sát sức khỏe và dinh dưỡng trẻ em toàn quốc gia của Mỹ (NHANES) đã đưa ra bảng chỉ số huyết áp theo tuổi, giới tính và chiều cao cho trẻ em theo từng phân vị thứ 50, 90, 95, 99. Kết quả từ 6 quốc gia châu Âu trên số lượng lớn trẻ ($n = 28.043$) cho thấy trị số huyết áp bình thường và ngưỡng tăng huyết áp cũng tương tự với kết quả của Hoa Kỳ. Sự khác biệt trung bình huyết áp tâm thu giữa trẻ nam và nữ là 6 mmHg và huyết áp tâm trương là 3 mmHg.

Chẩn đoán tăng huyết áp ở trẻ em

Tăng huyết áp ở trẻ em khi huyết áp tâm thu và/hoặc huyết áp tâm trương $\geq$ phân vị thứ 95 theo giới, tuổi và chiều cao. Cần phải xác định trị số huyết áp qua nhiều lần đo (ít nhất qua 3 lần đo khác nhau), vì huyết áp ở trẻ em có khuynh hướng giảm dần ở những lần đo sau do bớt lo lắng hơn lần đầu.

Phân độ tăng huyết áp ở trẻ em dựa trên trị số huyết áp tâm thu và tâm trương. Khi tăng huyết áp tâm thu và tâm trương nằm ở 2 phân loại khác nhau, chọn phân loại cao hơn. Tiền tăng huyết áp ở trẻ em được xem là có nguy cơ cao bị tăng huyết áp và tổn thương cơ quan đích khi trưởng thành. Trẻ có huyết áp $\geq$ phân vị thứ 95 ở

tại phòng khám, nhưng huyết áp bình thường ($<$ phân vị thứ 90) khi ở ngoài được xem là tăng huyết áp do áo choàng trắng. Nên theo dõi huyết áp 24 giờ để xác định chẩn đoán.

Bảng 13. Phân vị thứ 95 của huyết áp theo tuổi, giới và phân vị thứ 50 và 75 về chiều cao ở trẻ em và người trẻ tuổi

Tuổi	HATT/HATTr của nữ giới		HATT/HATTr của nam giới	
	Phân vị thứ 50 của chiều cao	Phân vị thứ 75 của chiều cao	Phân vị thứ 50 của chiều cao	Phân vị thứ 75 của chiều cao
1	104/58	105/59	102/57	104/58
6	111/73	112/73	114/74	115/75
12	123/80	124/81	123/81	125/82
17	129/84	130/85	136/87	138/88

HATT: Huyết áp tâm thu; HATTr: Huyết áp tâm trương

Source: Adapted from the National High Blood Pressure Education Program. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: A working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Pediatrics 1996;98(pt 1):649-58.

Phân độ tăng huyết áp ở trẻ em

HA bình thường: Huyết áp tâm thu và tâm trương $<$ phân vị thứ 90 theo tuổi, giới và chiều cao.

Tiền tăng huyết áp: Phân vị thứ 90 $\leq$ huyết áp tâm thu hoặc tâm trương $<$ phân vị thứ 95, hoặc nếu huyết áp $\geq 120/80$ mmHg thậm chí thấp hơn phân vị thứ 90 (ít nhất qua 3 lần đo khác nhau).

Tăng huyết áp: Huyết áp tâm thu hoặc tâm trương $\geq$ phân vị thứ 95 theo giới và tuổi (ít nhất phải đo 3 lần).

Giai đoạn 1: Phân vị thứ 95 $\leq$ huyết áp $\leq$ phân vị thứ 99 + 5 mmHg: nên đo lại huyết áp 2 lần để xác định lại.

Giai đoạn 2: Huyết áp > phân vị thứ 99 + 5 mmHg cần can thiệp ngay.

Tăng huyết áp nguyên phát ở trẻ em

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Tiêu chuẩn chính:

- Huyết áp tâm thu và/hoặc huyết áp tâm trương trung bình sau 2-3 lần đo cao hơn phân vị thứ 95 tính theo tuổi, giới và chiều cao và được ghi nhận tương tự sau 3 lần đo lại trong khoảng thời gian 2-3 tháng và/hoặc
- Kết quả đo huyết áp trong 24 giờ cho thấy cao hơn phân vị thứ 95 và/hoặc không thấy huyết áp giảm vào ban đêm (huyết áp tâm thu giảm < 10%, phản ánh mức độ giảm của hoạt tính giao cảm khi ngủ).
- Không xác định được nguyên nhân thứ phát của tăng huyết áp.

Tiêu chuẩn hỗ trợ:

- Đáp ứng bất thường với các stress tâm lý.
- Tăng huyết áp vô căn không liên quan đến hoạt tính renin trong máu.
- Bằng chứng về tổn thương cơ quan đích: những thay đổi đáy mắt, phì đại thất trái được xác định qua điện tim và/hoặc siêu âm tim.
- Tiền sử gia đình tăng huyết áp.

Mặc dù ít gặp, nhưng tăng huyết áp nguyên phát ở trẻ em là một yếu tố dự báo nguy cơ bị tăng huyết áp khi trưởng thành. Bệnh có liên quan đến tiền sử gia đình có người bị bệnh tim mạch, béo phì, rối loạn giấc ngủ và nhiều yếu tố nguy cơ khác. Khi tần suất của các yếu tố này tăng lên, đặc biệt tỷ lệ béo phì gia tăng

đáng kể, làm cho tỷ lệ trẻ em được chẩn đoán tăng huyết áp nguyên phát cũng tăng theo. Chẩn đoán tăng huyết áp nguyên phát ở trẻ em khi không tìm được bất cứ nguyên nhân thứ phát nào.

Ở người lớn, tăng huyết áp nguyên phát có thể ở mức độ nặng, nhưng tăng huyết áp nguyên phát ở trẻ em thường nhẹ hoặc ở giai đoạn 1, hiếm khi gây tăng huyết áp nặng. Do đó, việc điều trị tăng huyết áp nguyên phát ở trẻ em thường chỉ tập trung vào đánh giá và kiểm soát tốt các yếu tố nguy cơ. Tuy nhiên, tổn thương cơ quan đích vẫn có thể xảy ra và là yếu tố tiên lượng nặng cần được phát hiện và điều trị sớm.

Các yếu tố nguy cơ của tăng huyết áp nguyên phát ở trẻ em

Tiền sử gia đình

Tiền sử gia đình là một yếu tố quan trọng của tăng huyết áp nguyên phát ở trẻ em, cần được hỏi và đánh giá kỹ. Các yếu tố được xác định có liên quan là tiền sử mắc các bệnh lý tim mạch như: đau thắt ngực, tăng huyết áp và đái tháo đường. Các nghiên cứu cũng ghi nhận khoảng 32%-50% các trường hợp tăng huyết áp ở trẻ em là có tiền sử gia đình.

Vai trò bệnh tim mạch của cả bố lẫn mẹ đều rất quan trọng đối với trẻ. Các yếu tố này ở người bố có liên quan độc lập đến nguy cơ tăng huyết áp và bệnh tim mạch khác ở trẻ. Riêng tăng huyết áp ở bố và/hoặc mẹ là một yếu tố tiên đoán độc lập cho tăng huyết áp tâm thu của trẻ sau này. Nếu cả bố lẫn mẹ đều có bệnh tim mạch, nguy cơ tăng huyết áp và rối loạn lipid máu của trẻ sẽ cao hơn nhiều. Theo Miyao S, tỷ lệ tăng huyết áp ở trẻ khoảng 4,2 - 17,6% nếu cả bố và mẹ không tăng huyết áp, 15,9 - 56,8% nếu chỉ 1 người tăng huyết áp, 44 - 73,3% nếu có cả bố và mẹ đều bị tăng huyết áp. Trong nghiên cứu Bogalusa Heart cũng đã ghi nhận những trẻ có bố

và mẹ bị tăng huyết áp sẽ có nguy cơ tăng huyết áp sau 10 tuổi và có nguy cơ rối loạn lipid máu.

Béo phì

Trẻ bị tăng huyết áp nguyên phát thường là trẻ béo phì. Mỗi liên quan chặt chẽ giữa tăng huyết áp và béo phì, cũng như tần suất béo phì đang gia tăng ở trẻ em, làm cho tăng huyết áp và béo phì trở thành một vấn đề sức khỏe quan trọng ở trẻ em.

Béo phì xảy ra khoảng 35-50% các trường hợp tăng huyết áp ở thanh thiếu niên và là một trong những nguyên nhân quan trọng nhất gây ra và kéo dài tăng huyết áp nguyên phát ở trẻ em. Những trẻ có khối lượng mỡ trong cơ thể nhiều hơn 25%, sẽ có nguy cơ tăng huyết áp gấp 2,8 lần so với những trẻ khác. Kết quả từ 8 nghiên cứu dịch tễ ở Hoa Kỳ trên 47.000 trẻ em cho thấy, nguy cơ tăng huyết áp cao hơn nhiều ở những trẻ có BMI cao so với trẻ có BMI bình thường. Trẻ béo phì có nguy cơ tăng huyết áp tâm thu và tâm trương gấp 4,5 và 2,4 lần so với trẻ bình thường. Sorof JM đã thực hiện một nghiên cứu trên 2.460 học sinh có tuổi trung bình 15,1 tuổi, ghi nhận tỷ lệ tăng huyết áp ở trẻ béo phì gấp 3 lần so với trẻ không béo phì (33% so với 11%).

Mối liên quan giữa tăng huyết áp và béo phì được xác nhận xảy ra rất sớm, từ khi trẻ khoảng 5 tuổi. Trong nghiên cứu Bogalusa Heart cũng đã xác nhận có mối liên quan chặt chẽ giữa khối lượng mỡ ở bụng và tăng huyết áp tâm thu ở trẻ từ 5-17 tuổi. Tuy nhiên, theo nghiên cứu Muscatine cho thấy, những thay đổi trọng lượng cơ thể có liên quan trực tiếp đến những thay đổi của tăng huyết áp xuất hiện muộn hơn, khi trẻ > 11 tuổi.

Trẻ béo phì thường có liên quan đến tình trạng kháng insulin (một yếu tố tiền tiểu đường), hội chứng kháng insulin (tăng triglyceride, giảm HDL, béo phì ở tạng và cường insulin máu), cường insulin, hội chứng chuyển hóa là các yếu tố nguy cơ cho

bệnh tim mạch và đái tháo đường týp 2. Béo phì còn được xem là một yếu tố độc lập với diễn tiến đến tổn thương cơ quan đích trong tăng huyết áp nguyên phát ở trẻ em.

Với các bằng chứng hiện tại, béo phì được xác định là một yếu tố nguy cơ cho tăng huyết áp nguyên phát ở trẻ em và những rối loạn chuyển hóa đi kèm. Đây cũng là yếu tố nguy cơ gây tổn thương cơ quan đích sớm hơn.

Rối loạn dung nạp glucose

Rối loạn dung nạp glucose xảy ra khoảng 20-25% trẻ em và thanh thiếu niên bị béo phì nặng, và có liên quan đến hội chứng chuyển hoá ở trẻ em.

Một nghiên cứu cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa nồng độ insulin với huyết áp tâm thu và tâm trương ở trẻ em từ 5-12 tuổi và ở người trẻ từ 18-26 tuổi. Nghiên cứu Bogalusa Heart cũng xác định trẻ em tăng insulin kéo dài sẽ có nguy cơ tăng huyết áp tâm thu (+7 mmHg), tăng huyết áp tâm trương (+3 mmHg), tăng chỉ số khối cơ thể (+9 kg/m²), tăng triglyceride (+ 58 mg/dl), tăng LDL (+11 mg/dl), tăng VLDL (+8 mg/dl), tăng glucose (+9 mg/dl) và giảm HDL (-4 mg/dl). Những trẻ có tiền sử gia đình bị đái tháo đường có tỷ lệ béo phì tăng gấp 3 lần và tăng huyết áp gấp 1,2 lần. Khi trưởng thành, những trẻ này có nguy cơ bị tăng huyết áp gấp 2,5 lần, béo phì gấp 3,6 lần và rối loạn lipid máu gấp 3 lần so với những trẻ khác.

Từ các bằng chứng trên, rối loạn chuyển hoá đường được xem là một yếu tố nguy cơ quan trọng trong tăng huyết áp ở trẻ em. Rối loạn chuyển hoá đường cũng có liên quan đến các yếu tố nguy cơ khác của bệnh tim mạch ở trẻ em và có tính chất gia đình.

Hướng dẫn của chương trình giáo dục sức khoẻ quốc gia Hoa Kỳ về tăng huyết áp ở trẻ em, khuyến cáo nên đo nồng độ glucose

và lipid máu ở trẻ béo phì có huyết áp từ phân vị thứ 90-94 và cho tất cả trẻ có huyết áp > phân vị thứ 95. Nếu trong gia đình có người bị đái tháo đường týp 2 thì phải đo HbA1c và làm nghiệm pháp dung nạp glucose. Các xét nghiệm này nên làm định kỳ để phát hiện sớm những thay đổi bất thường cho cả trẻ em và thanh thiếu niên nếu là đối tượng có nguy cơ.

Tăng hoạt tính của hệ giao cảm

Hoạt tính giao cảm tăng quá mức được thể hiện qua theo dõi huyết áp 24 giờ, với tình trạng biến đổi huyết áp tâm thu và tâm trương giữa ban ngày và ban đêm. Kết quả đo huyết áp 24 giờ cho thấy huyết áp cao hơn phân vị thứ 95 và/hoặc không tìm thấy giảm vào ban đêm (huyết áp tâm thu giảm ít hơn 10%), gợi ý tình trạng hoạt tính giao cảm tăng quá mức.

Hoạt tính giao cảm của trẻ bị tăng huyết áp nguyên phát mạnh hơn nhiều so với người lớn. Tăng huyết áp lúc ngủ ở thanh thiếu niên được xem là có nguy cơ cao bị phì đại thất trái. Như vậy, đo huyết áp 24 giờ là một thăm dò cần thiết không chỉ để chẩn đoán, mà còn giúp phát hiện tình trạng tăng hoạt tính giao cảm rất hay gặp trong tăng huyết áp ở trẻ em.

Tăng hoạt tính renin trong máu

Tăng hoạt tính renin ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát có liên quan đến nguy cơ cao bị đột quỵ, nhồi máu cơ tim và suy thận. Ở trẻ em, các nghiên cứu về hoạt tính renin trong tăng huyết áp còn ít. Các nghiên cứu này chỉ thực hiện trên số lượng nhỏ bệnh nhân. Kết quả cho thấy, tỷ lệ tăng hoạt tính renin trong tăng huyết áp ở trẻ em khoảng 14-25%.

Cho đến nay, chưa có dữ liệu về diễn tiến của nồng độ renin trong máu, khi theo dõi lâu dài ở những trẻ bị tăng huyết áp. Do đó,

quan điểm dùng thuốc ức chế renin cho tất cả trẻ em bị tăng huyết áp vẫn chưa được đồng thuận giữa các nhà khoa học.

Chế độ ăn

Có nhiều bằng chứng ủng hộ vai trò của lượng muối natri ăn vào, trong tăng huyết áp nguyên phát ở trẻ em và người lớn. Hiện tượng nhạy cảm với muối cũng được ghi nhận ở trẻ em. Những thanh thiếu niên nhạy cảm với muối và có tiền sử gia đình tăng huyết áp, khi đo huyết áp 24 giờ thấy trị số huyết áp tăng cao hơn so với những trẻ không nhạy cảm với muối và/hoặc không có tiền sử gia đình. Một số nghiên cứu về mối liên quan giữa béo phì, sự nhạy cảm với muối và huyết áp ở trẻ em cho thấy, những thanh thiếu niên béo phì khi giảm lượng muối ăn vào thì huyết áp sẽ giảm nhiều hơn so với những trẻ không béo phì.

Lượng kali ăn vào cũng ảnh hưởng đến huyết áp. Một nghiên cứu trong 7 năm ở Hà Lan cho thấy, những trẻ ăn chế độ nhiều muối kali, sẽ có tốc độ tăng huyết áp chậm hơn so với trẻ có chế độ ăn ít muối kali hơn (1,4 mmHg so với 2,4 mmHg mỗi năm). Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy mối liên quan này không chắc chắn. Vì vậy, cho tới nay vẫn chưa đủ bằng chứng để xác nhận hay bác bỏ mối liên quan này.

Như vậy, khác với người lớn, vai trò của việc giảm natri và tăng kali trong chế độ ăn ở trẻ em tăng huyết áp vẫn còn ít bằng chứng. Tuy nhiên, theo khuyến cáo hiện tại của chương trình giáo dục tăng huyết áp quốc gia của Hoa Kỳ đã nhấn mạnh 2 vấn đề quan trọng trong phòng ngừa tăng huyết áp là giảm natri và duy trì đủ kali trong chế độ ăn.

Ngưng thở khi ngủ

Ngưng thở khi ngủ có liên quan đến tăng huyết áp và bệnh động mạch vành, suy tim, đột quỵ ở người lớn. Mặc dù còn ít bằng

chứng, nhưng các kết quả khảo sát cũng cho thấy ngưng thở khi ngủ có liên quan đến tăng huyết áp ở trẻ em. Cần hỏi kỹ về tiền sử ngưng thở khi ngủ ở trẻ tăng huyết áp, đặc biệt là khi có béo phì.

Phát triển ở thời kỳ bào thai

Các nghiên cứu hồi cứu đã ghi nhận mối liên quan giữa tần suất bị tăng huyết áp ở người lớn và tỷ lệ nhẹ cân lúc sinh. Năm 2000, Huxley đã tổng kết trên 80 nghiên cứu với tổng số 444.000 người tuổi từ nhũ nhi đến 84 tuổi cũng cho thấy mối liên quan tỷ lệ nghịch giữa trọng lượng lúc sinh và mức huyết áp. Tuy nhiên, trong nghiên cứu Bogalusa Heart cho thấy, tăng huyết áp hiện tại không có khác biệt đáng kể giữa 2 nhóm có trọng lượng lúc sinh trên 2,5kg và dưới 2,5kg. Như vậy, có nhiều yếu tố khác ảnh hưởng đến mối liên quan này, đặc biệt là tốc độ phát triển sau sinh của trẻ cần được xác định thêm.

Như vậy, có rất nhiều yếu tố tham gia hoặc góp phần trong tăng huyết áp ở trẻ em, nhưng mức độ chứng cứ của các yếu tố này khác nhau. Các yếu tố nguy cơ khác của tăng huyết áp nguyên phát ở trẻ em vẫn còn tiếp tục được nghiên cứu và xác định. Khi đánh giá trẻ bị tăng huyết áp nguyên phát cần phải xem xét đầy đủ các yếu tố nguy cơ trên để đánh giá các nguy cơ tiềm ẩn và áp dụng các biện pháp can thiệp thích hợp.

Tăng huyết áp thứ phát ở trẻ em

Tăng huyết áp thứ phát chiếm tỷ lệ lớn trong tăng huyết áp ở trẻ em. Nguyên nhân tăng huyết áp ở trẻ em có thể thoáng qua hoặc kéo dài. Các nguyên nhân gây tăng huyết áp thoáng qua nếu không được điều trị thích hợp cũng có thể gây tăng huyết áp kéo dài. Đa số các nguyên nhân tăng huyết áp ở trẻ em là các bệnh lý có liên quan đến thận, bệnh lý nhu mô thận và mạch máu thận.

Khoảng 80-90% trẻ em bị tăng huyết áp nặng có thể xác định được nguyên nhân. Vì vậy, việc tìm nguyên nhân rất quan trọng. Phải cố gắng tìm nguyên nhân cho tất cả trẻ bị tăng huyết áp.

Việc tìm kiếm nguyên nhân gây tăng huyết áp ở trẻ em đôi khi rất khó khăn. Cần phải khai thác kỹ bệnh sử, tiền sử bản thân và gia đình, thăm khám lâm sàng để phát hiện các dấu hiệu gợi ý và dựa vào các kết quả xét nghiệm mới có thể chẩn đoán chính xác nguyên nhân tăng huyết áp thứ phát ở trẻ em. Tần suất các nguyên nhân gây tăng huyết áp thay đổi theo từng lứa tuổi, giúp gợi ý cho chẩn đoán nguyên nhân.

Các nguyên nhân gây tăng huyết áp cấp tính hoặc thoáng qua

Bệnh lý nhu mô thận: Viêm cầu thận sau nhiễm liên cầu; Viêm cầu thận Henoch-Schonlein; Các đợt tái phát của bệnh hệ thống như Lupus, viêm mạch máu; Hội chứng tan máu ure huyết cao; Viêm ống thận mô kẽ cấp; Hội chứng thận hư (không thuần túy).

Các nguyên nhân có liên quan đến suy thận cấp: Hoại tử ống thận cấp; Viêm cầu thận tiến triển nhanh; Huyết khối tĩnh mạch thận; Nhiễm độc thận do thuốc; Các bệnh lý nhu mô thận gây suy thận khác; Chấn thương thận hoặc các chấn thương khác; Tắc đường niệu cấp tính; Quá tải muối và nước; Truyền dịch, plasma quá mức; Suy thận cấp; Dùng các thuốc hoặc hóa chất gây giữ nước và muối; Thiếu nước, muối và hội chứng thận hư tái phát; Tăng huyết áp thứ phát sau giảm thể tích tuần hoàn.

Nguyên nhân mạch máu: Huyết khối động mạch và tĩnh mạch thận; Tắc mạch máu do thuyên tắc như viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn bán cấp; Viêm mạch máu; Chấn thương; Tổn thương mạch máu sau phẫu thuật hoặc chụp mạch máu; Chèn ép mạch máu thận; Dò động tĩnh mạch.

Các nguyên nhân thần kinh: Stress; Tăng áp lực nội sọ do u não, não úng thủy; Co giật; Hội chứng Guillan- Barré; Sốt bại liệt; Chấn thương tủy sống; Rối loạn chức năng thần kinh tự động.

Các nguyên nhân liên quan đến thuốc: Dùng thuốc ngừa thai; Kháng viêm nonsteroid; Thuốc kích thích giao cảm; Cocaine; Erythropoietin.

Các nguyên nhân gây tăng huyết áp mãn tính hoặc kéo dài

Hẹp eo động mạch chủ

Suy thận mạn hoặc bệnh thận giai đoạn cuối

Bệnh lý nhu mô thận: Bệnh thận do trào ngược; Viêm cầu thận mạn; Bất thường thận bẩm sinh như loạn sản thận; Bệnh lý nhu mô thận di truyền; Các bệnh lý thận mắc phải khác như hội chứng ure huyết cao sau tan máu.

Bệnh lý mạch máu thận: Hẹp động mạch thận; Hẹp động mạch thận và hội chứng giữa động mạch chủ; Hẹp động mạch thận và bệnh mạch máu nội sọ; Hẹp động mạch thận và các hội chứng di truyền như u sợi thần kinh.

U thận: Bướu Wilm; Hemangiopericytoma.

Tiết catecholamine quá mức: U tủy thượng thận; U nguyên bào thần kinh; U quanh hạch giao cảm.

Tăng huyết áp do tiết corticosteroid quá mức: Bệnh hoặc hội chứng Cushing; Hội chứng Conn.

Đánh giá tổn thương cơ quan đích

Tổn thương cơ quan đích thường xảy ra trong tăng huyết áp ở trẻ em. Đây là một trong các chỉ điểm quan trọng để quyết định điều trị tăng huyết áp ở trẻ em. Tăng huyết áp nặng có nguy cơ gây ra các biến chứng nặng như bệnh não do tăng huyết áp, co giật, tai

biến mạch máu não và suy tim. Thậm chí, đôi khi huyết áp tăng không nhiều nhưng cũng có thể gây tổn thương cơ quan đích, nếu tình trạng tăng huyết áp kéo dài mà không được điều trị thích hợp.

Phi đại thất trái

Phi đại thất trái là bằng chứng rõ ràng và hay gặp nhất về tổn thương cơ quan đích trong tăng huyết áp ở trẻ em. Khi huyết áp của trẻ vượt trên phân vị thứ 95 theo tuổi, giới và chiều cao, là ngưỡng cho thấy có liên quan chặt đến phi đại thất trái. Tần suất bị phi đại thất trái trong tăng huyết áp ở trẻ em được ghi nhận rất khác nhau qua các báo cáo, từ 30-70%. Một nghiên cứu đa trung tâm trên 115 trẻ tăng huyết áp, tuổi trung bình 14,5, cho thấy tần suất phi đại thất trái là 38%. Một nghiên cứu khác trên 130 trẻ cho thấy phi đại thất trái xảy ra khoảng 34-38% trẻ bị tăng huyết áp nhẹ không được điều trị, trong đó 17% có phi đại thất trái đồng tâm và 30% có phi đại thất trái không đồng tâm.

Như vậy, phi đại thất trái có thể xảy ra sớm và cần được phát hiện sớm. Chỉ số khối cơ thất trái đánh giá trên siêu âm tim là một chỉ điểm quan trọng để xác định phi đại thất trái. Đây là một chỉ điểm quan trọng trong việc chỉ định điều trị thuốc hạ áp cho trẻ em, vì vậy cần phải đánh giá chỉ số này nhiều lần trong suốt quá trình điều trị. Tuy nhiên, ở trẻ em vẫn chưa có bảng chuẩn về chỉ số khối cơ thất trái theo tuổi và theo cân nặng.

Từ các bằng chứng trên, trẻ nên được làm siêu âm tim để đánh giá khối cơ thất trái ngay lúc chẩn đoán tăng huyết áp và đánh giá lại sau đó. Phi đại thất trái là một chỉ định điều trị tích cực tăng huyết áp ở trẻ em.

Tổn thương mạch máu

Có 2 nghiên cứu mở tử thi những bệnh nhân trẻ tuổi và trẻ em cho thấy có mối liên quan giữa mức độ tăng huyết áp và sự hiện

diện của các tổn thương xơ vữa ở động mạch chủ và động mạch vành. Mức độ tăng huyết áp và thời gian tăng bao lâu, để có thể gây ra tổn thương đích vẫn chưa được xác định chính xác.

Siêu âm mạch máu có thể thấy những thay đổi cấu trúc và chức năng của hệ thống mạch máu có liên quan đến tăng huyết áp. Một nghiên cứu đã xác định mối liên quan giữa độ dày lớp nội-trung mạc của động mạch cảnh với mức độ tăng huyết áp ở trẻ em. Các nghiên cứu về yếu tố nguy cơ tim mạch ở thanh thiếu niên cũng cho thấy tăng độ dày của động mạch cảnh có liên quan đến nguy cơ bị bệnh tim mạch ở trẻ em. Nhìn chung, nhiều bằng chứng ủng hộ cho mối liên quan giữa tăng huyết áp ở trẻ em, dù với mức độ nhẹ và không có triệu chứng, với những thay đổi mạch máu về cấu trúc và chức năng.

Tổn thương võng mạc

Một số nghiên cứu về võng mạc ở trẻ em bị tăng huyết áp cũng ghi nhận mối liên quan giữa tăng huyết áp và bệnh lý mạch máu võng mạc. Skalina và cộng sự ghi nhận tần suất bất thường võng mạc do tăng huyết áp ở trẻ sơ sinh khoảng 50% các trường hợp, nhưng sau khi điều trị ổn định huyết áp thì các bất thường này cũng biến mất. Tổn thương đáy mắt là bằng chứng về tăng huyết áp nặng và kéo dài, thường gợi ý là tăng huyết áp thứ phát.

Biến chứng thần kinh

Biến chứng thần kinh thường xảy ra do tăng huyết áp nặng với các biểu hiện bệnh não do tăng huyết áp, tai biến mạch máu não, co giật, liệt nửa người. Still và Cottom ghi nhận biến chứng thần kinh xảy ra khoảng 18% trẻ bị tăng huyết áp nặng. Gill ghi nhận tỷ lệ co giật ở trẻ bị tăng huyết áp nặng là 11%. Tiên lượng của bệnh não do tăng huyết áp ở trẻ em tương đối tốt so với người lớn nếu được phát hiện và điều trị kịp thời.

Tổn thương thận

Mặc dù thận có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh và bệnh nguyên của tăng huyết áp ở trẻ em, nhưng tổn thương thận thứ phát trong tăng huyết áp vẫn chưa được xác định rõ. Thường rất khó xác định mối liên quan là nguyên nhân hay hậu quả giữa tăng huyết áp và các tổn thương thận. Các nghiên cứu đang cố gắng xác nhận mối liên quan này, cũng như mức độ và thời điểm gây tổn thương thận trong tăng huyết áp ở trẻ em.

Điều trị tăng huyết áp ở trẻ em

Các liệu pháp điều trị tùy thuộc vào mức độ tăng huyết áp, tổn thương cơ quan đích và các nguyên nhân tìm được, bao gồm liệu pháp không dùng thuốc như thay đổi lối sống, vận động, giảm cân, giảm stress... và liệu pháp dùng thuốc.

Thay đổi lối sống

Các bằng chứng cho thấy hiệu quả của các phương pháp can thiệp không dùng thuốc trong điều trị tăng huyết áp ở trẻ em không nhiều. Các bằng chứng cho khuyến cáo chủ yếu dựa trên mối liên quan giữa lối sống và huyết áp ở trẻ em. Theo kết quả của các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn, ngẫu nhiên, có kiểm soát ở người lớn cho thấy, thay đổi lối sống, giảm béo phì, ăn nhiều rau, giảm chất béo, ăn nhạt, tăng hoạt động thể lực và uống rượu điều độ, ngưng thuốc lá sẽ góp phần đáng kể trong điều trị tăng huyết áp và kiểm soát các yếu tố nguy cơ tim mạch. Tuy nhiên ở trẻ em, không có nhiều các bằng chứng như vậy. Các biện pháp điều trị không dùng thuốc bao gồm giảm cân, điều hòa hoạt động.

Giảm cân

Khả năng kiểm soát huyết áp bằng cách kiểm soát cân nặng được ủng hộ qua một số nghiên cứu về giảm cân ở trẻ em. Kết quả cho thấy có mối liên quan rõ ràng giữa cân nặng và huyết áp. Trẻ

béo phì có nguy cơ tăng huyết áp cao hơn nhiều. Do đó, duy trì cân nặng bình thường sẽ làm giảm được nguy cơ bị tăng huyết áp khi trưởng thành. Giảm cân cho thấy không chỉ làm giảm huyết áp, mà còn làm giảm độ nhạy cảm của huyết áp với muối và giảm các yếu tố nguy cơ tim mạch như rối loạn lipid máu, đề kháng insulin. Các nghiên cứu cho thấy, nếu làm giảm 10% BMI, huyết áp sẽ giảm trung bình từ 8-12 mmHg. Mặc dù rất khó giảm cân, nhưng nếu thành công, hiệu quả đạt được sẽ rất tốt. Nên tham vấn với chuyên gia dinh dưỡng về chế độ ăn giảm cân như giảm ngọt, tăng rau, giảm mặn và béo.

Hoạt động thể lực

Bệnh nhân không nên ngồi xem tivi hoặc chơi game quá 2 giờ/ngày. Tăng dần hoạt động thể lực, khuyến khích tập đều đặn 30-60 phút/ngày sẽ làm giảm nguy cơ béo phì, tăng huyết áp và bệnh tim mạch cho trẻ em. Hoạt động thể lực đều đặn rất tốt cho các bệnh tim mạch. Một phân tích gộp 12 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên với 1.266 trẻ em kết luận rằng, hoạt động thể lực đơn thuần làm giảm không đáng kể huyết áp ở trẻ em. Tuy nhiên, cả hoạt động thể lực đều đặn và giảm hoạt động thụ động (như xem tivi, chơi game) đều quan trọng trong điều trị và phòng ngừa béo phì ở trẻ em. Hạn chế các trò chơi mang tính đối kháng cho trẻ tăng huyết áp giai đoạn 2 chưa kiểm soát được.

Chế độ ăn

Mặc dù có một số ít các nghiên cứu cho rằng cung cấp thêm canxi, kali, magnesium, acid folic, chất béo không bão hoà, chất xơ và giảm ăn béo sẽ làm giảm huyết áp, nhưng bằng chứng còn quá ít, chưa đủ thuyết phục.

Các bằng chứng hiện tại ủng hộ mối liên quan giữa chế độ ăn hạn chế muối và giảm huyết áp ở trẻ em. Giảm natri trong chế độ ăn của trẻ em có thể làm giảm huyết áp từ 1-3 mmHg. Khuyến cáo

hiện tại về lượng natri ăn hàng ngày cho trẻ em là 1,2 g/ngày cho trẻ từ 4-8 tuổi và 1,5 g/ngày cho trẻ lớn hơn.

Sự hỗ trợ của gia đình rất cần thiết cho việc tập luyện thể lực đều đặn và thực hiện chế độ ăn, giảm cân trong thời gian dài. Do đó, cần giải thích đầy đủ và cặn kẽ cho bố mẹ hiểu tầm quan trọng của các liệu pháp không dùng thuốc này, để có thể hợp tác tốt hơn.

Cần lưu ý rằng, việc thay đổi lối sống có thể hỗ trợ cho việc dùng thuốc hoặc có thể đủ không cần dùng đến thuốc, nhưng không nên áp dụng quá lâu một khi không có kết quả, vì có thể làm chậm trễ việc dùng thuốc điều chỉnh huyết áp cho bệnh nhân khi đã có chỉ định.

Liệu pháp dùng thuốc trong điều trị tăng huyết áp ở trẻ em

Khác với người lớn, các biến chứng lâu dài do tăng huyết áp không được điều trị ở trẻ em, vẫn chưa xác định được tỷ lệ và mức độ. Hơn nữa, chưa có bằng chứng về tác dụng lâu dài của thuốc hạ áp lên sự phát triển của trẻ. Do đó, cần phải cân nhắc trước khi quyết định dùng thuốc cho trẻ. Chỉ dùng thuốc hạ huyết áp khi có chỉ định như: Tăng huyết áp có triệu chứng; Tăng huyết áp thứ phát; Tổn thương cơ quan đích do tăng huyết áp; Tăng huyết áp ở bệnh nhân đái tháo đường týp 1 và 2; Tăng huyết áp kéo dài, mặc dù đã áp dụng biện pháp không dùng thuốc.

Hiệu quả của thuốc hạ áp ở trẻ em chưa được nghiên cứu nhiều nên ít thuốc được chứng minh hiệu quả và được khuyến cáo cho trẻ em. Đa số các nghiên cứu về hiệu quả của thuốc hạ huyết áp ở trẻ em là nghiên cứu hàng loạt ca, đơn trung tâm nên chưa thuyết phục, chỉ cung cấp thêm thông tin cho các thầy thuốc lâm sàng. Các thử nghiệm này cũng chỉ tập trung đánh giá tính an toàn và hiệu quả làm giảm huyết áp, chưa đánh giá hiệu quả của chúng trên các biến cố lâm sàng khác, như tổn thương cơ quan đích hay tử vong. Do vậy, các khuyến cáo dùng thuốc cho trẻ em cũng chỉ dựa vào kết

quả làm giảm huyết áp, chứ chưa đánh giá các lợi ích cũng như nguy cơ khi dùng kéo dài.

- Khi có chỉ định nên khởi đầu bằng một thuốc hạ huyết áp. Các nhóm thuốc được chấp nhận dùng điều trị tăng huyết áp ở trẻ em là ức chế men chuyển, ức chế thụ thể angiotensin, chẹn beta, ức chế canxi và lợi tiểu. Các thuốc này cho thấy tính an toàn, hiệu quả và dung nạp tốt khi dùng cho trẻ tăng huyết áp.
- Đối với tăng huyết áp nguyên phát, không biến chứng và không tổn thương cơ quan đích: mục đích dùng thuốc là đưa huyết áp < phân vị thứ 95. Đối với trẻ bị bệnh thận mạn tính, đái tháo đường hoặc tổn thương cơ quan đích, cần phải đưa huyết áp < phân vị thứ 90.
- Tất cả các thuốc hạ huyết áp nên bắt đầu bằng liều thấp và tăng dần cho đến khi đạt hiệu quả mong muốn. Khi dùng đến liều tối đa hoặc khi có tác dụng phụ, nên phối hợp thêm một thuốc nữa ở nhóm khác. Không nên dùng thường quy các thuốc dạng phối hợp sẵn, vì có ít bằng chứng về liệu pháp này.
- Điều chỉnh liều và cách dùng thuốc hạ huyết áp rất quan trọng đối với trẻ em. Cần phải dựa vào trị số huyết áp, tổn thương cơ quan đích, tác dụng phụ của thuốc, điện giải đồ và các yếu tố nguy cơ tim mạch khác, cũng như việc thực hiện liệu pháp thay đổi lối sống. Mục tiêu của việc điều chỉnh là xem xét giảm liều dần nếu ổn định, cho đến khi ngưng thuốc hoàn toàn. Ví dụ trẻ bị tăng huyết áp nguyên phát do béo phì không biến chứng, khi đã giảm cân thành công cần phải xem xét giảm dần liều để ngừng thuốc. Cần theo dõi huyết áp khi ngừng thuốc và có thể dùng lại nếu cần.

- Tăng huyết áp nặng, có triệu chứng với huyết áp > phân vị thứ 99 thường xảy ra ở trẻ bị bệnh thận, cần phải điều trị tích cực. Đa số trẻ này có biểu hiện bệnh não do tăng huyết áp, như co giật, nhức đầu, nôn mửa. Cấp cứu các cơn tăng huyết áp này cần phải dùng thuốc hạ áp đường tĩnh mạch, cố gắng làm giảm huyết áp ít hơn 25% trị số huyết áp ban đầu trong vòng 8 giờ và trở về bình thường từ từ trong vòng 24-48 giờ. Có thể dùng chung thuốc hạ áp đường tĩnh mạch và đường uống, tùy theo triệu chứng của bệnh nhân. Các thuốc dùng trong điều trị cấp cứu tăng huyết áp nặng được khuyến cáo dùng cho trẻ em.

Tăng huyết áp kháng trị

Định nghĩa và tần suất của tăng huyết áp kháng trị

Tăng huyết áp kháng trị được định nghĩa là huyết áp vẫn cao hơn mục tiêu, cho dù đang sử dụng cùng lúc ba thuốc hạ áp thuộc các nhóm khác nhau. Lý tưởng, một trong ba thuốc phải là thuốc lợi tiểu và những thuốc còn lại phải dùng ở liều tối đa. Huyết áp chưa kiểm soát được hầu hết là do tăng huyết áp tâm thu. Đặc điểm chung của các bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị là lớn tuổi, nữ giới, béo phì, có bệnh thận mạn tính, đái tháo đường hoặc phì đại tâm thất trái. Khi bệnh nhân có tăng huyết áp kháng trị cần phải xác định nguyên nhân gây tăng huyết áp có thể điều trị được hoặc xem xét các biện pháp điều trị và chẩn đoán đặc biệt. Trong một phân tích gần đây của NHANES, chỉ có 53% bệnh nhân tăng huyết áp được kiểm soát huyết áp < 140/90 mmHg, hầu hết 47% những bệnh nhân còn lại này có nhiều khả năng tăng huyết áp kháng trị.

Nguyên nhân gây tăng huyết áp kháng trị

Các nguyên nhân gây giả tăng huyết áp kháng trị

- Đo huyết áp không đúng cách (bơm áp lực quá cao gây tăng huyết áp do đau, sử dụng băng cuốn quá nhỏ so với cánh tay hoặc đo huyết áp trước khi cho bệnh nhân nghỉ ngơi yên tĩnh ở tư thế ngồi).
- Tuân thủ với điều trị của bệnh nhân kém. Có tới 40% bệnh nhân có phác đồ điều trị nhiều thuốc đã không thực hiện đầy

đủ phác đồ. Bệnh nhân nên được yêu cầu và khuyến khích để sử dụng tất cả các thuốc đã được kê đơn. Các nguyên nhân làm tuân thủ kém là giá thành điều trị, tác dụng phụ của thuốc và sự phân chia liều không phù hợp với người bệnh. Các thành viên trong gia đình cũng có thể cung cấp những thông tin hữu ích về sự dung nạp thuốc.

- Động mạch cánh tay có thể bị canxi hóa hay bị xơ vữa nặng và có thể không thể bị ép hoàn toàn (giảm tăng huyết áp), dẫn đến việc đo huyết áp không chính xác.
- Tăng huyết áp ảo choàng trắng.

Các yếu tố liên quan đến lối sống

- Béo phì.
- Ăn quá nhiều muối natri trực tiếp làm tăng huyết áp và làm giảm hiệu quả của hầu hết các thuốc hạ áp. Ảnh hưởng của chế độ ăn mặn đặc biệt rõ rệt ở các bệnh nhân lớn tuổi và các bệnh nhân có bệnh thận mạn tính.
- Sử dụng quá nhiều đồ uống có cồn.

Các nguyên nhân liên quan đến thuốc

- Một số nhóm thuốc có thể trực tiếp làm tăng huyết áp hoặc làm ảnh hưởng đến tác dụng hạ áp của các liệu pháp chống tăng huyết áp.
- Các thuốc này bao gồm thuốc kháng viêm giảm đau không steroid, thuốc kích thích thần kinh giao cảm (thuốc chữa ngạt mũi, cocaine, viên thuốc ăn kiêng), các chất kích thích (methylphenidate, dexamethylphenidate, dextroamphetamine, amphetamine, methamphetamine, modafinil) rượu, thuốc tránh thai uống, cyclosporine, erythropoietin, corticosteroids, cam thảo tự nhiên và các loại thảo dược.

Nguyên nhân gây tăng huyết áp thứ phát

- Nguyên nhân thường gặp nhất là béo phì, tắc nghẽn đường thở khi ngủ, bệnh thận mạn tính, tăng aldosterone nguyên phát và hẹp động mạch thận.
- Nguyên nhân hiếm gặp bao gồm u tủy thượng thận, hội chứng Cushing và hẹp eo động mạch chủ.

Điều trị tăng huyết áp kháng trị

Nguyên nhân thường gặp của tăng huyết áp kháng trị là kiểm soát dịch ngoại bào kém do điều trị lợi tiểu không đầy đủ. Vì quá tải tuần hoàn thường phổ biến ở các bệnh nhân nên nghiệm pháp điều trị quan trọng nhất là bổ sung hoặc tăng cường lợi tiểu. Hơn 60% bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị có thể đáp ứng với hướng tiếp cận này. Cần điều trị đủ liều thuốc lợi tiểu phù hợp với chức năng thận. Với bệnh nhân bệnh thận mạn tính có mức lọc cầu thận ước tính < 30 ml/phút, lợi tiểu quai là cần thiết để kiểm soát thể tích dịch một cách hiệu quả. Furocemide có tác dụng ngắn, nên cần phải sử dụng 2 lần mỗi ngày. Các thuốc lợi tiểu quai có tác dụng kéo dài có thể sử dụng ngày một lần (torsemide). Chế độ thuốc cũng bao gồm liều gần tối đa của hai trong số các nhóm thuốc sau:

- Ức chế men chuyển
- Chẹn kênh canxi
- Ức chế thụ thể angiotensin
- Chẹn beta giao cảm và các thuốc chẹn giao cảm khác
- Thuốc giãn mạch trực tiếp

Nếu huyết áp vẫn không khống chế được khi đã phối hợp 3 đến 4 loại thuốc khác nhau bao gồm cả lợi tiểu, hay khi phát hiện tăng huyết áp thứ phát thì nên hội chẩn với chuyên gia tim mạch để có thể xét can thiệp bằng năng lượng có tần số radio, hay điều trị nguyên nhân gây tăng huyết áp.

85

Cơn tăng huyết áp: tăng huyết áp cấp cứu và tăng huyết áp khẩn cấp

Thế nào là cơn tăng huyết áp

Cụm từ cơn tăng huyết áp thường bao gồm hai chẩn đoán riêng biệt, tăng huyết áp cấp cứu cấp và tăng huyết áp khẩn cấp. Việc phân biệt giữa hai trường hợp này là rất quan trọng bởi chúng đòi hỏi thái độ điều trị khác nhau. Có điều cần phải lưu ý là những thuật ngữ cũ và không chuyên biệt như tăng huyết áp ác tính và tăng huyết áp tiến triển không nên dùng nữa. Định nghĩa tăng huyết áp cấp cứu cấp là “việc tăng cao huyết áp ($>180/120$ mmHg) kèm tổn thương hoặc rối loạn cơ quan đích đang tiến triển”. Tăng huyết áp khẩn cấp là “trường hợp tăng cao huyết áp không kèm rối loạn chức năng cơ quan đích đang tiến triển”. Không có bất kỳ trị số huyết áp cụ thể nào để đánh giá tăng huyết áp là cấp cứu hay khẩn cấp. Thực ra, sự khác biệt quan trọng nhất giữa hai trường hợp là có bằng chứng của tổn thương cơ quan đích đã xuất hiện hoặc đang tiến triển hay không, từ đó chẩn đoán tình trạng cấp cứu hoặc các triệu chứng khác có liên quan tới mức tăng huyết áp.

Tần suất của cơn tăng huyết áp

Dự tính có khoảng 8-10 triệu người Việt Nam bị tăng huyết áp và 1% trong số đó sẽ bị tăng huyết áp cấp cứu. Tăng huyết áp là nguyên nhân chủ yếu khiến bệnh nhân phải tới khám cấp cứu mỗi

năm, và tăng huyết áp nặng chiếm tới 25% tổng các trường hợp phải nhập khoa hồi sức cấp cứu.

Nguyên nhân

Nguyên nhân thường gặp nhất của tăng huyết áp cấp cứu cấp là việc tăng cao huyết áp một cách đột ngột trên các bệnh nhân bị tăng huyết áp mạn tính. Không đáp ứng với thuốc điều trị là một nguyên nhân thường thấy. Tỷ lệ huyết áp được kiểm soát tốt < 50% tổng số các bệnh nhân được chẩn đoán tăng huyết áp. Những người lớn tuổi có nguy cơ bị tăng huyết áp cấp cứu nhiều hơn. Các nguyên nhân khác của tăng huyết áp cấp cứu bao gồm: ngộ độc chất kích thích (cocaine, methamphetamine và phencyclidine), hội chứng ngưng thuốc (clonidine, thuốc ức chế beta giao cảm), u tủy thượng thận hoặc các phản ứng phụ do tương tác thuốc ức chế monoamine oxidase (MAO).

Các triệu chứng thường gặp

Triệu chứng thường gặp của tăng huyết áp khẩn cấp là nhức đầu nặng, khó thở, chảy máu cam và rất lo lắng. Các triệu chứng lâm sàng thường đi kèm với tăng huyết áp cấp cứu cấp bao gồm: bệnh cảnh não do tăng huyết áp, xuất huyết não, nhồi máu cơ tim cấp, phù phổi cấp, cơn đau thắt ngực không ổn định, bóc tách động mạch chủ và sản giật. Cần nhớ là trong bệnh cảnh của tăng huyết áp cấp cứu thì trị số huyết áp tuyệt đối thường không đặc trưng cho tình trạng rối loạn chức năng của cơ quan đích.

Thông tin cần phải khai thác khi hỏi bệnh

Hỏi và khai thác kỹ bệnh sử, đặc biệt là các thông tin liên quan tới tăng huyết áp trước đây là rất quan trọng, vì hầu hết các bệnh nhân tăng huyết áp cấp cứu đều đã được chẩn đoán tăng huyết áp và không điều trị đúng mức hoặc không đáp ứng với điều trị.

Việc hỏi về các thuốc đang dùng cũng là điều cần thiết. Các thuốc bệnh nhân đang dùng cần được xem xét qua việc thay đổi liều lượng, thời gian dùng thuốc, lần cuối cùng bệnh nhân uống thuốc và sự tuân thủ điều trị. Bệnh nhân cũng nên được hỏi về các thuốc dùng ngoài toa hoặc các thuốc kích thích, vì những thuốc đó cũng có thể có ảnh hưởng đến huyết áp.

Thăm khám lâm sàng

Thăm khám lâm sàng nên được bắt đầu bằng việc đo huyết áp ở cả hai tay bằng máy đo huyết áp có vòng đo thích hợp. Khám và soi đáy mắt cần được thực hiện cẩn thận để đánh giá dấu hiệu xuất tiết và phù gai thị do tăng huyết áp. Nên khám thần kinh để đánh giá tình trạng tri giác và các dấu hiệu thần kinh khu trú. Khám tim phổi nên tập trung vào các dấu hiệu của phù phổi như ran ở phổi, tăng áp lực tĩnh mạch cảnh, tiếng ngựa phi ở tim hoặc bóc tách động mạch chủ. Nên bắt mạch ngoại biên, tìm các khối ở bụng và nghe âm thổi.

Các cận lâm sàng

Tất cả các bệnh nhân nên được đo điện tâm đồ để phát hiện dày thất trái, thiếu máu hoặc nhồi máu cơ tim cấp, và các rối loạn nhịp. Nên làm tổng phân tích nước tiểu để đánh giá tiểu máu và tiểu đạm như là các dấu hiệu của suy thận cấp. Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ nên được test bằng que thử thai. Các xét nghiệm cơ bản bao gồm cả BUN, creatinine và huyết đồ với phết máu ngoại biên để đánh giá tình trạng thiếu máu tán huyết ở các vi mạch. Nếu nghi ngờ có hội chứng vành cấp, cần làm thêm các dấu ấn sinh học của tim. Nếu có chỉ định làm các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh cần dựa trên triệu chứng và chẩn đoán sơ bộ. Nên chụp X-quang ngực để đánh giá phù phổi, bóng tim to và giãn trung thất. Nếu phát hiện thấy bất kỳ

dấu hiệu thần kinh khu trú nào, chụp cắt lớp điện toán (CT) não để đánh giá xuất huyết não.

Tăng huyết áp cấp cứu

Các triệu chứng về tim mạch

Các biểu hiện về tim mạch của tăng huyết áp cấp cứu bao gồm hội chứng vành cấp, phù phổi cấp do tim và bóc tách động mạch chủ. Bóc tách động mạch chủ cần được quan tâm đặc biệt vì dễ gây tử vong trong thời gian ngắn, đòi hỏi việc phải hạ huyết áp nhanh chóng, khẩn cấp và sử dụng các thuốc ức chế phản xạ làm nhịp tim nhanh do thuốc hạ huyết áp. Trên những bệnh nhân bị bóc tách động mạch chủ, cần hạ huyết áp xuống dưới 120 mmHg trong vòng 20 phút, một khoảng thời gian ngắn hơn nhiều so với các hội chứng khác có liên quan tới tăng huyết áp cấp cứu.

Biểu hiện trên hệ thần kinh trung ương

Các biến chứng cấp tính về thần kinh do tăng huyết áp cấp cứu bao gồm xuất huyết dưới màng nhện, nhồi máu não, xuất huyết nhu mô não và tăng áp lực nội sọ. Những bệnh nhân bị xuất huyết và nhồi máu não thường có các dấu hiệu thần kinh khu trú và ghi nhận được các dấu hiệu tương ứng trên chụp CT hoặc MRI sọ não. Tăng áp lực nội sọ thường khó chẩn đoán trên các bệnh nhân bị nhức đầu nặng, nôn mửa, lơ mơ, lú lẫn, rối loạn thị giác và co giật. Bệnh nhân cũng có thể bị hôn mê. Khám thường thấy có phù gai thị.

Biểu hiện trên thận

Suy thận có thể do tăng huyết áp cấp cứu hoặc ngược lại. Thông thường, suy thận do tăng huyết áp thường biểu hiện suy thận thể không thiếu niệu, và có kèm tiểu máu.

Các vấn đề thường gặp trong điều trị

Những bệnh nhân bị tăng huyết áp cấp cứu phải được nhập vào khoa điều trị tích cực để được theo dõi sát, hạ huyết áp khoảng 10-15% trong 1 giờ đầu, nhưng không quá 25%. Sau đó nếu ổn định, sẽ đạt tới mục tiêu 160/100-110 mmHg trong vòng 2 đến 6 giờ sau. Do đó, cần phải sử dụng các thuốc hạ áp truyền tĩnh mạch. Bóc tách động mạch chủ là một trường hợp đặc biệt đòi hỏi phải hạ huyết áp xuống dưới 120 mmHg trong vòng 20 phút. Cũng cần phải điều trị làm giảm nhịp tim nhanh do phản xạ gây ra bởi phần lớn các thuốc hạ áp. Đột quỵ do thiếu máu cục bộ và xuất huyết nội sọ cũng là những trường hợp đặc biệt, có nhiều khuyến cáo hướng dẫn điều trị tăng huyết áp trong bệnh cảnh này. Các khuyến cáo đều nói rõ rằng: “có rất ít bằng chứng khoa học và không thấy lợi ích về mặt lâm sàng ủng hộ việc hạ áp nhanh chóng trên những bệnh nhân bị đột quỵ”. Huyết áp được hạ quá nhanh trong vòng 24 giờ đầu sau triệu chứng xuất huyết nội sọ là một yếu tố độc lập làm tăng tỷ lệ tử vong. Tổng các bằng chứng hiện thời chỉ hỗ trợ cho việc dùng thuốc hạ áp một cách thận trọng trên các bệnh nhân bị đột quỵ thiếu máu cục bộ hoặc xuất huyết. Nên hội chẩn để được hướng dẫn từ các chuyên gia có kinh nghiệm, đặc biệt là trong trường hợp thuốc tiêu sợi huyết được xem xét để điều trị đột quỵ thiếu máu cục bộ.

Bệnh nhân bị đột quỵ thiếu máu não phù hợp với điều trị tiêu sợi huyết có huyết áp rất cao ($> 185/110$ mmHg), nên được điều trị đồng thời để làm giảm nguy cơ xuất huyết não thứ phát. Với các bệnh nhân bị đột quỵ thiếu máu não không phù hợp với điều trị tiêu sợi huyết, điều trị tăng huyết áp trong giai đoạn cấp không nên tiến hành một cách thường quy. Khi huyết áp tăng rất cao (huyết áp tâm thu > 220 mmHg hoặc huyết áp tâm trương > 120 mmHg), có thể điều trị để giảm huyết áp khoảng 15% và không nhiều hơn 25% trong vòng 24 giờ đầu, rồi sau đó tiếp tục giảm dần. Tránh hạ huyết

áp quá nhiều, vì có thể làm tăng thiếu máu hoặc gây thiếu máu, đặc biệt trong bệnh cảnh có tắc nghẽn động mạch bên trong sọ hoặc tắc động mạch cảnh hay động mạch đốt sống ngoài sọ. Trong vài năm tới, các nghiên cứu lâm sàng sẽ cung cấp thêm thông tin về hướng dẫn điều trị trong những bệnh cảnh quan trọng này. Kiểm soát huyết áp ổn định < 140/90 mmHg, sau biến cố cấp là một trong các can thiệp quan trọng nhất để phòng ngừa đột quỵ tái phát hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA).

Các thuốc đặc hiệu điều trị bệnh nhân bị tăng huyết áp cấp cứu

1. Nitroprusside: là thuốc giãn mạch trực tiếp cả động và tĩnh mạch thông qua cGMP được chỉ định trong hầu hết các trường hợp tăng huyết áp cấp cứu.
 - Truyền tĩnh mạch với liều 0,25-10 $\mu\text{g/kg/phút}$. Liều trung bình hiệu quả là 3 $\mu\text{g/kg/phút}$.
 - Có tác dụng nhanh trong vòng 1-2 phút và hết tác dụng 3-4 phút sau khi ngừng truyền.
 - Được sử dụng rộng rãi nên có nhiều kinh nghiệm. Tuy nhiên, thuốc có một số tác dụng phụ bao gồm buồn nôn, nôn, giật cơ, đỏ mề hôi, ngộ độc cyanide và thiocyanate, nhất là khi dùng kéo dài (> 48 giờ) và ở bệnh nhân suy thận.
 - Bị bất hoạt bởi ánh sáng, do vậy cần phải bọc dụng cụ tiêm truyền. Trong khi truyền thuốc cần theo dõi huyết áp xâm nhập. Thận trọng trong trường hợp bệnh nhân có tăng áp lực nội sọ. Với bệnh nhân có hội chứng động mạch vành cấp cần thận trọng vì có thể gây ra hội chứng ấn cấp máu động mạch vành.
2. Clevidipine là thuốc chặn kênh canxi có thời gian tác dụng cực ngắn, có tác dụng giãn mạch và đã được nghiên cứu trong các trường hợp: tăng huyết áp hậu phẫu, tăng huyết áp sau phẫu

thuật tim và điều trị tăng huyết áp cấp cứu trong khoa hồi sức cấp cứu.

- Có thể sử dụng được trong tất cả các bệnh cảnh tăng huyết áp cấp cứu. Liều dùng đường truyền tĩnh mạch từ 2-16 $\mu\text{g/kg/phút}$.
- Có tác dụng nhanh trong 1-5 phút và hết tác dụng 5-10 phút sau khi ngừng truyền, không gây phản ứng tăng nhịp tim.
- Chuyển hóa độc lập với chức năng gan thận.
- Không cần đo huyết áp xâm lấn trong khi truyền thuốc.

3. Fenoldopam là thuốc ức chế thụ thể dopamine-1 ngoại biên làm giãn mạch, đặc biệt ở thận, tim và mạch mạc treo.

- Đặc biệt hữu ích trong điều trị tăng huyết áp cấp cứu gây ra bởi suy giảm chức năng thận.
- Truyền tĩnh mạch với liều 0,1 $\mu\text{g/kg/phút}$, tăng liều dần 0,05-0,1 $\mu\text{g/kg/phút}$ tới liều tối đa 1,6 $\mu\text{g/kg/phút}$.
- Bắt đầu có tác dụng sau 10 phút và có tác dụng tối đa sau 30 phút. Thuốc hết tác dụng 1 giờ sau khi ngừng truyền.
- Làm tăng tưới máu thận, tăng độ lọc cầu thận, đặc biệt trong những tình huống tổn thương chức năng thận.
- Không cần phải theo dõi huyết áp xâm nhập khi sử dụng thuốc.
- Có một số tác dụng không mong muốn như gây nhịp tim nhanh do phản xạ, choáng váng, đỏ bừng mặt, buồn nôn, tăng đau ngực, rung nhĩ.
- Chống chỉ định trong trường hợp glaucoma vì gây tăng nhãn áp theo liều dùng.

4. Nicardipine là thuốc chẹn kênh canxi thuộc nhóm DHP.

- Dùng rộng rãi trong tăng huyết áp hậu phẫu, đặc biệt sau phẫu thuật tim và lồng ngực.

- Truyền tĩnh mạch với liều 5 mg/giờ, có thể tăng 2,5 mg/giờ tới liều tối đa 15 mg/giờ.
 - Có tác dụng sau 10 phút và hết tác dụng 2-6 giờ sau khi ngừng truyền.
 - Có tác dụng giãn động mạch vành nên có thể dùng trong trường hợp bị bệnh động mạch vành.
 - Không cần đo huyết áp xâm nhập khi truyền thuốc.
 - Có một số tác dụng không mong muốn bao gồm nhịp tim nhanh, nhức đầu, bừng mặt, hạ huyết áp, loạn cảm ngón chân. Ngừng thuốc đột ngột có thể làm nặng hoặc có thể gây ra cơn đau thắt ngực hoặc tăng huyết áp.
 - Chuyển hóa qua gan, do vậy cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có bệnh gan mạn tính.
5. Nitroglycerin là thuốc giãn mạch không được sử dụng trong hầu hết các trường hợp tăng huyết áp cấp cứu.
- Được dùng cho bệnh nhân bị thiếu máu cục bộ cơ tim và phù phổi do tim.
 - Truyền với liều 5 $\mu\text{g/kg/phút}$ tăng dần tới liều tối đa là 100 $\mu\text{g/kg/phút}$.
 - Có tác dụng sau 2-5 phút và hết tác dụng 5-10 phút sau khi ngừng truyền.
 - Thuốc có ưu điểm là làm tăng tưới máu thận.
6. Enalaprilat là thuốc ức chế men chuyển có tác dụng giãn tĩnh mạch trực tiếp, không được dùng thường xuyên trong tăng huyết áp cấp cứu.
- Tiêm tĩnh mạch 1,25 mg mỗi 4-6 giờ, tối đa 5 mg trong 6 giờ.
 - Có tác dụng sau 15 phút và đạt tác dụng tối đa sau 4 giờ, hết tác dụng 12-24 giờ sau khi tiêm.

- Thuốc có mức đáp ứng huyết áp khác nhau, không phụ thuộc vào liều.
 - Chống chỉ định sử dụng thuốc khi có thai.
7. Hydralazine là thuốc giãn động mạch trực tiếp được chỉ định trong tiền sản giật và sản giật.
- Tiêm tĩnh mạch với liều 10-20 mg.
 - Có tác dụng sau 10-20 phút, hết tác dụng 1-4 giờ sau khi tiêm.
 - Ưu điểm là thời gian có tác dụng ngắn.
 - Tác dụng không mong muốn bao gồm bừng mặt, buồn nôn, nhịp tim nhanh phản ứng có thể thúc đẩy nhồi máu cơ tim.
 - Thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân suy thận mạn, suy vành, bệnh mạch máu não.
8. Esmolol là thuốc chẹn β_1 chọn lọc thường được dùng chung với các thuốc giãn mạch để làm giảm nhịp tim nhanh do phản xạ.
- Tiêm tĩnh mạch trong vòng 1-3 phút với liều 250-500 $\mu\text{g/kg}$.
 - Truyền tĩnh mạch với liều 50-100 $\mu\text{g/kg/phút}$. Nếu chưa đạt hiệu quả điều trị có thể tăng liều 50 $\mu\text{g/kg/phút}$ sau mỗi 5 phút, liều tối đa là 300 $\mu\text{g/kg/phút}$.
 - Có tác dụng tối đa sau 5 phút và hết tác dụng 20 phút sau khi ngưng thuốc.
 - Ưu điểm là giảm nhịp tim nhanh do phản xạ gây ra bởi các thuốc khác.
 - Tác dụng phụ bao gồm nhịp chậm xoang, tụt huyết áp, co thắt phế quản, co giật, phù phổi cấp, ngưng đột ngột có thể khởi phát đau ngực.
 - Khi truyền thuốc phải sử dụng đường truyền tĩnh mạch trung tâm và thận trọng khi bệnh nhân có suy thận mạn.

9. Labetalol là thuốc chẹn α và β giao cảm thường sử dụng chung với thuốc giãn mạch để giảm nhịp tim nhanh do phản xạ.
- Tiêm tĩnh mạch chậm trong vòng 2 phút 20 mg. Có thể tăng liều 40 mg, tối đa 80 mg mỗi 10 phút. Tổng liều 300 mg.
 - Có thể truyền tĩnh mạch với liều 1-2 mg/phút.
 - Có tác dụng sau tiêm tĩnh mạch 2-5 phút, tác dụng tối đa đạt được sau 5-15 phút, hết tác dụng 2-4 giờ sau khi dùng thuốc.
 - Ưu điểm là không ảnh hưởng tới tưới máu não và không làm giảm tưới máu cơ tim.
 - Tác dụng không mong muốn là hạ huyết áp tư thế đứng.
 - Chống chỉ định dùng thuốc trong suy tim sung huyết nặng, block tim, hen suyễn, u tủy thượng thận. Thuốc có thể gây tụt áp nặng, chóng mặt, buồn nôn, nôn, co thắt phế quản.
10. Phentolamine là thuốc chẹn α giao cảm chỉ dùng trong trường hợp tăng catecholamine như tăng huyết áp cấp cứu do cocaine, u tủy thượng thận, ức chế monoamine oxidase.
- Tiêm tĩnh mạch với liều 5-20 mg mỗi 5 phút hoặc có thể truyền 0,2-0,5 mg/phút.
 - Có tác dụng sau 1-2 phút và hết tác dụng 10-30 phút sau khi dùng.
 - Ưu điểm là sử dụng trong tăng huyết áp cấp cứu do tăng catecholamine.
 - Tác dụng phụ bao gồm nhịp nhanh, có thể gây ra hoặc thúc đẩy nhồi máu cơ tim và đột quỵ.
 - Chống chỉ định dùng thuốc khi có tiền sử rối loạn nhịp tim.
 - Thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân suy thận mạn hoặc bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế PDE-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil).

Các trường hợp riêng biệt

1. Bóc tách động mạch chủ: nitroprusside thường dùng với esmolol hoặc labetalol, nicardipine kết hợp với chẹn beta, chẹn beta đơn độc.
2. Phù phổi cấp: ưu tiên dùng nitroglycerine, fenoldopam, nicardipine, clevidipine.
3. Hội chứng động mạch vành cấp: chẹn beta, nitroglycerine, clevidipine.
4. Tăng huyết áp cấp cứu với suy thận mạn: labetalol, nicardipine, fenoldopam, clevidipine.
5. Sản giật: labetalol, nicardipine, hydralazine (tất cả phải phối hợp với magnesium sulfate).
6. Đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp hoặc xuất huyết nội sọ (nếu cần phải kiểm soát huyết áp): nicardipine, labetalol, clevidipine.
7. Bệnh não do tăng huyết áp: clevidipine, labetalol, esmolol, nicardipine, fenoldopam, nitroprusside
8. Cơ cứng giao cảm: phentolamine, nitroprusside, chẹn beta.

Tăng huyết áp khẩn cấp

Các bệnh nhân bị tăng huyết áp khẩn cấp thường có huyết áp rất cao nhưng không có triệu chứng rõ rệt và không có bằng chứng tổn thương cơ quan đích đang tiến triển. Những bệnh nhân này thường không cần phải điều trị khẩn cấp với các thuốc hạ áp đường tĩnh mạch. Cũng không có chứng cứ nào cho thấy việc hạ huyết áp khẩn cấp những bệnh nhân này ở khoa hồi sức cấp cứu sẽ làm giảm tỷ lệ bệnh tật và tử vong. Trong thực tế lại có những bằng chứng cho thấy, việc hạ quá nhanh cơn tăng huyết áp nặng không có triệu chứng sẽ có hại. Việc hạ huyết áp một cách nhanh chóng thấp hơn

mức tự điều chỉnh của một số cơ quan (đặc biệt là não, thận hoặc hệ động mạch vành), có thể làm giảm tưới máu, dẫn tới thiếu máu cục bộ và nhồi máu. Trong những trường hợp đó, chúng ta nên hạ huyết áp một cách từ từ trong vòng 24 đến 48 giờ. Hầu hết các bệnh nhân tăng huyết áp khẩn cấp có thể điều trị ngoại trú, nhưng một số người cũng có thể cần phải nhập viện do có triệu chứng hoặc trong trường hợp cần phải theo dõi sát và bảo đảm tuân thủ điều trị. Can thiệp tốt nhất cho tăng huyết áp khẩn cấp là theo dõi sát bệnh nhân, sẽ giúp cho việc kiểm soát huyết áp tốt về lâu dài. Chưa có bất kỳ khuyến cáo và chứng cứ nào cho thấy một mức huyết áp cụ thể cần phải đạt tới để cho bệnh nhân xuất viện an toàn.

Chương 5

ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN TĂNG HUYẾT ÁP TRONG CÁC TÌNH TRẠNG ĐẶC BIỆT

86. Phì đại thất trái
87. Bệnh động mạch ngoại biên
88. Tăng huyết áp sau ghép tạng đặc
89. Người da đen
90. Tăng huyết áp và rối loạn chức năng cương dương
91. Chức năng nhận thức và mất trí nhớ
92. Tắc nghẽn đường tiểu
93. Ngừng thở khi ngủ do tắc nghẽn đường thở
94. Tăng huyết áp ở bệnh nhân phẫu thuật
95. Tăng huyết áp và các thủ thuật liên quan đến răng
96. Tăng huyết áp và bệnh về mắt

Phì đại thất trái

Đặc điểm chung của tất cả các dạng phì đại tâm thất trái là tăng khối lượng cơ thất trái. Phì đại tâm thất trái có biểu hiện và nhiều kiểu phụ khác nhau, mỗi loại có tiên lượng và cách điều trị khác nhau. Phân lớp của phì đại tâm thất trái có thể đặc trưng chung bởi dày thành tim tương đối, có hoặc không bị giảm co bóp và kích thước buồng tim cuối tâm trương. Phì đại thất trái có thể gặp ở những vận động viên tập luyện sức bền có chức năng tâm thu bình thường, tăng thể tích cuối tâm trương, và kéo dài sợi cơ tim (phì đại lệch tâm). Phì đại thất trái do tăng huyết áp thường đặc trưng bởi phì đại “đồng tâm” với phì đại chu vi sợi cơ tim, chức năng co bóp bình thường hoặc tăng lên, chiều dày thành tim tương đối tăng lên, thể tích cuối tâm trương thất trái thấp hoặc bình thường, nhưng giảm khả năng thư giãn (rối loạn chức năng tâm trương). Khoảng 30-50% bệnh nhân tăng huyết áp giai đoạn 1 và 2 có rối loạn khả năng thư giãn thất trái. Với thể tăng huyết áp nặng hơn, có tới 2/3 bệnh nhân có chức năng thư giãn thất trái bất thường. Những người tăng huyết áp không điều trị hoặc điều trị không tốt, phì đại thất trái trở thành yếu tố nguy cơ chính của bệnh cơ tim giãn và suy tim.

Siêu âm tim có độ nhạy cao hơn nhiều so với điện tâm đồ trong phát hiện phì đại thất trái, mặc dù các dấu hiệu phì đại thất trái trên điện tâm đồ khá đặc trưng trong trường hợp này. Bệnh nhân bị phì đại thất trái sẽ có nguy cơ bị các biến cố tim mạch hoặc tử vong

sớm tăng gấp hơn 2 lần. Nguy cơ gây tử vong do mọi nguyên nhân của phì đại thất trái cao hơn tổn thương một hay nhiều nhánh động mạch vành hoặc EF thấp.

Một số nghiên cứu gợi ý thoái triển phì đại thất trái sẽ làm giảm nguy cơ tim mạch chung. Giảm cân, giảm muối, và giảm huyết áp với hầu hết các loại thuốc sẽ làm thoái triển phì đại thất trái. Một phân tích tổng hợp 50 nghiên cứu về thoái triển phì đại thất trái được tiến hành trước năm 1996 cho thấy, khối lượng cơ tâm thất trái giảm đi trong quá trình điều trị rõ rệt hơn khi khối lượng cơ thất trái trước điều trị cao hơn, giảm huyết áp tâm thu và tâm trương nhiều hơn, quá trình điều trị kéo dài hơn. Giảm khối lượng cơ thất trái nhiều nhất với việc sử dụng thuốc ức chế men chuyển, ít nhất với thuốc chẹn beta giao cảm, và có hiệu quả từng lúc với thuốc lợi tiểu và chẹn kênh canxi. Trong nghiên cứu LIFE cho thấy, phì đại thất trái được xác định trên điện tâm đồ giảm đi rõ rệt với losartan hơn là atenolol, cho dù có cùng mức huyết áp.

Bệnh động mạch ngoại biên

Các yếu tố nguy cơ quan trọng đối với bệnh động mạch ngoại biên là tăng huyết áp, đái tháo đường và hút thuốc lá. Bệnh động mạch ngoại biên có triệu chứng, làm tăng đáng kể nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch vì quá trình xơ vữa động mạch lan tỏa, và bệnh tim mạch và bệnh mạch máu thận thường cùng tồn tại trên những bệnh nhân này. Do đó, việc tầm soát những người bị bệnh động mạch ngoại biên cần tích cực hơn để phát hiện các bất thường về tim mạch là cần thiết. Tăng huyết áp do mạch máu thận nên được đánh giá cẩn thận ở quần thể này nếu huyết áp khó kiểm soát, và điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển hay chẹn thụ thể angiotensin cũng cần phải cân nhắc.

Điều trị thuốc hạ áp không có hiệu quả trong việc làm giảm các triệu chứng của bệnh động mạch ngoại biên, và các thuốc giãn mạch như ức chế men chuyển, chẹn kênh canxi và các thuốc giãn mạch trực tiếp không cải thiện quãng đường đi bộ, hoặc triệu chứng khắp khiễng đau cách hồi. Nguyên nhân có thể là do thuốc không thể làm giãn thêm các mạch máu bị bệnh đã giãn đến mức tối đa. Trong khi đó, hoạt động thể lực sẽ làm tái phân bố dòng máu do hiện tượng “ăn cắp máu”, làm tăng lưu lượng máu đến các giường mao mạch không bị bệnh. Chẹn beta có thể làm co thắt mạch ngoại biên và có khả năng làm tăng tần suất bị khắp khiễng đau cách hồi ở những người bị bệnh động mạch ngoại biên. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây cho thấy chẹn beta ít có ảnh hưởng lên quãng đường đi bộ hay lên các mạch máu ở bắp chân của những người bị

khập khiễng đau cách hồi. Vì thế, có thể dùng chẹn beta ở bệnh nhân bị bệnh động mạch ngoại biên, nhất là khi cần điều trị bệnh động mạch vành hay suy tim đi kèm.

Không có hiệu quả chọn lọc nào được mô tả cho từng nhóm thuốc hạ áp, ở bệnh nhân bệnh động mạch ngoại biên. Vì vậy, lựa chọn thuốc hạ áp nên căn cứ vào có hay không chỉ định bắt buộc. Nếu bệnh nhân có hiện tượng Raynaud thì có thể dùng chẹn kênh canxi. Giảm LDL sẽ làm giảm nguy cơ biến chứng tim mạch ở những người bị bệnh động mạch ngoại biên.

Điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân bệnh động mạch ngoại biên sẽ làm giảm nguy cơ nhồi máu, đột quỵ, suy tim và tử vong. Cần thiết kể một chương trình tập đi bộ để tăng quãng đường đi bộ không đau và đạt được quãng đường đi bộ dài nhất cho bệnh nhân bị chứng khập khiễng đau cách hồi. Ngưng hút thuốc lá có thể là yếu tố quan trọng nhất trong trường hợp bệnh động mạch ngoại biên tiến triển. Nên động viên và giúp đỡ bệnh nhân ngưng thuốc lá. Các bất thường lipid nên được khống chế bằng cách thay đổi lối sống hay dùng thuốc thích hợp. Nếu đồng thời bị rối loạn dung nạp đường hay đề kháng insulin, thì cần phải tăng cường luyện tập và giảm cân. Phải điều trị đái tháo đường tích cực.

Tăng huyết áp sau ghép tạng đặc

Tăng huyết áp khá thường gặp ở bệnh nhân thay tạng. Những người nhận thận từ người khác có tỷ lệ tăng huyết áp hơn 65%. Tăng huyết áp về ban đêm, đảo ngược nhịp huyết áp ngày đêm có thể gặp ở những đối tượng này, nên cần theo dõi huyết áp 24 giờ để đánh giá việc kiểm soát huyết áp.

Tăng huyết áp hiếm gặp ở các thể thay tạng khác. Cơ chế gây tăng huyết áp ở các bệnh nhân thay tạng có nhiều yếu tố tham gia, nhưng co thắt mạch và thay đổi cấu trúc động mạch gây ra bởi các thuốc ức chế miễn dịch dùng kéo dài, những thuốc ức chế canxineurin (cyclosporin và tacrolimus) và corticosteroid là quan trọng nhất. Suy giảm chức năng thận cũng là một yếu tố làm tăng huyết áp. Mặc dù thay thận thành công, hầu hết các bệnh nhân đều có suy giảm chức năng thận đủ để gây ra giữ muối và nước một cách tương đối. Hẹp động mạch thận sau thay thận cũng là một yếu tố quan trọng.

Các nghiên cứu quan sát gợi ý, tăng huyết áp có liên quan với suy giảm chức năng mảnh ghép. Các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát với số lượng bệnh nhân lớn về hiệu quả kiểm soát huyết áp đối với suy giảm mức lọc cầu thận và tỷ lệ biến cố tim mạch còn thiếu cho các đối tượng này. Nguy cơ cao của tắc mảnh ghép và các biến cố tim mạch gợi ý rằng huyết áp nên thấp hơn 130/80 mmHg. Vì

thiếu các bằng chứng nên không có một thuốc hạ áp đặc biệt nào được cho là có ưu thế hơn. Hầu hết các đối tượng này đòi hỏi phải kết hợp nhiều thuốc để kiểm soát được huyết áp. Cũng tương tự như các bệnh nhân bị bệnh thận khác, creatinin và kali máu nên được theo dõi 1 đến 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị hoặc tăng liều thuốc ức chế men chuyển hay ức chế thụ thể angiotensin. Khi có tăng creatinin huyết thanh $> 1 \text{ mg/dL}$ cần phải xem có hẹp động mạch thận hay không.

Người da đen

Tăng huyết áp trong các chủng tộc khác nhau có mức độ nghiêm trọng và đáp ứng với điều trị khác nhau. Tăng huyết áp phổ biến hơn và nguy hiểm hơn ở cộng đồng người da đen so với người da trắng và tăng huyết áp thường khởi phát ở độ tuổi rất trẻ. Tăng huyết áp ít phổ biến và ít nghiêm trọng hơn ở những người Hoa Kỳ gốc Mexico và những thổ dân bản xứ, nhưng nhìn chung tỷ lệ kiểm soát huyết áp thấp. Lý do dẫn tới sự khác biệt của tăng huyết áp giữa các chủng tộc vẫn chưa giải thích được.

Nhìn chung, điều trị tăng huyết áp giống nhau ở hầu hết các nhóm người từ các vùng địa lý khác nhau, nhưng các yếu tố kinh tế xã hội có thể tạo nên những rào cản với việc kiểm soát huyết áp ở một số nhóm thiểu số. Những người Hoa Kỳ gốc Phi có đáp ứng hạ huyết áp với điều trị đơn thuần bằng chẹn beta, ức chế men chuyển, ức chế thụ thể so với lợi tiểu hoặc chẹn kênh canxi. Những đáp ứng khác nhau đã được loại trừ bằng sự phối hợp liều phù hợp của lợi tiểu hoặc chẹn kênh canxi. Ức chế men chuyển ít hiệu quả hơn trong ngăn ngừa các vấn đề như suy tim, đột quỵ và bệnh mạch vành so với phối hợp lợi tiểu và ức chế men chuyển ở bệnh nhân da đen trong thử nghiệm ALLHAT. Trong thử nghiệm LIFE về ức chế thụ thể losartan, kết quả cho thấy loại thuốc này có ít tác dụng ngăn ngừa bệnh tim mạch hơn. Vì vậy, thiazide hoặc chẹn kênh canxi được ưu tiên hơn ức chế renin ở bệnh nhân da đen. Khi đã xác định các chỉ định bắt buộc (suy tim hoặc bệnh thận) để sử dụng

thuốc ức chế renin (ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể) hoặc chẹn beta, những chỉ định này nên được áp dụng bình đẳng cho các bệnh nhân da đen. Thêm vào đó, do tính nghiêm trọng của tăng huyết áp trong nhóm người này, ức chế renin sẽ thường xuyên được sử dụng (kết hợp cùng lợi tiểu và chẹn kênh canxi) để đạt được mức huyết áp khuyến cáo.

Tăng huyết áp và rối loạn chức năng cương dương

Tầm quan trọng của việc duy trì chất lượng đời sống tình dục trong khi kiểm soát huyết áp ngày càng được quan tâm. Với nhiều bệnh nhân, rối loạn cương dương có thể là một tác dụng không mong muốn chủ yếu ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị. Do vậy, rối loạn cương dương có thể là một trong các yếu tố đe dọa đến sự tuân thủ điều trị của người bệnh và dẫn đến việc kiểm soát huyết áp không hiệu quả.

Sự tuân thủ điều trị của người bệnh phụ thuộc khá nhiều vào tác dụng phụ của thuốc sử dụng, và có thể làm người bệnh quyết định ngừng uống thuốc tại một thời điểm nào đó, gọi là “ngày nghỉ của thuốc” (drug holiday). Nhiều bệnh nhân ý thức được rằng thuốc hạ huyết áp có ảnh hưởng tiêu cực đến chức năng tình dục, nên họ có thể ngừng uống thuốc để thỏa mãn bản thân và bạn tình. Lợi ích ngắn hạn do việc ngừng thuốc hạ huyết áp có thể quỵên rũ những bệnh nhân có đời sống tình dục mạnh mẽ nghỉ thuốc ngày càng nhiều hơn, thậm chí ngưng hẳn điều trị.

Nhưng ảnh hưởng của bản thân bệnh tăng huyết áp rất khó phân biệt với ảnh hưởng của các thuốc được sử dụng để điều trị bệnh. Bulpitt và cộng sự (1976) thấy tỷ lệ mất khả năng cương là 24,8% trong số các bệnh nhân tăng huyết áp đang được điều trị, nhưng chỉ gặp 17,1% ở những người tăng huyết áp chưa được điều trị và gặp 6,9% ở người tăng huyết áp được điều trị tốt.

Nghiên cứu TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) đã cung cấp một cơ hội tuyệt vời để đánh giá chức năng tình dục, và ảnh hưởng của việc điều trị trên chức năng tình dục ở cả nam lẫn nữ bị tăng huyết áp tâm trương độ 1. Đây là nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên và theo dõi lâu dài 902 bệnh nhân (557 nam và 345 nữ), tuổi từ 45-69, điều trị bằng giả dược, hoặc một trong 5 loại thuốc hạ áp (acebutolol, amlodipine, chlorthalidone, doxazosin hoặc enalapril). Tất cả các bệnh nhân đều thực hiện thay đổi lối sống tích cực, bao gồm giảm cân, ăn giảm muối, hạn chế rượu và tăng cường hoạt động thể lực. Chức năng tình dục được đánh giá bởi các bác sĩ lúc bắt đầu nghiên cứu và hàng năm trong quá trình theo dõi. Khi bắt đầu nghiên cứu, 14,4% bệnh nhân nam và 4,9% bệnh nhân nữ, có rối loạn chức năng tình dục. 12,2% nam giới gặp vấn đề trong đạt được và/hoặc duy trì sự cương dương; 2% phụ nữ gặp vấn đề về cực khoái. Rối loạn cương dương ở nam giới lúc bắt đầu nghiên cứu, có liên quan với tuổi, huyết áp tâm thu, và các thuốc huyết áp đã sử dụng trước đây. Tỷ lệ rối loạn cương dương trong quá trình theo dõi ở nam giới là 9,5% và 14,7% qua 24 và 48 tháng, liên quan đến loại thuốc hạ áp được sử dụng. Các bệnh nhân sử dụng ngẫu nhiên chlorthalidone, có tỷ lệ rối loạn cương dương cao hơn có ý nghĩa so với nhóm giả dược, qua theo dõi 24 tháng (17,1% so với 8,1%, $p = 0,025$). Tỷ lệ bị rối loạn cương dương sau 48 tháng tương tự nhau giữa các nhóm, không có sự khác biệt giữa nhóm chlorthalidone và giả dược. Tỷ lệ này thấp nhất ở nhóm doxazosin, nhưng không có sự khác biệt so với giả dược. Tỷ lệ rối loạn cương dương ở nhóm acebutolol, amlodipine và enalapril tương tự như giả dược. Nhiều nam giới bị rối loạn cương dương lúc bắt đầu nghiên cứu, đã khôi phục chức năng cương dương trong quá trình điều trị, đặc biệt là các bệnh nhân được điều trị bằng doxazosin. Tỷ lệ bị rối loạn chức năng tình dục ở bệnh nhân nữ trong tất cả các nhóm đều rất thấp. Kết quả nghiên cứu đã

chống lại quan điểm cho rằng các thuốc hạ huyết áp gây rối loạn cương dương.

Tuy nhiên, Forgari R và cộng sự (1998) lại không thấy như vậy. Tác giả thực hiện một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, giao chéo nhau nhằm đánh giá ảnh hưởng của việc điều trị tăng huyết áp trên hoạt động tình dục của 90 nam giới bị tăng huyết áp, tuổi 40 đến 49, đều có gia đình và không có tiền sử bị rối loạn chức năng tình dục. Tất cả các bệnh nhân được điều trị 100 mg atenolol hoặc 20 mg lisinopril trong 16 tuần. Tháng điều trị đầu tiên, hoạt động tình dục (đánh giá bằng số lần quan hệ tình dục trong một tháng) giảm đi một cách rõ rệt ở cả nhóm atenolol (từ $7,8 \pm 4,3$ xuống $4,5 \pm 2,8$; $p < 0,01$ so với giả dược) và lisinopril (từ $7,1 \pm 4,0$ xuống $5,0 \pm 2,5$; $p < 0,05$ so với giả dược). Khi tiếp tục điều trị, hoạt động tình dục có xu hướng khôi phục trở lại bình thường ở nhóm lisinopril ($7,7 \pm 4,0$ lần quan hệ tình dục trong một tháng; $p = \text{NS}$ so với giả dược), nhưng nhóm atenolol thì không như vậy ($4,2 \pm 2,8$; $p < 0,01$ so với giả dược). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm sử dụng thuốc ($p < 0,01$). Tỷ lệ bệnh nhân than phiền về các triệu chứng rối loạn chức năng tình dục cao hơn rõ rệt ở nhóm atenolol so với nhóm lisinopril (17% so với 3%, $p < 0,05$). Kết quả này gợi ý rằng, atenolol làm giảm hoạt động tình dục kéo dài, trong khi lisinopril chỉ làm giảm trong một thời gian ngắn.

Gần đây hơn (2001), Fogari R và cộng sự lại tiến hành nghiên cứu khác trên 160 bệnh nhân nam giới mới bị tăng huyết áp (huyết áp tâm trương ≥ 95 và < 110 mmHg), tuổi 40 đến 49. Tất cả đều có gia đình và không có tiền sử bị rối loạn chức năng tình dục. Nghiên cứu nhằm so sánh hiệu quả điều trị tăng huyết áp của valsartan và carvedilol trên hoạt động tình dục. Sau 4 tuần điều trị bằng giả dược, các bệnh nhân được chia thành hai nhóm: (1) 120 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên, mù đôi sử dụng carvedilol 50 mg/ngày hoặc

valsartan 80 mg/ngày trong 16 tuần, giao chéo nhau với chế độ thuốc đổi nhau thêm 16 tuần nữa; (2) 40 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược theo cách mù đơn trong 16 tuần. Các bệnh nhân được đo huyết áp và đánh giá hoạt động tình dục bằng bảng câu hỏi trong quá trình theo dõi (4 tuần 1 lần). Huyết áp giảm xuống đáng kể ở cả hai nhóm điều trị thuốc, với 48% trở về bình thường ở nhóm valsartan và 45% ở nhóm carvedilol. Trong tháng điều trị đầu tiên, hoạt động tình dục giảm xuống ở cả hai nhóm sử dụng thuốc, so với lúc ban đầu. Mặc dù, sự khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê ở nhóm carvedilol (từ 8,2 xuống 4,4 lần quan hệ tình dục, $p < 0,01$), nhưng không có ý nghĩa thống kê ở nhóm valsartan (từ 8,3 xuống 6,6 lần). Tiếp tục điều trị, hoạt động tình dục tiếp tục xấu hơn ở nhóm carvedilol (3,7 lần quan hệ tình dục trong một tháng), trong khi hoàn toàn hồi phục, thậm chí còn có cải thiện so với ban đầu ở nhóm valsartan (10,2 lần quan hệ tình dục một tháng). Kết quả này được khẳng định lại bằng cách đổi chéo nhau. 15 bệnh nhân (13,5%) trong nhóm carvedilol than phiền về rối loạn cương dương, so với 1 bệnh nhân (0,9%) trong nhóm valsartan và 1 bệnh nhân trong nhóm giả dược. Kết quả nghiên cứu gợi ý rằng, carvedilol làm giảm rõ rệt hoạt động tình dục, trong khi valsartan cải thiện hoạt động tình dục khi sử dụng lâu dài.

Như vậy, Fogari và cộng sự đã tiến hành hai nghiên cứu so sánh ảnh hưởng của lisinopril với atenolol, và valsartan với carvedilol trên mức độ thường xuyên quan hệ tình dục ở các nam giới bị tăng huyết áp. Sử dụng thuốc chẹn beta dẫn đến làm giảm mức độ thường xuyên quan hệ tình dục so với thuốc ức chế men chuyển là lisinopril hay thuốc ức chế thụ thể là valsartan.

Brixius K và cộng sự (2007) đã tiến hành đánh giá ảnh hưởng của hai thuốc chẹn beta được sử dụng rộng rãi là nebivolol (thuốc

chẹn beta thế hệ thứ ba chọn lọc β_1 , có tác dụng giãn mạch phụ thuộc nitric oxide nội mạc) và metoprolol (thuốc chẹn beta thế hệ thứ hai chọn lọc β_1), trên chức năng cương dương ở nam giới bị tăng huyết áp. Chức năng tình dục được đánh giá bằng Chỉ số chức năng cương dương quốc tế.

Đây là nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi thực hiện trên 48 bệnh nhân nam giới, tuổi 40 đến 55, mới bị tăng huyết áp giai đoạn 1 hoặc đang điều trị thuốc hạ huyết áp. Các bệnh nhân đều có cuộc sống ổn định, có một bạn tình ổn định trong vòng ít nhất 6 tháng và không có dấu hiệu bị rối loạn chức năng tình dục. Các bệnh nhân có tiền sử đái tháo đường, nghiện rượu hoặc thuốc phiện, có bệnh tim hay nội khoa hoặc những người đang điều trị rối loạn cương dương đều bị loại khỏi nghiên cứu.

Sau hai tuần sử dụng giả dược, các bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm. Nhóm 1, các bệnh nhân sử dụng nebivolol 5 mg trong 12 tuần đầu, sau đó sử dụng giả dược trong vòng 2 tuần, trước khi chuyển sang sử dụng metoprolol 95 mg tiếp tục 12 tuần sau đó. Các bệnh nhân nhóm 2, bắt đầu điều trị với metoprolol 95 mg trong 12 tuần, tiếp theo là 2 tuần dùng giả dược và sau đó 12 tuần nebivolol 5 mg. Các bệnh nhân được thăm khám khi sàng lọc, lúc bắt đầu nghiên cứu và mỗi 4 tuần trong quá trình theo dõi. Tại mỗi lần thăm khám, các bệnh nhân đều được đo huyết áp và phỏng vấn theo bộ câu hỏi về chức năng cương dương.

Cả hai nhóm tương tự nhau về tuổi, chỉ số khối cơ thể (BMI), thời gian bị tăng huyết áp và chỉ số huyết áp lúc ban đầu. Chỉ số huyết áp giảm tương tự nhau ở hai nhóm và giảm nhiều hơn ở giai đoạn hai trong quá trình điều trị. Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều đạt huyết áp mục tiêu ($< 140/90$ mmHg).

Mặc dù sự cải thiện huyết áp tương tự nhau, nhưng Metoprolol làm giảm đáng kể chức năng tình dục ở nam giới trung niên bị tăng

huyết áp không có bằng chứng bị rối loạn cương dương trước đây, đặc biệt là trong tuần đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị, trong khi có xu hướng cải thiện chức năng cương dương với nebivolol.

Sự khác biệt về ảnh hưởng của nebivolol và metoprolol trên chức năng cương dương cùng với những chức năng tình dục khác có thể do cơ chế tác động khác nhau. Nebivolol có khả năng điều biến hệ thống nitric oxide nội mạc mạch máu, làm tăng nitric oxide tự do, giãn động mạch vành và động mạch hệ thống và do vậy, làm giảm sức cản ngoại biên. Nebivolol gây giãn động mạch và tĩnh mạch độc lập với tác động của nó trên thụ thể β_1 . Ảnh hưởng của nitric oxide nội mạc với việc điều trị bằng nebivolol có thể do hoạt hóa thụ thể β_3 hoặc các thụ thể oestrogen. Tác dụng giãn mạch dựa trên nitric oxide nội mạc tự do khi điều trị bằng nebivolol đã được chứng minh trên các động mạch ngoại biên và vi mạch động mạch vành ở người. Thêm vào đó, nebivolol làm tăng thể tích nhát bóp, làm giảm sức cản ngoại biên, do vậy vẫn duy trì được cung lượng tim cho dù nhịp tim có giảm xuống. Tác dụng làm tăng dòng máu của nitric oxide có ưu điểm về mặt huyết động học trên cung lượng tim, và cũng có thể góp phần cải thiện chức năng cương dương do tăng tưới máu cho dương vật.

Chức năng cương tăng lên với điều trị nebivolol và giảm đi với điều trị bằng metoprolol. Kết quả trái ngược này cho thấy, nebivolol có thể làm cải thiện chức năng cương dương, bởi làm tăng tưới máu ở các động mạch nhỏ và vi mạch. Tương tự như tác dụng đã được mô tả của sildenafil, một thuốc ức chế PDE-5. Mặc dù, tác dụng làm tăng nitric oxide nội mạc mạch máu của nebivolol đã rõ ràng, nhưng vẫn chưa rõ là nebivolol có làm tăng nitric oxide tự do từ các tế bào trong tổ chức cương (ví dụ như tế bào thể hang) hay không. Ngược lại với các tế bào cơ trơn mạch máu khác, các tế bào cơ trơn của thể hang có tổng hợp nitric oxide nội mạc, và hoạt

hóa sự tổng hợp nitric oxide nội mạc của thể hang cũng đóng vai trò quan trọng cho chức năng cương dương, vì nó góp phần làm tăng dòng máu trong dương vật. Có bằng chứng cho thấy là có các thụ thể β_3 ở thể hang. Tuy nhiên, liệu nebivolol làm giải phóng nitric oxide từ các tế bào nào khác ngoài tế bào nội mạc hay không, thì cần các nghiên cứu tiếp theo.

Kết quả nghiên cứu gợi ý rằng các thuốc ức chế chọn lọc β_1 là nebivolol và metoprolol có tác dụng khác nhau trên chức năng cương dương ở nam giới bị tăng huyết áp. Mặc dù có cùng hiệu quả hạ huyết áp, nebivolol có thể có một số ưu điểm về chất lượng cuộc sống tình dục, do tác dụng giãn mạch thông qua việc tăng giải phóng nitric oxide. Cần có nhiều bằng chứng hơn để khẳng định tác dụng có lợi của nebivolol trên chức năng cương dương ở nam giới bị tăng huyết áp.

Tóm lại, rối loạn chức năng tình dục, đặc biệt là ở nam giới, là tác dụng phụ thường gặp ở hầu hết các loại thuốc điều trị tăng huyết áp, là hậu quả của giảm dòng máu đến cơ quan sinh dục. Đặc biệt là các tế bào nội mạc của các mạch máu ở cơ quan sinh dục đã bị tổn thương do sự tàn phá của thuốc lá, tăng cholesterol máu, và đái tháo đường. Ngược lại, rối loạn cương dương có thể phản ánh bệnh mạch máu hệ thống sớm, ngay cả khi chưa có biểu hiện bệnh tim mạch.

91

Chức năng nhận thức và mất trí nhớ

Một số nghiên cứu quan sát cho thấy tăng huyết áp thường đi kèm rối loạn chức năng nhận thức, và người bị tăng huyết áp hoặc có tiền sử tăng huyết áp sẽ biểu hiện một số dạng mất trí nhớ hơn người có huyết áp bình thường. Tăng huyết áp là nguyên nhân gây ra bệnh mạch máu nhỏ dẫn đến nhồi máu ổ khuyết và tổn thương chất trắng, cả hai tổn thương này đều hay gặp ở người tăng huyết áp và ảnh hưởng đến chức năng nhận thức.

Có bằng chứng rõ ràng là giảm huyết áp sẽ làm giảm nguy cơ bị đột quỵ, các dạng tinh tế hơn của tai biến mạch não như tổn thương chất trắng, ảnh hưởng đến chức năng nhận thức và suy giảm trí nhớ từ từ thì ít rõ ràng hơn. Nói chung, giảm huyết áp cho thấy cải thiện một chút khả năng nhận thức và trí nhớ, nhưng không cải thiện khả năng học tập. Cho đến nay, rối loạn chức năng nhận thức ở bệnh nhân tăng huyết áp có thể được xem là một chỉ định để điều trị giảm huyết áp, nhưng cần có những nghiên cứu sâu hơn vì mới chỉ có các chứng cứ ban đầu. Rối loạn chức năng nhận thức khoảng 15% ở người ≥ 65 tuổi với 5% giảm trí nhớ, tăng lên 25% ở tuổi ≥ 85 .

Tắc nghẽn đường tiểu

Các triệu chứng hay tiền sử tắc nghẽn đường tiểu cần được khai thác trong quá trình hỏi bệnh. Bình thường khi bàng quang giãn ra để chứa > 300 ml nước tiểu, sẽ kích thích hệ thống thần kinh giao cảm có thể gây tăng huyết áp. Đặc biệt bệnh nhân bị chấn thương dây sống ở vị trí cao có thể gây cơn tăng huyết áp cấp tính tương tự như những người bị rối loạn chức năng thần kinh tự động. Cải thiện khả năng kiểm soát huyết áp bằng cách giữ thể tích bàng quang dưới 300 ml và sử dụng các thuốc ức chế giao cảm. Điều trị không phẫu thuật các bệnh nhân tắc nghẽn đường tiểu bao gồm sử dụng thuốc ức chế alpha 1 như terazosin, doxazosin, hay prazosin làm giãn trực tiếp tuyến tiền liệt và cơ trơn cơ thắt đường tiểu, do vậy sẽ làm giảm huyết áp.

93

Ngừng thở khi ngủ do tắc nghẽn đường thở

Ngừng thở khi ngủ do tắc nghẽn đường thở gặp ở 2-4% người lớn, và > 50% người có ngừng thở khi ngủ do tắc nghẽn đường thở bị tăng huyết áp. Người béo phì thường gặp ngừng thở khi ngủ do tắc nghẽn đường thở và nghi ngờ ở những người tăng huyết áp có BMI > 27 kg/m². Những người này cần khai thác các triệu chứng của ngừng thở khi ngủ do tắc nghẽn đường thở, bao gồm ngủ ngáy, ngừng thở khi ngủ, thở không đều khi ngủ, ngủ không yên giấc, và mệt mỏi vào buổi sáng mạn tính. Thường thì người ngủ bên cạnh sẽ cung cấp hầu hết bệnh sử của bệnh nhân, đặc biệt là dấu hiệu ngủ ngáy, vì đương sự có thể không nhận biết được vấn đề này. Nếu nghi ngờ chẩn đoán trên lâm sàng, cần chỉ định nghiên cứu giấc ngủ để khẳng định. Ảnh hưởng của ngừng thở khi ngủ đối với biến cố tim mạch phần lớn là liên quan đến tăng huyết áp. Tuy nhiên, ngừng thở khi ngủ do tắc nghẽn đường thở có thể ảnh hưởng thông qua một số cơ chế gây tổn thương cơ tim và mạch máu, bao gồm tăng giải phóng catecholamine, hoạt hóa các cơ chế viêm, đề kháng insulin và gây rối loạn chức năng tế bào nội mạc. Các bệnh tim mạch khác đi kèm với ngừng thở khi ngủ do tắc nghẽn đường thở là rối loạn nhịp tim, suy tim, nhồi máu cơ tim và đột quy.

Những tranh cãi trước đây về ngừng thở khi ngủ do tắc nghẽn đường thở là một yếu tố bệnh sinh của tăng huyết áp đã tập trung vào sự thường gặp của ngừng thở khi ngủ với béo phì. Trong khi béo phì được biết là đóng góp phần lớn vào ngừng thở khi ngủ, các bệnh nhân bị ngừng thở khi ngủ cũng có nguy cơ bị tăng cân, và

điều trị cần làm giảm béo nội tạng. Sự liên quan giữa ngừng thở khi ngủ và tăng huyết áp bao gồm cả sự gắn kết giữa béo phì-tăng huyết áp và vai trò độc lập của ngừng thở khi ngủ làm tăng huyết áp mạn tính. Các cơn ngừng thở làm giảm độ bão hòa ôxy, liên tục kích thích mạnh hệ thần kinh giao cảm tiết ra catecholamine và trực tiếp gây tăng huyết áp. Ngủ với chất lượng kém và những giấc ngủ ngắn hơn có thể đóng vai trò quan trọng gây mệt mỏi và tình trạng buồn ngủ vào ban ngày. Bản thân mất ngủ cũng có thể gây tăng huyết áp và rối loạn dung nạp glucose. Cũng có sự liên quan trực tiếp giữa mức độ trầm trọng của ngừng thở khi ngủ và trị số huyết áp. Cuối cùng, điều trị hiệu quả ngừng thở khi ngủ bằng áp lực đường thở dương liên tục làm giảm huyết áp vào ban ngày và ban đêm ở các bệnh nhân tăng huyết áp có ngừng thở khi ngủ.

Bên cạnh việc giảm cân, có thể cải thiện chất lượng giấc ngủ ở người bị ngừng thở khi ngủ bằng cách thay đổi các tư thế ngủ, đặc biệt là ngủ nghiêng về một phía. Điều trị bằng áp lực đường thở dương liên tục có thể làm giảm huyết áp, cải thiện sự thiếu máu cơ tim và các triệu chứng suy tim. Không có một nhóm thuốc hạ áp đặc trưng nào có ưu thế ở các bệnh nhân ngừng thở khi ngủ.

94

Tăng huyết áp ở bệnh nhân phẫu thuật

Tăng huyết áp chưa kiểm soát tốt sẽ làm huyết áp dao động với biên độ lớn trong khi gây mê và đặt nội khí quản, đồng thời có thể làm tăng nguy cơ tai biến thiếu máu cục bộ trước và sau phẫu thuật. Nên kiểm soát tốt huyết áp trước phẫu thuật khi huyết áp $\geq 180/110$ mmHg. Đối với phẫu thuật có chuẩn bị, có thể kiểm soát được huyết áp trong vòng vài ngày đến vài tuần. Trong trường hợp khẩn cấp, có thể dùng các thuốc đường tĩnh mạch như natri nitroprusside, nicardipine và labetalol để khống chế huyết áp nhanh và hiệu quả. Những bệnh nhân tăng huyết áp đã kiểm soát được và cần phẫu thuật thì nên duy trì thuốc trong khi phẫu thuật và tiếp tục dùng thuốc sau phẫu thuật càng sớm càng tốt. Cần cung cấp đủ kali để điều chỉnh tốt tình trạng hạ kali máu trước phẫu thuật. Bệnh nhân lớn tuổi có thể đáp ứng tốt với điều trị bằng thuốc chẹn beta chọn lọc beta₁, trước và trong thời gian phẫu thuật. Huyết áp tăng đột ngột trong lúc phẫu thuật cũng được xử trí bằng các thuốc như điều trị tăng huyết áp cấp cứu. Truyền tĩnh mạch natri nitroprusside, nicardipine và labetalol có thể có tác dụng. Nitroglycerin thường được lựa chọn cho bệnh nhân bị bệnh mạch vành, còn chẹn beta esmolol tác dụng rất ngắn hạn có thể hữu ích để điều trị nhịp tim nhanh trong khi phẫu thuật. Tăng huyết áp rất thường gặp trong giai đoạn đầu sau phẫu thuật, liên quan với sự tăng trương lực giao cảm và kháng lực mạch máu. Các yếu tố khác gồm đau và tăng thể tích nội mạch, nên đôi khi cần phải dùng thuốc lợi tiểu quai như furosemid. Nếu phải ngưng thuốc uống sau phẫu thuật thì dùng enalapril đường tĩnh mạch ngắt quãng hay dùng clonidine hydrochloride dán da cũng có tác dụng tốt.

Tăng huyết áp và các thủ thuật liên quan đến răng

Sự băn khoăn trong chăm sóc răng là sử dụng epinephrine trong các giải pháp gây tê tại chỗ. Nhiều nha sĩ đã không sử dụng công thức gây tê tại chỗ có chứa catecholamine cho bất kỳ bệnh nhân nào có tăng huyết áp, vì họ lo ngại các tác dụng phụ liên quan đến tim mạch. Mặc dù tác dụng phụ có thể xuất hiện ở các bệnh nhân tăng huyết áp chưa khống chế được trong khi tiến hành các thủ thuật về răng, việc sử dụng epinephrine đã làm giảm thiểu tác dụng phụ này. Huyết áp nên được theo dõi sát trong phòng khám răng nếu bệnh nhân tăng huyết áp được gây tê toàn thể, vì nguy cơ huyết áp thay đổi nhiều và nguy cơ tụt huyết áp ở những người sử dụng thuốc hạ áp. Thuốc chẹn kênh canxi và các loại thuốc giãn mạch khác có thể gây phì đại lợi.

96

Tăng huyết áp và bệnh về mắt

Tăng huyết áp có thể ảnh hưởng đến võng mạc, màng trạch và dây thần kinh thị giác, đặc biệt là ở giai đoạn 2 của tăng huyết áp. Những thay đổi này được xác định qua thăm khám các mạch máu võng mạc bằng soi đáy mắt, chụp đáy mắt hay chụp động mạch võng mạc. Bệnh võng mạc do tăng huyết áp thường gặp nhất là hẹp khu trú hoặc toàn bộ của các tiểu động mạch võng mạc. Trong tăng huyết áp cấp tính, hệ mạch máu võng mạc có thể bị tổn thương đủ để gây ra tắc nghẽn hoặc thoát quản. Những thay đổi này có thể được biểu hiện như hoại tử lớp sợi thần kinh, phù ngoại mạch, xuất huyết trong võng mạc, và phình lớn động mạch võng mạc.

Bệnh màng trạch do tăng huyết áp thường gặp ở bệnh nhân trẻ bị tăng huyết áp cấp tính, bao gồm tiền sản giật hay u tủy thượng thận. Các triệu chứng bao gồm các điểm Elschnig (những vùng không có tưới máu của mao mạch màng đệm) và những vết Siegrist (đường vạch sắc tổ trên các động mạch màng trạch). Bệnh thần kinh mắt do tăng huyết áp xuất hiện cùng với tăng huyết áp nặng có thể biểu hiện bằng xuất huyết hình ngọn lửa, phù đĩa thị, sung huyết tĩnh mạch và xuất tiết hình chấm.

Hạ huyết áp tư thế đứng

Đo huyết áp thường đặc trưng ở tư thế ngồi. Về mặt thực hành, đo huyết áp ở tư thế ngồi rất thuận lợi cho các bác sĩ, nhưng hạn chế của cách đo này là khó chẩn đoán được hạ huyết áp ở tư thế đứng. Bình thường, tư thế đứng làm tăng nhẹ huyết áp tâm trương và giảm nhẹ huyết áp tâm thu so với tư thế nằm. Hạ huyết áp tư thế đứng khi huyết áp chuyển từ tư thế nằm sang tư thế đứng giảm > 20 mmHg huyết áp tâm thu và > 10 mmHg huyết áp tâm trương. Hạ huyết áp tư thế đứng thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường và khoảng 7% nam giới trên 70 tuổi trong nghiên cứu Honolulu Heart Study, nó phụ thuộc nhiều vào tuổi tác, và làm tăng tỷ lệ tử vong lên 64% sau khi đã hiệu chỉnh theo tuổi so với nhóm chứng. Có sự liên quan chặt chẽ giữa mức độ trầm trọng của hạ huyết áp tư thế đứng và tử vong sớm, cũng như tăng tỷ lệ bị ngã và gãy xương. Nguyên nhân của hạ huyết áp tư thế đứng bao gồm giảm thể tích tuần hoàn trầm trọng, rối loạn phản xạ áp lực, suy giảm hệ thần kinh tự động, và một số thuốc hạ huyết áp gây giãn tĩnh mạch, đặc biệt là các thuốc chẹn alpha giao cảm, chẹn alpha và beta giao cảm. Thuốc lợi tiểu và nitrate có thể làm trầm trọng thêm hạ huyết áp tư thế đứng.

Khi điều trị bệnh nhân tăng huyết áp lớn tuổi, các bác sĩ cần cảnh giác với các triệu chứng hạ huyết áp tư thế đứng như loạng choạng, chóng mặt, hay thậm chí bị ngất. Đo huyết áp khi nằm và khi đứng cần thực hiện cho tất cả các bệnh nhân tăng huyết áp trên 50 tuổi. Hạ huyết áp tư thế đứng thường là rào cản để kiểm soát huyết áp tích cực. Nếu bệnh nhân có biểu hiện hạ huyết áp tư thế đứng, các thuốc điều trị nên được điều chỉnh lại và bác sĩ nên có những cảnh báo phù hợp cho người bệnh.

Chương 6

ĐIỀU TRỊ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ ĐI KÈM

- 97. Điều trị rối loạn lipid máu
- 98. Điều trị thuốc ức chế kết tập tiểu cầu
- 99. Kiểm soát đường máu

Điều trị rối loạn lipid máu

Mặc dù, các số liệu dịch tễ cho thấy nồng độ cholesterol huyết thanh có liên quan chặt chẽ với các biến cố động mạch vành, nhưng không liên quan với đột quỵ, nhưng statin cho thấy có hiệu quả phòng ngừa trong cả các biến cố động mạch vành và mạch não, ở cả người tăng huyết áp và người có huyết áp bình thường. Nghiên cứu ngẫu nhiên lớn nhất với statin là HPS (the Heart Protection Study), sử dụng simvastatin cho các bệnh nhân có bệnh tim mạch đã làm giảm đáng kể tỷ lệ bị biến cố tim và mạch máu não, so với giả dược. Thuốc cũng có hiệu quả rõ rệt ở các bệnh nhân tăng huyết áp (chiếm 41%), cho dù bệnh nhân được điều trị bằng thuốc hạ áp gì. Kết quả tương tự cũng đạt được với pravastatin ở các bệnh nhân lớn tuổi trong nghiên cứu PROSPER, trong đó có 62% bệnh nhân bị tăng huyết áp. Hiệu quả bảo vệ cũng thấy ở các loại statin khác, như atorvastatin ở các bệnh nhân có tiền sử đột quỵ. Do vậy, các bệnh nhân < 80 tuổi, bị các bệnh tim mạch như bệnh mạch vành, bệnh động mạch ngoại biên, tiền sử bị đột quỵ hoặc bị đái tháo đường nhiều năm (ít nhất là 10 năm), nên được sử dụng statin. Ở những bệnh nhân này, mục tiêu cholesterol toàn phần là < 4,5 mmol/l (175 mg/dl) và LDL-C < 2,5 mmol/l (100 mg/dl), và nên cân nhắc giảm thấp hơn nữa nếu có thể, cholesterol toàn phần < 4 mmol/l (155 mg/dl) và LDL-C < 2 mmol/l (80 mg/dl). Nếu không đạt được mục tiêu điều trị với statin đơn trị liệu, thì có thể cân nhắc sử dụng phối hợp với ezetimide hoặc các liệu pháp khác.

Hai thử nghiệm ALLHAT và ASCOT, đánh giá lợi ích của statin ở các bệnh nhân tăng huyết áp. Thử nghiệm ALLHAT sử dụng 40 mg pravastatin/ngày cho 10.000 bệnh nhân tăng huyết áp (khoảng 2/3 có bệnh tim mạch), đã làm giảm 11% cholesterol toàn phần và 17% LDL-C so với nhóm chứng, nhưng không có hiệu quả rõ rệt trên bệnh mạch vành, đột quỵ và tử vong do mọi nguyên nhân. Ngược lại, thử nghiệm ASCOT sử dụng 10 mg atorvastatin/ngày cho hơn 10.000 bệnh nhân tăng huyết áp có thêm các yếu tố nguy cơ tim mạch khác và có cholesterol toàn phần $< 6,5$ mmol/l, đã làm giảm cholesterol toàn phần 19,9% so với nhóm chứng. Điều trị bằng atorvastatin đã làm giảm 36% biến cố tim mạch và 27% đột quỵ so với nhóm chứng. Những lợi ích đạt được trong thử nghiệm ASCOT, mà không đạt được trong thử nghiệm ALLHAT, có thể là do nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-C giảm xuống nhiều hơn ở nhóm điều trị, so với nhóm chứng.

Với bằng chứng từ nghiên cứu ASCOT, dường như có lý khi điều trị statin cho các bệnh nhân tăng huyết áp < 80 tuổi, có nguy cơ mắc bệnh tim mạch trong 10 năm $\geq 20\%$ hoặc nguy cơ tử vong do tim mạch (thang điểm SCORE) $\geq 5\%$. Cũng có nhiều báo cáo cho thấy tác dụng hạ huyết áp của statin, mặc dù thử nghiệm ASCOT và PHYLLIS không thấy như vậy.

Điều trị thuốc ức chế kết tập tiểu cầu

Liệu pháp ức chế kết tập tiểu cầu, đặc biệt là với aspirin liều thấp (75 đến 100 mg/ngày), đã làm giảm tỷ lệ đột quỵ và/hoặc nhồi máu cơ tim ở một số quần thể trung niên không có triệu chứng và có nguy cơ tim mạch thấp, cũng như các bệnh nhân đã có bệnh tim mạch. Nguy cơ bị các biến cố tim mạch trầm trọng giảm khoảng 25%. Tuy nhiên, điều trị lâu dài với liều thấp aspirin cũng làm tăng gấp đôi nguy cơ bị xuất huyết ngoài sọ nặng. Với các bệnh nhân đã có bệnh lý tim mạch sử dụng aspirin liều thấp, một số lượng lớn các biến chứng mạch máu trầm trọng có thể tránh được, rõ ràng là vượt xa so với biến chứng chảy máu nặng. Liệu lợi ích của aspirin có vượt xa nguy cơ chảy máu, ở các bệnh nhân nguy cơ thấp hay không, thì vẫn chưa rõ ràng. Do vậy, việc cho thêm aspirin ở các bệnh nhân tăng huyết áp nên dựa vào nguy cơ tim mạch toàn bộ và/hoặc khi có tổn thương cơ quan đích. Thử nghiệm HOT, đã cung cấp những chứng cứ về lợi ích và nguy cơ của việc sử dụng aspirin liều thấp cho bệnh nhân tăng huyết áp. Nhìn chung, các biến cố tim mạch chính giảm 15%, và giảm 36% nhồi máu cơ tim cấp, không ảnh hưởng đến đột quỵ và không làm tăng nguy cơ chảy máu nội sọ, nhưng làm tăng 65% nguy cơ chảy máu nặng. Tuy nhiên, phân tích dưới nhóm các số liệu trong nghiên cứu HOT cho thấy, phân nhóm các bệnh nhân tăng huyết áp có lợi ích tuyệt đối nhiều hơn là có hại. Các bệnh nhân có creatinin huyết thanh $> 115 \mu\text{mol/l}$ ($> 1,3 \text{ mg/dl}$), aspirin liều thấp làm giảm các biến cố tim mạch và nhồi máu cơ tim nhiều hơn (-13 và -7 biến cố/1.000 bệnh nhân-năm), trong khi nguy

cơ chảy máu tăng lên không đáng kể. Sự cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ của aspirin, nghiêng về phía có lợi ở các bệnh nhân có nguy cơ nền toàn bộ cao hoặc có huyết áp tâm thu và tâm trương khi bắt đầu điều trị cao hơn (lợi ích -3,1 đến -3,3 biến cố tim mạch/1.000 bệnh nhân-năm so với nguy cơ: 1,0 đến 1,4 chảy máu/1.000 bệnh nhân-năm), trong khi các bệnh nhân tăng huyết áp có nguy cơ nền thấp thì nguy cơ chảy máu của aspirin ngang bằng với lợi ích mà nó mang lại. Các kết quả này cũng tương đồng với một số phân tích gộp các thử nghiệm phòng ngừa tiên phát, bao gồm cả các bệnh nhân không bị tăng huyết áp. Gần đây, thử nghiệm Women Prevention Study với một số lượng lớn đối tượng có nguy cơ rất thấp, cho thấy lợi ích của aspirin rất ít. Do vậy, điều trị aspirin liều thấp chỉ có lợi ở những bệnh nhân có nguy cơ tim mạch toàn bộ vượt qua một ngưỡng nào đó (15-20% trong 10 năm). Đó là trường hợp các bệnh nhân tăng huyết áp có tăng nồng độ creatinin huyết thanh mức độ vừa, bệnh nhân ≥ 50 tuổi có nguy cơ tim mạch toàn bộ cao hay rất cao, hoặc có trị số huyết áp ban đầu rất cao. Cũng cần phải nhấn mạnh rằng, trong thử nghiệm HOT, với liều thấp aspirin không làm ảnh hưởng đến hiệu quả hạ huyết áp của các thuốc điều trị. Lợi ích rõ rệt ở các bệnh nhân được kiểm soát huyết áp hiệu quả (gần như tất cả các bệnh nhân có huyết áp tâm trương ≤ 90 mmHg) và rất có thể, sự kiểm soát này đã giúp tránh làm tăng tỷ lệ xuất huyết nội sọ, như một số thử nghiệm đã báo cáo. Do vậy, chỉ kê aspirin liều thấp cho các bệnh nhân tăng huyết áp có nguy cơ cao hoặc rất cao, khi đã kiểm soát được huyết áp.

100

Kiểm soát đường máu

Đái tháo đường cũng như rối loạn dung nạp glucose, là các yếu tố nguy cơ tim mạch chính. Như đã đề cập trong phần trước, tăng huyết áp rất thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, và các bệnh nhân tăng huyết áp đái tháo đường có nguy cơ tim mạch toàn bộ tăng cao hơn đáng kể. Ngược lại, các bệnh nhân tăng huyết áp cũng có nguy cơ bị đái tháo đường tăng gấp đôi. Việc kiểm soát hiệu quả glucose máu, là cực kỳ quan trọng ở các bệnh nhân có tăng huyết áp và đái tháo đường. Trong thử nghiệm UKPDS, lợi ích của việc kiểm soát glucose máu tích cực ở các bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường, chủ yếu là làm giảm biến chứng vi mạch. Tuy nhiên, các nghiên cứu khác cho thấy can thiệp bằng thuốc hoặc bằng lối sống một cách tích cực, để làm sự chuyển hóa glucose trở về bình thường cũng có tác dụng bảo vệ các mạch máu lớn. Thử nghiệm EDIC follow-up gần đây cũng thấy như vậy, ít nhất là với các bệnh nhân đái tháo đường týp 1. Có sự liên quan trực tiếp giữa các biến chứng vi mạch và mạch máu lớn, với giá trị trung bình của HbA_{1c}, nhưng không chỉ ra một ngưỡng HbA_{1c}, mà dưới đó nguy cơ không giảm thêm nữa. Tuy nhiên, kết quả của thử nghiệm ACCORD gần đây cho thấy, kiểm soát glucose máu quá tích cực có thể làm tăng tỷ lệ tử vong so với nhóm điều trị theo quy chuẩn. Theo các khuyến cáo về kiểm soát đái tháo đường, mục tiêu điều trị là $\leq 6,0$ mmol/l (108 mg/dl) với đường huyết lúc đói (trung bình của vài lần đo), và HbA_{1c} $< 6,5\%$. Vì các thuốc lợi tiểu nhóm thiazide và chẹn beta có ảnh hưởng không có lợi đối với chuyển hóa glucose, việc sử dụng các thuốc này ở các bệnh nhân có rối loạn dung nạp glucose, có thể làm cho các bệnh nhân này cần phải sử dụng thuốc điều trị đái tháo đường sớm hơn và tích cực hơn.

Chương 7

THUỐC VÀ CÁC CHẤT CÓ ẢNH HƯỞNG ĐẾN HUYẾT ÁP

- 100. Các thuốc có ảnh hưởng đến huyết áp**
- 101. Rượu**
- 102. Thuốc chống viêm, giảm đau không steroid**

Các chất và thuốc có ảnh hưởng đến huyết áp

Rất nhiều thuốc kê toa, thuốc không kê toa, thực phẩm chức năng, thảo dược có thể ảnh hưởng đến huyết áp và việc kiểm soát huyết áp. Khai thác tiền sử bệnh tật và các thuốc đã sử dụng, có thể xác định nguyên nhân “thứ phát” làm tăng huyết áp và loại trừ được một số xét nghiệm không cần thiết cho người bệnh.

Sử dụng các chất hoặc các thuốc có thể ảnh hưởng đến huyết áp, cần nghi ngờ trong các tình huống:

1. Mất kiểm soát huyết áp ở bệnh nhân đang được kiểm soát tốt.
2. Có biểu hiện bệnh đi kèm (đặc biệt là bệnh viêm xương, khớp).
3. Có bằng chứng sinh hóa về thuốc dùng xen vào (tăng kali hoặc creatinin máu ở người sử dụng thuốc chống viêm, giảm đau không steroid).
4. Tăng huyết áp không điển hình (như tăng huyết áp nặng nhưng thoáng qua ở những người trẻ có cơn đau thắt ngực và biến đổi điện tâm đồ, nghi ngờ sử dụng cocain).

Các thuốc kê đơn bao gồm:

1. Cortisone và các loại steroid khác (cả cortico và mineralo), ACTH

2. Estrogens (thường là loại thuốc tránh thai uống có hoạt tính estrogenic cao)
3. Các thuốc chống viêm, giảm đau không steroid
4. Phenylpropanolamines và các chất tương tự
5. Cyclosporine và Tacrolimus
6. Erythropoietin
7. Sibutramine
8. Ketamine
9. Desflurane
10. Carbamazepine
11. Bromocryptine
12. Metoclopramide
13. Thuốc chống trầm cảm (đặc biệt là venlafaxine)
14. Buspirone
15. Clonidine, kết hợp với thuốc chẹn beta
16. U tùy thượng thận: thuốc chẹn beta giao cảm không kết hợp với thuốc chẹn alpha 1; glucagon
17. Clozapine

Các chất hướng thần và gây nghiện:

1. Cocaine
2. Ma Huang và các chất có chứa phenyl propanolamine
3. Nicotine
4. Thuốc ngủ
5. Methylphenidate
6. Phencyclidine

7. Ketamine

8. Ergotamine và các sản phẩm thảo dược có chứa hạt cựa

Các hóa chất công nghiệp:

1. Chì

2. Thủy ngân

3. Thallium và các kim loại nặng khác

4. Muối Lithium

Các chất các thuốc này có thể ảnh hưởng đến huyết áp thông qua một số cơ chế như ảnh hưởng đến sự cân bằng muối, nước; tăng cường hoạt động của hệ thần kinh giao cảm hoặc ức chế hệ thần kinh phó giao cảm; ảnh hưởng đến sự sản xuất, bài tiết hoặc hoạt tính của các hormone hoạt mạch; hoặc có tác dụng trực tiếp đến nội mạc hay cơ trơn mạch máu.

102

Rượu

Uống rượu một cách vừa phải (< 30 gram ethanol/ngày), thường không làm tăng huyết áp. Uống nhiều rượu sẽ gây tăng huyết áp liên quan đến lượng rượu ở cả người tăng huyết áp, lẫn người có huyết áp bình thường. Sử dụng máy đo huyết áp 24 giờ cho thấy ảnh hưởng theo hai giai đoạn của rượu, nhấn mạnh đến tầm quan trọng của thời điểm đo huyết áp. Uống nhiều rượu (> 30 gram) có thể làm giảm huyết áp trong 4 giờ đầu sau uống. Khoảng 10-15 giờ sau huyết áp sẽ tăng lên. Cơ chế của rượu ảnh hưởng đến huyết áp còn chưa rõ ràng, nhưng nhiều khả năng là làm hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm, mặc dù sự thay đổi nồng độ cortisol và canxi nội bào cũng có thể có vai trò.

Thuốc chống viêm, giảm đau không steroid

Các thuốc chống viêm, giảm đau không steroid là một trong các nhóm thuốc thường được các bệnh nhân tăng huyết áp sử dụng. Trong số các thuốc này, Indomethacin đã được nghiên cứu nhiều nhất. Tăng huyết áp ở các bệnh nhân sử dụng thuốc chống viêm, giảm đau thường đi kèm phù ngoại biên và tăng cân, điều này ủng hộ cơ chế tích trữ muối do mất khả năng bài xuất natri niệu của prostaglandin như PGE₂.

Giảm hiệu quả giãn mạch của một số prostaglandin là một cơ chế khác. Ức chế cyclooxygenase-2 (COX-2), cũng có thể làm tăng huyết áp. Gần đây, một thử nghiệm mù đôi, ngẫu nhiên được tiến hành để đánh giá ảnh hưởng của celecoxib, rofecoxib và naproxen với huyết áp 24 giờ, ở các bệnh nhân tăng huyết áp đái tháo đường típ 2 bị viêm xương khớp. Kết quả nghiên cứu cho thấy, điều trị bằng rofecoxib (nhưng không phải celecoxib hay naproxen) gây tăng huyết áp tâm thu trung bình đáng kể qua theo dõi huyết áp 24 giờ, ở các bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường típ 2 đang sử dụng thuốc ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin II. Do vậy, một số loại thuốc chống viêm, giảm đau và các thuốc ức chế COX-2 có thể ảnh hưởng đến việc kiểm soát huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường. Điều này rất đáng quan ngại, bởi hầu hết các bệnh nhân đái tháo đường thường lớn tuổi và béo phì, và cả béo phì và tuổi cao đều làm tỷ lệ mắc các bệnh viêm xương khớp cũng như đái tháo đường tăng lên.

Chương 8

CÁC TRỞ NGẠI KHI ỨNG DỤNG KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀO THỰC HÀNH LÂM SÀNG

- 104. Các “vấn đề” về thử nghiệm lâm sàng
- 105. Những nguyên nhân làm hiệu quả điều trị giảm đi so với thực tế
- 106. Những nguyên nhân làm hiệu quả điều trị tăng lên so với thực tế
- 107. Giải pháp cho “vấn đề” với các thử nghiệm lâm sàng
- 108. Các “vấn đề” của phân tích gộp hoặc bài tổng quan
- 109. Các “vấn đề” của khuyến cáo

Các “vấn đề” về thử nghiệm lâm sàng

Trước khi dựa vào kết quả của các thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng ngẫu nhiên cũng như các phân tích gộp, để đưa ra khuyến cáo cho thực hành lâm sàng, chúng ta cần đánh giá các thử nghiệm đó một cách thận trọng. Thầy thuốc phải hiểu rõ ưu, nhược điểm của nghiên cứu, nắm được thiết kế nghiên cứu và hiệu quả thực sự của nghiên cứu, bởi đó là nền tảng của *y học thực chứng* (quyết định điều trị dựa trên bằng chứng khoa học thu được từ các thử nghiệm lâm sàng).

Califf và DeMets (2002) đã trình bày rất rõ ràng và sâu sắc về tầm quan trọng của *y học thực chứng*, khi so sánh với *y học* dựa trên trực giác: “Kinh nghiệm cá nhân của một thầy thuốc đơn giản là không đủ để nhận biết hiệu quả của điều trị, khi xét đến khía cạnh dự phòng các biến cố trong tương lai của một bệnh mạn tính... Mặc dù thực hành lâm sàng đòi hỏi thầy thuốc phải theo dõi sát các triệu chứng cũng như tiến triển của người bệnh, đây không phải là biện pháp tốt nhất để đánh giá liệu một phác đồ có thực sự hiệu quả hay không (trừ trường hợp tiến hành thử nghiệm lâm sàng với cỡ mẫu $n=1$), đặc biệt là khi điều trị lâu dài cho một bệnh nhân có bệnh mạn tính. Ngoài ra, trải nghiệm có được với một bệnh nhân cung cấp rất ít thông tin về bệnh nhân tiếp theo. Vì thế, để tìm ra phác đồ điều trị tối ưu, cần tiến hành các thử nghiệm lâm sàng với cỡ mẫu lớn”.

Như đã đề cập, việc sử dụng các thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng ngẫu nhiên là cần thiết. Những thử nghiệm này có thể đánh giá hiệu quả điều trị và dự phòng biến cố tim mạch ở những bệnh nhân tăng huyết áp điển hình trong một khoảng thời gian tương đối ngắn từ 3 đến 5 năm, với độ tin cậy cao, khi việc theo dõi sát bệnh nhân còn khả thi. Tác giả Vandembrouke (2004) cho rằng các thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng ngẫu nhiên là cần thiết, bởi “các nghiên cứu quan sát về hiệu quả điều trị chỉ đáng tin cậy trong một số trường hợp ngoại lệ”.

Về cơ bản, các thử nghiệm có nhóm chứng ngẫu nhiên vẫn có thể bị sai lệch, một phần do bản chất loại hình nghiên cứu này, một phần do sai lầm chủ quan của con người. Đặc biệt, khi các hãng dược phẩm ngày càng hỗ trợ tài chính nhiều hơn cho các thử nghiệm lâm sàng về những sản phẩm của họ, thì sai số càng dễ xuất hiện. Có thể là sai số trong chọn nhóm so sánh, trong phương pháp nghiên cứu, hoặc báo cáo một cách có chọn lọc các kết quả nghiên cứu, hoặc đưa ra nhiều kết luận dương tính hơn so với các nghiên cứu được cấp vốn từ những nguồn phi lợi nhuận. Ngoài những sai số kín đáo khó nhận thấy liên quan đến nhà tài trợ, còn nhiều yếu tố khác có thể khuếch đại, hoặc ngược lại là triệt tiêu, hiệu quả thực sự của phác đồ điều trị.

105

Những nguyên nhân làm hiệu quả điều trị giảm đi so với thực tế

Các thử nghiệm có thể đánh giá quá thấp lợi ích thực tế của thuốc hạ áp, do một số lý do sau:

Chọn đối tượng nghiên cứu không phù hợp

Bệnh nhân tăng huyết áp được đưa vào nghiên cứu thường dựa trên trị số huyết áp đo được ở cơ sở y tế trong vòng 1-2 tháng gần đây. Như chúng ta đã biết, đo huyết áp ở cơ sở y tế có thể bao gồm cả những đối tượng tăng huyết áp thoáng qua hay tăng huyết áp “áo choàng trắng”, do đó làm giảm hiệu quả chung của phác đồ điều trị. Mọi thuốc hạ áp đều có hiệu quả cao với bệnh nhân có huyết áp khởi điểm cao, trong khi rất ít tác dụng nếu người bệnh không có tăng huyết áp mạn tính.

Thời điểm điều trị quá trễ

Tăng huyết áp có thể gây tổn thương cơ quan đích trước khi người bệnh có số đo huyết áp đủ cao để đưa vào nghiên cứu. Vì vậy, ngay cả khi bệnh nhân được điều trị tốt, những tổn thương này vẫn không thể phục hồi, nhất là khi các yếu tố nguy cơ khác chưa được kiểm soát.

Thời gian điều trị quá ngắn

Các thử nghiệm lâm sàng thường kéo dài dưới 5 năm. Tuy nhiên, lợi ích của thuốc hạ áp thường đòi hỏi nhiều thời gian hơn để biểu hiện rõ ràng.

Điều trị không đủ liều

Phần lớn các thử nghiệm lâm sàng đều làm giảm trị số huyết áp đi 12/6 mmHg, so với thời điểm ban đầu. Mức hạ áp này không đủ để giảm thiểu các tổn thương do tăng huyết áp. Hiệu quả dự phòng biến chứng liên quan đến trị số huyết áp tuyệt đối đạt được trong quá trình điều trị, hơn là trị số huyết áp trước điều trị. Có tới 40% bệnh nhân tham gia nghiên cứu không đạt huyết áp mục tiêu, do đó nếu chúng ta điều trị tích cực hơn, hiệu quả đạt được sẽ cao hơn.

Bệnh nhân không tiếp tục tham gia nghiên cứu

Trong một số nghiên cứu, khoảng 25% số bệnh nhân không hoàn thành thời gian theo dõi. Nói chung, đây thường là các bệnh nhân nặng, với nhiều yếu tố nguy cơ. Vì vậy, kết quả nghiên cứu bị ảnh hưởng nhiều.

Bệnh nhân chuyển sang nhóm khác

Trong mọi thử nghiệm lâm sàng, sẽ có nhiều bệnh nhân ban đầu được lựa chọn ngẫu nhiên vào nhóm dùng giả dược, nhưng sau đó sẽ chuyển sang nhóm điều trị do trị số huyết áp tăng cao đến mức cần phải điều trị. Theo Ramsay (1996), việc điều trị cả những bệnh nhân thuộc nhóm chứng sẽ làm giảm tỷ lệ biến cố của nhóm chứng, dẫn đến hạ thấp hiệu quả thực sự của thuốc hạ áp.

Tác hại của thuốc

Trước đây, thuốc hạ áp được sử dụng chủ yếu trong nghiên cứu các đối tượng dưới 60 tuổi là thuốc lợi tiểu liều cao, hoặc chẹn thụ thể beta giao cảm không chọn lọc. Y văn đã ghi nhận một số rối loạn chuyển hoá gây ra bởi các thuốc này, nhất là rối loạn lipid máu và nồng độ glucose-insulin. Rõ ràng, các tác dụng phụ

này sẽ triệt tiêu lợi ích bảo vệ mạch vành có được từ việc giảm trị số huyết áp.

Bệnh nhân không tuân thủ điều trị

Người bệnh có thể không điều trị đầy đủ theo phác đồ, dẫn đến hiệu quả của thuốc bị giảm sút. Mặc dù nghiên cứu viên có thể đếm số viên thuốc người bệnh đã uống, nhưng không có gì đảm bảo chắc chắn bệnh nhân tuân thủ tuyệt đối phác đồ điều trị.

106

Những nguyên nhân làm hiệu quả điều trị tăng lên so với thực tế

Ngược lại, các thuốc hạ áp có thể không có được hiệu quả như một số kết quả công bố, do trong thực tế lâm sàng không thể áp dụng đúng phác đồ như trong nghiên cứu. Ngoài ra, số liệu từ các thử nghiệm lâm sàng có thể đánh giá quá cao lợi ích của thuốc hạ áp, vì một số nguyên nhân dưới đây.

Tiêu chí đánh giá không phù hợp

Để tối ưu tác động của thuốc, người ta sẽ đánh giá rất nhiều tiêu chí. Một số tiêu chí mang tính chủ quan và không thực sự có ý nghĩa như số lần nhập viện. Theo Lauer và Topol (2003), tiêu chí chính duy nhất quan trọng là tử vong do mọi nguyên nhân. Đây là một tiêu chí khách quan, không bị sai số, và có tầm quan trọng trong thực hành lâm sàng. Các tác giả này nêu rõ “Mọi tiêu chí đòi hỏi sự đo đạc tính toán đều mang yếu tố chủ quan của con người và có nguy cơ sai số”.

Loại bỏ các bệnh nhân nguy cơ cao khỏi nghiên cứu

Các thử nghiệm lâm sàng trước đây thường loại bỏ những đối tượng có triệu chứng tim mạch, có tổn thương cơ quan đích, hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ. Vì thế quần thể nghiên cứu tương đối khỏe mạnh và có tiên lượng tốt hơn.

Sự tuân thủ điều trị chặt chẽ hơn thực tế

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu sẽ được khám bệnh và phát thuốc miễn phí, cũng như được theo dõi lâm sàng chặt chẽ hơn trong thực tế. Do đó, họ có xu hướng tuân thủ điều trị hơn, và hiệu quả lâm sàng của thuốc hạ áp sẽ rõ rệt hơn.

Số liệu tương đối so với số liệu tuyệt đối

Trong phần lớn các báo cáo về thử nghiệm lâm sàng, mức độ giảm tỷ lệ biến cố tim mạch (bệnh mạch vành, đột quỵ) được biểu diễn bằng mức độ giảm nguy cơ tương đối, là chênh lệch về tỷ lệ mắc bệnh giữa nhóm điều trị và nhóm chứng. Tuy nhiên, một chênh lệch tương đối lớn có thể chỉ là biểu hiện của một chênh lệch tuyệt đối nhỏ. Lấy ví dụ, tỷ lệ đột quỵ của nhóm điều trị là 0,9%, trong khi nhóm chứng là 0,15%. Như thế, việc điều trị đã giảm được 40% số ca đột quỵ (0,15-0,9/0,15). Tuy nhiên, mức giảm nguy cơ tuyệt đối chỉ có 0,6% (0,15-0,9). Việc báo cáo kết quả theo tỷ lệ tương đối dẫn đến suy nghĩ có nhiều người bệnh hưởng lợi từ điều trị hơn lợi ích thực tế của thuốc.

Ngày nay, người ta sử dụng giá trị “số bệnh nhân cần điều trị để một người được hưởng lợi” (Number Needed to Treat, NNT). Giá trị này được tính bằng nghịch đảo của chênh lệch nguy cơ tuyệt đối. Theo đó, một thuốc giảm được 0,6% bệnh nhân đột quỵ (trong toàn bộ quần thể nghiên cứu) đồng nghĩa với việc cần điều trị 167 bệnh nhân để phòng ngừa một ca đột quỵ. NNT “truyền đạt được cả ý nghĩa thống kê và ý nghĩa lâm sàng tới người thầy thuốc” và “có thể dùng để áp dụng các kết quả nghiên cứu vào một bệnh nhân với một mức nguy cơ nền nhất định”.

NNT dựa trên việc giảm nguy cơ tuyệt đối, chính xác hơn so với giảm nguy cơ tương đối. NNT có liên quan đến thời gian tiến

hành thử nghiệm lâm sàng. Việc tính toán NNT có giá trị nhất khi kết hợp với sự khác biệt về biến cố (hazard difference), thường được thể hiện ở dạng tỷ lệ tử vong trong một đơn vị bệnh nhân-thời gian.

Đa số nghiên cứu gần đây công bố kết quả ở dạng đường cong sống còn, vẽ theo công thức của Kaplan - Meier, dựa trên ước tính các biến cố tim mạch kể từ thời điểm bắt đầu nghiên cứu. Nếu được xây dựng đúng, đường cong Kaplan - Meier thể hiện rất tốt kết quả của những thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng ngẫu nhiên.

Phối hợp thuốc điều trị

Để đạt được huyết áp mục tiêu, ví dụ $< 140/90$ mmHg, các nghiên cứu so sánh (thuốc hạ áp với giả dược hoặc so sánh đối đầu hai thuốc) thường phối hợp thêm thuốc điều trị. Ở nhiều nghiên cứu, có trên 80% bệnh nhân được dùng hai đến ba thuốc hạ áp. Lợi ích được quy cho thuốc trong nghiên cứu lại có thể do những thuốc phối hợp khác tạo ra.

Giải pháp cho “vấn đề” với các thử nghiệm lâm sàng

Hiển nhiên là các nghiên cứu viên cần tuân thủ các hướng dẫn về thử nghiệm lâm sàng đã được công bố, như CONSORT (Rennie, 2001) hoặc khuyến cáo của Rothwell (2005). Tuy nhiên, thầy thuốc lâm sàng cần phải biết cách đánh giá và kiểm định các số liệu nghiên cứu. Nói như Montori (2004): “Khoa học thường không khách quan”. Sự tham gia của cảm xúc vào các ý tưởng nghiên cứu, cũng như những lợi ích cá nhân liên quan đến thành tựu học thuật, có thể dẫn nghiên cứu viên đến việc thổi phồng tầm quan trọng và chất lượng của kết quả công trình nghiên cứu. Xung đột về quyền lợi càng rõ rệt khi các tổ chức lợi nhuận (gồm cả những công ty dược phẩm) cấp vốn cho quá trình nghiên cứu, đồng thời tham gia phân tích số liệu và trình bày báo cáo.

Montori và cộng sự (2004), đã đề ra các biện pháp giúp thầy thuốc không bị chi phối bởi những thử nghiệm lâm sàng có sai sót:

- Đọc phần Phương pháp nghiên cứu và Kết quả. Trong phần Bàn luận, các tác giả thường đưa ra những suy luận dưới góc nhìn thiếu trung lập.
- Đọc phần tóm tắt và nhận xét từ những nguồn khách quan như ACP Journal Club, Evidence-based Medicine, Up-To-Date,...
- Nhận biết những phương pháp so sánh không chặt chẽ. Người ta thường lựa chọn những phương pháp so sánh yếu

trong các nghiên cứu đối đầu, rõ ràng nhất là thử nghiệm về thuốc chẹn beta atenolol.

- Hiểu rõ các tiêu chí của nghiên cứu. Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân là tiêu chí quan trọng và ít bị sai số.
- Hiệu quả điều trị ít có ý nghĩa, nhất là khi số liệu được công bố dưới dạng chênh lệch nguy cơ tương đối. Lưu ý trường hợp khoảng tin cậy 95% chứa cả giá trị ngưỡng.
- Lưu ý các phân tích dưới nhóm. Các phân tích cần thỏa mãn một số điều kiện nhằm đảm bảo sự khác biệt giữa các đáp ứng dưới nhóm là thực, cụ thể là nghiên cứu chỉ kiểm tra một số nhỏ các giả thuyết đã được xác định từ trước khi có kết quả nghiên cứu.

Bên cạnh các cạm bẫy nêu trên, chúng ta cũng cần nhiều thử nghiệm được thiết kế dựa trên thực tiễn nhằm tập trung trả lời các câu hỏi của bác sĩ lâm sàng, giúp họ đưa ra quyết định điều trị. Đa số nghiên cứu ngày nay được tài trợ bởi hãng dược phẩm, với mục tiêu hàng đầu là khẳng định ưu thế sản phẩm của họ. Các viện nghiên cứu hay những tổ chức phi lợi nhuận lại thường hướng đến khoa học cơ bản, hoặc các vấn đề rất chuyên sâu, hơn là đầu tư cho những thử nghiệm lâm sàng tốn kém đem lại lợi ích thiết thực cho thầy thuốc điều trị. Trong hoàn cảnh đó, các nhà lâm sàng cũng như sinh viên y khoa cần tận dụng tốt hơn những nguồn thông tin y học thực chứng sẵn có.

108

Các “vấn đề” của phân tích gộp hoặc bài tổng quan

Phân tích gộp (meta-analysis) và bài viết tổng quan là cấp độ cao nhất của việc sử dụng bằng chứng y học, dựa vào đó các chuyên gia sẽ đưa ra khuyến cáo về thực hành lâm sàng, xây dựng chính sách, cũng như viết sách giáo khoa. Rất tiếc, bài viết tổng quan và phân tích gộp cũng có thể có sai số.

Sterne và cộng sự (2001) đã lưu ý: “Những nghiên cứu chứng tỏ hiệu quả điều trị sẽ có nhiều khả năng được công bố, được công bố bằng tiếng Anh, được trích dẫn và được phát hành với nhiều ấn bản hơn so với những nghiên cứu khác. Vì thế, các nghiên cứu này dễ được đưa vào các bài tổng quan hay phân tích gộp. Hệ quả là dẫn đến sai số. Những bài tổng quan chứa các nghiên cứu chất lượng thấp là một nguồn cung cấp thông tin sai lệch quan trọng”.

Mọi sai số thường ảnh hưởng đến các nghiên cứu nhỏ hơn là nghiên cứu quy mô lớn. Nghiên cứu càng nhỏ thì hiệu quả điều trị đạt được càng cần phải lớn để có thể có ý nghĩa thống kê. Sai số trong bài tổng quan có thể trở nên rõ rệt khi chúng ta xem xét mối tương quan giữa hiệu quả điều trị và quy mô nghiên cứu.

Ngay cả trong những điều kiện lý tưởng nhất, phân tích gộp cũng không thể cung cấp đầy đủ thông tin về hiệu quả lâu dài trong điều trị một bệnh mạn tính như tăng huyết áp, do phần lớn mọi thử nghiệm lâm sàng đều có thời gian nghiên cứu tương đối ngắn.

109

Các “vấn đề” của khuyến cáo

Tài liệu chính thức, có giá trị cao nhất về xử trí tăng huyết áp là khuyến cáo. Tuy nhiên, hệ thống khuyến cáo hiện hành cũng tồn tại một số vấn đề như sau:

- Có quá nhiều khuyến cáo, và chúng không hoàn toàn đồng nhất (Fretheim, 2002).
- Khuyến cáo thường quá dài để có thể áp dụng khi cần thiết
- Mục tiêu điều trị quá nghiêm ngặt, và không tính đến khả năng cũng như ý thức của người bệnh (Campbell và Murchie, 2004).
- Hội đồng viết khuyến cáo thường có tầm nhìn hẹp, chịu sự chi phối bởi các lợi ích thương mại, hoặc không thu nạp các thành viên có tư duy phản biện nhất (Alderman, 2002).

Nhiều tác giả đã gợi ý cải thiện hệ thống khuyến cáo theo hướng đơn giản hoá, chú trọng hơn đến chất lượng các bằng chứng khoa học, đồng thời nâng cao chất lượng quá trình đánh giá.

Mặc dù các thử nghiệm lâm sàng, phân tích gộp, hay khuyến cáo đều còn nhiều vấn đề, chúng ta vẫn phải dựa vào đó để đưa ra chiến lược điều trị tăng huyết áp tối ưu.

Chương 9

CÁC YẾU TỐ GIÚP CẢI THIẾN VIỆC KIỂM SOÁT HUYẾT ÁP

- 110. Các yếu tố giúp bệnh nhân gắn kết với chế độ điều trị**
- 111. Vai trò của bác sĩ điều trị**
- 112. Tính trì trệ lâm sàng**
- 113. Vai trò của các nhân viên y tế khác**
- 114. Các yếu tố của người bệnh**
- 115. Rào cản về kinh tế**

110

Các yếu tố giúp bệnh nhân gắn kết với chế độ điều trị

Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy, liệu pháp điều trị hiệu quả nhất được kê đơn bởi những bác sĩ lâm sàng thận trọng nhất, sẽ chỉ kiểm soát được huyết áp khi bệnh nhân được bác sĩ trực tiếp động viên uống thuốc, cùng với việc hình thành và duy trì một lối sống có lợi cho sức khỏe. Sự động viên sẽ chỉ có tác dụng khi bệnh nhân có ấn tượng tốt và tin tưởng vào người bác sĩ. Tư vấn càng tốt, thì kết quả điều trị sẽ được cải thiện càng nhiều. Sự cảm thông sẽ xây dựng lòng tin tưởng và là nguồn động viên có sức thuyết phục mạnh mẽ. Các bước giúp tăng cường sự đồng cảm:

- Có thái độ quan tâm đến những hy vọng và kỳ vọng về tương lai của người bệnh.
- Thông báo cho bệnh nhân những đáp ứng tốt về trị số huyết áp cũng như những lợi ích đã đạt được từ liệu pháp thay đổi lối sống.
- Nếu huyết áp chưa đạt mục tiêu điều trị, hãy yêu cầu bệnh nhân thay đổi lối sống một cách toàn diện để đạt được việc kiểm soát huyết áp.
- Cần trao đổi cởi mở với bệnh nhân về thực hiện thay đổi lối sống toàn diện. Nhiều bệnh nhân nói với bạn rằng họ hiểu vấn đề, nhưng qua những cuộc trao đổi cho thấy họ chưa thực sự hiểu.
- Hẹn lịch tái khám thường xuyên hơn và yêu cầu nhân viên y tế liên lạc thường xuyên với các bệnh nhân chưa đạt trị số huyết áp mục tiêu.

111

Vai trò của bác sĩ điều trị

Mối liên quan giữa bác sĩ và bệnh nhân dựa trên sự tin tưởng, kính trọng và hiểu biết của người bệnh liên quan đến kết quả chăm sóc tốt, như là sự gắn kết, sự hài lòng và cải thiện tình trạng sức khỏe chung của người bệnh. Người bệnh thường đánh giá khả năng của bác sĩ bởi những kỹ năng phục vụ bệnh nhân chứ không phải bởi các kỹ năng lâm sàng. Kỹ năng phục vụ bệnh nhân tốt bao gồm dễ dàng tiếp cận, thời gian chờ đợi tối thiểu và cách ứng xử của các nhân viên tại phòng khám. Tất cả những điều này sẽ ảnh hưởng đến sự hài lòng và gắn kết của người bệnh. Các bác sĩ có vai trò là người làm gương và cần phải đào tạo các nhân viên thông qua việc cung cấp một môi trường tích cực, tương tác và đồng cảm. Điều này sẽ làm tăng sự dễ chịu của người bệnh và làm họ sẵn sàng tham gia vào việc điều trị của chính họ.

112

Tính trì trệ trên lâm sàng

Có một phạm vi rộng lớn được ủy thác cho các bác sĩ để điều trị tăng huyết áp tối ưu. Không tăng dần liều thuốc hoặc không phối hợp thuốc và tăng cường thay đổi lối sống, cho dù biết bệnh nhân chưa đạt mục tiêu điều trị là biểu hiện của sự trì trệ trên lâm sàng mà chúng ta cần phải vượt qua. Điều đó có thể một phần là do các bác sĩ tập trung vào việc làm giảm các triệu chứng, không cập nhật với các khuyến cáo lâm sàng hay cảm thấy bần khoản lo lắng khi tăng liều dần để đạt mục tiêu điều trị.

Bác sĩ cần nhận biết và theo dõi:

- Đoán trước các vấn đề liên quan đến sự gắn kết của bệnh nhân nam giới trẻ tuổi.
- Xem sự không gắn kết là nguyên nhân của:
 - Không đạt huyết áp mục tiêu
 - Tăng huyết áp kháng trị
 - Mất kiểm soát huyết áp đột ngột
- Động viên bệnh nhân mang đến tất cả các thuốc từ tất cả các bác sĩ và các nguồn khác, cho dù là thuốc kê đơn hay thực phẩm chức năng vào mỗi lần tái khám, để xem xét lại và tìm nguyên nhân có thể làm tăng huyết áp, liên quan đến việc điều trị.
- Hỏi bệnh nhân sử dụng thuốc gì để giảm đau (như đau khớp chẳng hạn).

- Phát hiện trầm cảm và các vấn đề về tâm lý khác bao gồm sự hoang mang sợ hãi để có cách điều trị phù hợp.
- Sẵn sàng thay đổi chế độ thuốc không thành công và tìm kiếm một phác đồ hiệu quả hơn.

Có một số cách tiếp cận để vượt qua sự trì trệ trên lâm sàng. Một trong những cách tiếp cận hiệu quả nhất là dùng hệ thống hỗ trợ thúc đẩy bác sĩ điều trị tích cực hơn khi chưa đạt mục tiêu. Một hệ thống nhắc việc hiệu quả không chỉ giúp bệnh nhân đạt được mục tiêu điều trị mà còn báo cho bác sĩ biết lịch hẹn bệnh nhân tái khám, phác đồ điều trị trước đó và các bất thường trên xét nghiệm.

Tổ chức hệ thống chăm sóc:

- Lên lịch hẹn bệnh nhân tái khám trước khi bệnh nhân rời khỏi phòng khám.
- Phân công nhân viên y tế nhắc cuộc hẹn và liên lạc với bệnh nhân để khẳng định cuộc hẹn tái khám.
- Theo dõi những bệnh nhân quên lịch tái khám.
- Sử dụng hệ thống điều dưỡng lâm sàng để theo dõi và giám sát bệnh nhân như động viên, nhắc lịch tái khám, hỗ trợ điều trị bệnh.

Các điều dưỡng lâm sàng và dược sĩ cũng có vai trò rất quan trọng giúp bệnh nhân đạt được mục tiêu huyết áp. Bác sĩ cần định kỳ kiểm tra hồ sơ của bệnh nhân để đánh giá mức độ tuân thủ, kết quả đã đạt được so với mục tiêu đề ra và các chế độ can thiệp điều trị.

Giáo dục bệnh nhân về điều trị:

- Đánh giá sự hiểu biết của bệnh nhân và sự chấp nhận chẩn đoán tăng huyết áp.
- Thảo luận với bệnh nhân về những điều còn băn khoăn, làm sáng tỏ những hiểu biết chưa đúng.

- Hướng dẫn bệnh nhân cách đọc các trị số huyết áp và ghi lại các trị số này.
- Làm cho bệnh nhân hiểu và thống nhất với bác sĩ về trị số huyết áp cần đạt được.
- Nói cho bệnh nhân biết về khuyến cáo điều trị và vai trò của thay đổi lối sống bao gồm chế độ ăn, hoạt động thể lực...
- Cần nhấn mạnh rằng:
 - Điều trị tăng huyết áp phải liên tục và cần thiết.
 - Kiểm soát huyết áp không có nghĩa là chữa khỏi bệnh tăng huyết áp.
 - Không thể nói rằng huyết áp tăng lên chỉ bằng cảm giác thấy huyết áp tăng lên hay các dấu hiệu khó chịu khác. Huyết áp cần phải đo mới biết là tăng hay giảm.

113

Vai trò của các nhân viên y tế khác

Bác sĩ phải hướng dẫn các nhân viên y tế (điều dưỡng, dược sĩ, nha sĩ, bác sĩ dinh dưỡng...), cách chỉ dẫn cho bệnh nhân phương pháp thay đổi lối sống và kiểm soát huyết áp. Các nhân viên y tế giúp kiểm soát huyết áp thông qua việc nhấn mạnh thông điệp về nguy cơ của tăng huyết áp, tầm quan trọng của việc kiểm soát huyết áp tâm thu, tâm trương và đạt huyết áp mục tiêu, giáo dục về lợi ích của can thiệp thay đổi lối sống, điều trị bằng thuốc và sự gắn kết với điều trị.

114

Các yếu tố của người bệnh

Thái độ của bệnh nhân bị ảnh hưởng rất lớn bởi văn hóa, lòng tin, và ấn tượng trước đây với hệ thống y tế. Thái độ này phải được hiểu và tôn trọng nếu bác sĩ muốn xây dựng lòng tin và tăng cường sự tương tác với bệnh nhân và gia đình. Bác sĩ nên giải thích về thuật ngữ “tăng huyết áp” và “cao huyết áp” có thể được sử dụng thay nhau để không gây lo lắng cho người bệnh. Bệnh nhân cần một chương trình giáo dục đặc biệt để giúp họ thay đổi lối sống và uống thuốc theo đơn nhằm tận hưởng một cuộc sống với chất lượng tốt hơn và giảm thiểu nguy cơ.

Cá thể hóa chế độ điều trị:

- Bệnh nhân tham gia và quyết định việc điều trị của mình.
- Chế độ thuốc đơn giản như mỗi ngày dùng một lần, nếu có thể.
- Kết hợp chặt chẽ việc điều trị với các sinh hoạt thường ngày của bệnh nhân, như uống thuốc ngay trước hay sau khi đánh răng.
- Thống nhất với bệnh nhân về mục tiêu ngắn hạn và thực tế như chế độ thuốc men và kế hoạch để từng bước thay đổi lối sống.
- Tư vấn cho bệnh nhân về chế độ ăn và hoạt động thể lực.
- Tư vấn cho bệnh nhân về các tác dụng phụ của thuốc và những thắc mắc khác.
- Động viên bệnh nhân tự theo dõi huyết áp với các máy đo đã chuẩn hóa.

- Giảm thiểu giá thành điều trị.
- Gắn kết với điều trị là chủ đề cần thảo luận ở mỗi lần thăm khám. Động viên bệnh nhân giảm cân dần dần và vững chắc.

Đặc điểm của bệnh nhân liên quan đến chiến lược điều trị

Chiến lược điều trị cần tập trung vào mục tiêu của bệnh nhân khi tư vấn và khuyến khích gắn kết với điều trị. Chiến lược điều trị tối ưu phải tùy theo từng người bệnh. Một lối sống lành mạnh sẽ ảnh hưởng đến sự gắn kết sử dụng thuốc, cũng như sự tin tưởng và tham gia của bệnh nhân vào quá trình điều trị như sự lựa chọn thức ăn, đồ uống, hoạt động thể lực, cân nặng lành mạnh, muối, rượu và hút thuốc. Phân tích một tập hợp 727 bệnh nhân tăng huyết áp chia thành 4 nhóm. Nhóm lớn nhất (39%) có định hướng về sức khỏe tốt, biết về bệnh tăng huyết áp và uống thuốc đều đặn. Nhóm thứ hai (16%) có xu hướng cho rằng uống thuốc tốt hơn thay đổi lối sống trong kiểm soát huyết áp. Nhóm thứ ba (22%) có BMI cao nhất, không thực hiện thay đổi lối sống để giúp cơ thể khỏe mạnh (ngoại trừ uống rượu vừa phải), thường quên uống thuốc hạ áp và có tỷ lệ kiểm soát huyết áp thấp hơn. Những bệnh nhân này sẽ hưởng lợi nhiều nhất từ các tư vấn lâm sàng để đạt được sự thay đổi lối sống. Họ cần tái khám hay liên lạc bởi điều dưỡng hoặc nhân viên y tế thường xuyên hơn. Các bệnh nhân ở nhóm cuối cùng (23%) chủ yếu là nam giới trẻ tuổi, ít hiểu biết về tăng huyết áp, ít lo ngại về biến chứng của tăng huyết áp và thường không sử dụng thuốc đầy đủ, uống rượu nhiều hơn, nghiện thuốc lá và thường tự ngừng uống thuốc mà không thông báo cho bác sĩ. Nhóm cuối cùng này cần thường xuyên tư vấn về hậu quả của việc kiểm soát huyết áp kém và có thể nâng cao một chút mục tiêu huyết áp. Sự giúp đỡ của gia đình và các tổ chức xã hội có thể có lợi cho quá trình điều trị.

Đặt mục tiêu và thay đổi hành vi

Bác sĩ và bệnh nhân cần thống nhất về mục tiêu huyết áp, dự tính thời gian sẽ đạt được và cần được ghi lại rõ ràng trên bảng theo dõi. Với sự hỗ trợ của bác sĩ, bệnh nhân cần hiểu việc thực hiện thay đổi lối sống là trách nhiệm lớn nhất của họ. Khi họ thay đổi lối sống, họ trải qua một loạt giai đoạn như dự tính, chuẩn bị, tham gia và duy trì.

Các bệnh nhân có huyết áp chưa đạt mục tiêu, cần thay đổi phác đồ điều trị qua mỗi lần thăm khám. Máy đo huyết áp tại nhà có thể rất hữu ích trong việc làm cho các bệnh nhân tham gia vào quá trình tự chăm sóc. Bác sĩ cần chuẩn hóa các máy đo huyết áp này bằng cách để bệnh nhân đo huyết áp của mình với dụng cụ này tại phòng khám, sau đó đối chiếu với trị số huyết áp được xác định bởi máy đo huyết áp của bác sĩ. Huyết áp đo tại nhà có xu hướng thấp hơn huyết áp đo tại phòng khám 5 mmHg. Thông tin này nên cân nhắc khi đánh giá tiến trình đạt mục tiêu điều trị. Tuy nhiên, huyết áp đo tại phòng khám vẫn được sử dụng để đánh giá xem bệnh nhân có đạt mục tiêu điều trị hay không.

Sự hài lòng của người bệnh với các nhân viên y tế sẽ dự báo sự gắn kết của họ với điều trị. Tất cả các nhân viên y tế cần lấy người bệnh là trung tâm phục vụ, để làm hài lòng và thúc đẩy sự tuân thủ điều trị của họ.

115

Rào cản về kinh tế

Giá thuốc có thể là một rào cản của quá trình điều trị. Bệnh nhân thường cho rằng thay đổi lối sống như thực hiện theo một số chế độ ăn kiêng là đắt đỏ, nhưng thực tế cho thấy các chế độ ăn này rất kinh tế. Liệu pháp dinh dưỡng sẽ cải thiện sức khỏe của bệnh nhân có cholesterol máu cao, đái tháo đường hay các yếu tố nguy cơ mắc bệnh mạn tính khác. Bệnh nhân cần được tư vấn rằng hầu hết các phương pháp thay đổi lối sống không tốn kém, thậm chí còn tiết kiệm tiền (như cai thuốc lá và giảm uống rượu). Hơn nữa, các lợi ích của việc thay đổi lối sống còn bao gồm giảm lượng thuốc cần phải sử dụng và số tiền phải bỏ ra để mua thuốc. Các bệnh nhân thực hiện chế độ ăn kiêng có thể cần ít thuốc hơn và do vậy, sẽ tiết kiệm được tiền. Bệnh nhân cũng cần hiểu rằng sự khác biệt quan trọng giữa giá thành của thuốc và cái giá của sự không gắn kết với điều trị. Giá thành của thuốc là số tiền bỏ ra để mua thuốc, và cái giá của sự không gắn kết với điều trị là hậu quả hay biến chứng của bệnh bao gồm ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống, bệnh tim mạch, suy thận, đột quỵ và thậm chí là tử vong sớm.

THAY CHO LỜI KẾT

Khi tuổi thọ tăng lên, tăng huyết áp trở thành một vấn đề y tế và sức khỏe cộng đồng ngày càng quan trọng, nhất là ở các nước công nghiệp hóa. Tại Mỹ, khoảng 50% số người từ 60 tới 69 tuổi và xấp xỉ 75% số người trên 70 tuổi mắc tăng huyết áp. Tuy nhiên, ở một vài nhóm dân cư riêng lẻ, nơi công nghiệp chưa phát triển, huyết áp không tăng lên theo tuổi như ở các nước phát triển và chỉ có một tỷ lệ nhỏ dân số xuất hiện tình trạng tăng huyết áp. Điều này gợi ý rằng, các yếu tố môi trường đóng vai trò quan trọng gây tăng huyết áp và tình trạng tăng huyết áp theo tuổi có thể phòng tránh được, khi các yếu tố trên được loại trừ.

Hiện nay, việc điều trị tăng huyết áp đã được xác lập rõ: đây không còn là câu hỏi “Chúng ta có điều trị không?” mà là “Chúng ta nên điều trị cho ai và như thế nào?”. Đa số các bệnh nhân đều có thể được phòng ngừa cũng như điều trị cùng lúc. Cách tiếp cận điều trị tăng huyết áp cũng đã có nhiều thay đổi, không được điều trị như một bệnh riêng lẻ, mà được điều trị như trong bối cảnh nguy cơ bệnh tim mạch toàn bộ của người bệnh. Mặc dù vậy, tăng huyết áp vẫn tiếp tục bị xem nhẹ, nhiều người vẫn chưa nhận thức được tăng huyết áp là một bệnh đáng phải khám chuyên khoa. Chỉ 1/3 bệnh nhân tăng huyết áp đạt được mức huyết áp mục tiêu, mặc dù nhiều nghiên cứu đã cho thấy, giảm số đo huyết áp sẽ giảm tỷ lệ nhồi máu cơ tim và đột quỵ. Nhưng điều đáng quan ngại hơn là tỷ lệ béo phì ở nước ta đang gia tăng - béo phì sẽ làm tỷ lệ mắc đái tháo đường typ 2 tăng lên và đái tháo đường làm tăng yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch ngang bằng với người đã bị nhồi máu cơ tim trước đó, vì thế điều trị có hiệu quả nhất là làm giảm huyết áp một cách tích

cực. Thật đáng buồn là chỉ rất ít bệnh nhân đái tháo đường đạt được mức huyết áp mục tiêu.

Một trong các lý do chính của việc xử trí toàn cục tăng huyết áp còn kém, chính là nhận thức của bệnh nhân về bệnh trạng và việc kém tuân thủ dùng thuốc đã kê toa. Chọn lựa một phác đồ điều trị đúng cho một bệnh nhân cụ thể là việc hết sức quan trọng và bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như các bệnh lý đi kèm, giá thành điều trị, các tác dụng phụ của thuốc... Thật vậy, khả năng chấp nhận các tác dụng phụ tùy thuộc vào tuổi, giới của bệnh nhân và sự hiện diện của các bệnh đi kèm hoặc các yếu tố nguy cơ tim mạch.

Chúng tôi hy vọng cuốn sách này sẽ mang đến cho các bạn những thông tin cơ bản để sàng lọc, chẩn đoán và điều trị cũng như phòng ngừa tăng huyết áp, bên cạnh các phương pháp giúp làm tăng sự tuân thủ và gắn kết với điều trị của người bệnh, với mục tiêu cuối cùng là làm giảm tử suất và bệnh suất do tăng huyết áp, làm tăng chất lượng cuộc sống cũng như tuổi thọ của người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. *JAMA* 2001; 285:2719-28.
2. ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, The. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283:1967-75.
3. ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, The. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981-97.
4. Amery A, Brixko P, Clement D, et al. Mortality and morbidity results from the European working party on high blood pressure in the elderly trial. *Lancet* 1985; 1:1349-54.
5. Anderson CS, Huang Y, Arima H, et al. Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT). *Stroke* 2010; 41:307-12.
6. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008; 7:391-9.
7. Appel LJ, Espeland MA, Easter L, et al. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals. *Arch Intern Med* 2001; 161:685-93.
8. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336:1117-24.
9. Appel LJ, Wright Jr JT, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363:918-29.

10. Appel LJ. ASH position paper: dietary approaches to lower blood pressure. *J Clin Hypertens* 2009; 11:358-68.
11. Appel LJ. The verdict from ALLHAT - thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. *JAMA* 2002; 288:3039-42.
12. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension (review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 3.
13. Aw T, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005; 165:490-96.
14. Baik I, Ascherio A, Rimm EB, et al. Adiposity and mortality in men. *Am J Epidemiol* 2000; 152:264-71.
15. Bancroft J. Effects of alpha-2 blockade on sexual response: experimental studies with delequamine (RS15385). *Int J Impot Res* 2000; 12 (Suppl 1): S 64-9.
16. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887-98.
17. Beulens JWJ, Rimm EB, Ascherio A, et al. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease among men with hypertension. *Ann Intern Med* 2007; 146:10-19.
18. Bevan EG, Pringle SD, Waller PC, et al. Comparison of captopril, hydralazine and nifedipine as third drug in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1993; 7:83-88.
19. Birkett NJ, Donner AP, Maynard MD. Assessing hypertension control in the community: the need for follow-up measurements to ensure clinical relevance. *CMAJ* 1987; 136:595-600.
20. Blood Pressure Lowering Treatment: Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165:1410-9.
21. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, et al. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure. *Arch Intern Med* 2010; 170:126-35.

22. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291:1342-49.
23. Bolinder G, de Faire U. Ambulatory 24-h blood pressure monitoring in healthy, middle-aged smokeless tobacco users, smokers, and nontobacco users. *Am J Hypertens* 1998; 11:1153-63.
24. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, et al. Final outcome results of the multicenter isradipine diuretic atherosclerosis study (MIDAS): a randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276:785-91.
25. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-69.
26. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment: benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2007; 34: 327-331.
27. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American heart association professional education committee of the council for high blood pressure research. *Circulation* 2008; 117:e510-26.
28. Campbell NR, Leiter LA, Larochelle et al. Hypertension in diabetes: a call to action. *Can J Cardiol* 2009; 25:299-302.
29. Campbell NRC, Conradson IE, Kang J, et al. Automated assessment of blood pressure using BpTRU compared to assessments by a trained technician and a clinic nurse. *Blood Press Monit* 2005; 10:257-62.
30. Canzanella VJ, Jensen PL, Schwartz LL, et al. Improved blood pressure control with a physician-nurse team and home blood pressure management. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:31-36.
31. Cappuccio FP, MacGregor GA. Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. *J Hypertens* 1991; 9:465-73.
32. Carter BL, Ardery G, Dawson JD, et al. Physician and pharmacist collaboration to improve blood pressure control. *Arch Intern Med* 2009; 169:1996-2002.

33. Carter BL, Doucette WR, Franciscu CL, et al. Deterioration of blood pressure control after discontinuation of a physician-pharmacist collaborative intervention. *Pharmacotherapy* 2010; 30:228-35.
34. Carter BL, Rogers M, Daly J, et al. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169:1748-55.
35. Chassin MR, Loeb JM, Schmaltz SP, Wachter RM. Accountability measures - using measurements to promote quality improvement. *N Engl J Med* 2010; 363:683-88.
36. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-52.
37. Chockalingam A, Campbell N, Ruddy T, et al. High blood pressure prevention and control: a Canadian national strategy. *CVD Prevention* 2000; 3:81-93.
38. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Therapeutics* 2001; 23:1296-1310.
39. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:2407-15.
40. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; 304:61-68.
41. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 276:1886-92.
42. D'Agostino RB, Ramachandran S, Pencina VMJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 117:743-53.
43. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.

44. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-blood pressure lowering arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895-906.
45. Denardo SJ, Gong Y, Nichols WW, et al. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *Am J Med* 2010; 123:719-26.
46. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000; 160:2101-07.
47. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010; 303:2043-50.
48. Eisenberg DM, Delbanco TL, Berkey CS, et al. Cognitive behavioral techniques for hypertension: are they effective? *Ann Intern Med* 1993; 118:964-72.
49. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta- analysis. *Lancet* 2007; 369:201-07.
50. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144:485-95.
51. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338:645-52.
52. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2007; 167:1884-91.
53. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53:646-53.

54. Fischer MA, Avorn J. Economic implications of evidence-based prescribing for hypertension: can better care cost less? *JAMA* 2004; 291:1850-56.
55. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among U.S. adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288:1723-27.
56. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, et al. Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: a crossover study. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1244-7.
57. Fogari R, Zoppi A, Poletti L, et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens* 2001; 14: 27-31.
58. Forette F, Seux L-M, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352:1347-51.
59. Fotherby MD, Potter JF. Potassium supplementation reduces clinic and ambulatory blood pressure in elderly hypertensive patients. *J Hypertens* 1992; 10:1403-08.
60. Friedman HS. Alcohol and hypertension. *Alcohol Health Res World* 1990; 14:313-19.
61. Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML, et al. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 2008; 168:713-20.
62. Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Impact of dietary and lifestyle factors on the prevalence of hypertension in Western populations. *Eur J Public Health* 2004; 14:235-9.
63. Gifford Jr RW, Kirkendall W, O'Connor DT, et al. Office evaluation of hypertension: a statement for health professionals by a writing group of the council for high blood pressure research, American Heart Association. *Circulation* 1989; 79:721-31.
64. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:489-97.
65. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2010; 4:42-50.

66. Grimm RH, Grandits GA, Cutler JA, et al. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the treatment of mild hypertension study. *Arch Intern Med* 1997; 157:638-48.
67. Grossman E, Messerli FH, Goldbou U. Antihypertensive therapy and the risk of malignancies. *Eur Heart J* 2001; 22:1343-52.
68. Grover SA, Lowensteyn I, Joseph L, et al. Patient knowledge of coronary risk profile improves the effectiveness of dyslipidemia therapy. *Arch Intern Med* 2007; 167:2296-303.
69. Hackam DG, Khan NATRI, Hemmelgarn BR, et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendation for the management of hypertension: part 2, therapy. *Can J Cardiol* 2010; 26:249-58.
70. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham heart study. *Ann Intern Med* 2003; 138:10-16.
71. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003; 290:199-206.
72. Hansson L, Zancherri A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351: 1755-62.
73. Haynes RB, McDoNatrild HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002; 288:2880-83.
74. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, The. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-53.
75. Horvath K, Jeitler K, Siering U, et al. Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2008; 168:571-80.
76. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:e1-90.

77. Hypertension Detection Follow-Up Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program: I, reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979; 242:2562-71.
78. Hypertension Detection Follow-Up Program Cooperative Group. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the hypertension detection and follow-up program. *N Engl J Med* 1982; 307:976-80.
79. Izzo JL, Levy D, Black HR. Importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension* 2000; 35:1021-24.
80. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. *Ann Intern Med* 2001; 135:73-87.
81. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:244-52.
82. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417-28.
83. Johnston DW. Stress management in the treatment of mild primary hypertension. *Hypertens* 1991; 17(supp III):III-63-68.
84. Kahn N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006; 174:1737-42.
85. Kannel WB, Garrison RJ, Dannenberg AL. Secular blood pressure trends in normotensive persons: the Framingham study. *Am Heart J* 1993; 125:1154-58.
86. Karppanen H, Mervaala E. Sodium intake and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 49:59-75.
87. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22:11-9.
88. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, et al. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation* 2007; 115:2145-52.

89. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330:877-84.
90. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997; 278:212-16.
91. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373:1275-81.
92. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148:30-48.
93. Law M. Salt, blood pressure and cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7:5-8.
94. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Bukalew VM, et al. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study group. *Hypertension* 1997; 29:641-49.
95. Lean MEJ, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet* 1998; 351:853-56.
96. Leenen FH, Dumais J, McInis NH, et al. Results of the Ontario survey on the prevalence and control of hypertension. *CMAJ* 2008; 178:1441-9.
97. Leenen FH, Schiffrin EL. Control rates of hypertension in North America. *Hypertension* 2010; 56:571-2.
98. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med* 2007; 167:2453-60.
99. Leonardi-Bee J, Bath PMW, Phillips SJ, Sandercock PA. IST Collaborative Group Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002;33:1315-20.
100. Levy D. A multifactorial approach to coronary disease risk assessment. *Clin Exper Hypertens* 1993; 15:1077-86.
101. Lewanczuk R. Hypertension as a chronic disease: what can be done at a regional level? *Can J Cardiol* 2008; 24:483-4.

102. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-60.
103. Lewis JB. Blood pressure control in chronic kidney disease: is less really more? *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1086-92.
104. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? a meta-analysis. *Lancet* 2005; 366:1545-53.
105. Lindsay MP, Gubirz G, Bayley M, et al. Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care (Update 2010). On behalf of the Canadian Stroke Strategy Best Practices and Standards Writing Group. 2010; Ottawa, Ontario, Canada: Canadian Stroke Network.
106. Lisk DR, Grotta JC, Lamki LM, et al. Should hypertension be treated after acute stroke? A randomized controlled trial using single photon emission computed tomography. *Eur Heart J* 1993; 50:855-62.
107. Liu L, Wang JG, Gong L, et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1823-29.
108. Maheswaran R, Gill JS, Davies P, et al. High blood pressure due to alcohol: a rapidly reversible effect. *Hypertens* 1991; 17:787-92.
109. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008; 148:16-29.
110. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002; 288:2868-79.
111. McGowan N, Gough K, Marwell S, et al. How do we use ambulatory measurement of blood pressure in the management of hypertension? *Blood Press Monit* 2007; 12:385-6.
112. McLean DL, McAlister FA, Johnson JA, et al. A randomized trial of the effect of community pharmacist and nurse care on improving blood pressure management in patients with diabetes mellitus: Study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacist-Hypertension (SCRIP-HTN). *Arch Intern Med* 2008; 168:2355-61.

113. Messerli FH, Mancina G, Conti R, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144:884-93.
114. Moore LL, VISIONI AJ, Qureshi M, et al. Weight loss in overweight adults and the long-term risk of hypertension: the Framingham study. *Arch Intern Med* 2005; 165:1298-1303.
115. MRC Working Party. Medical research council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304:405-12.
116. Myers MG, Valdivieso M, Chessman M. The relationship between 'guidelines quality' manual blood pressure and automated office blood pressure supports the use of automated devices in routine clinical practice. Poster presentation. Vancouver Canada, The 23rd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 2010.
117. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114; 555-576.
118. National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on primary prevention of hypertension. *Arch Intern Med* 1993; 153:186-207.
119. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al. Treatment of mild hypertension study: final results. *JAMA* 1993; 270:713-24.
120. Nelson M, Reid C, Krum H, McNeil J. A systematic review of predictors of maintenance of normotension after withdrawal of antihypertensive drugs. *Hypertension* 2001; 14:98-105. (Class M)
121. Nichols-English G, Poirier S. Optimizing adherence to pharmaceutical care plans. *J Am Pharm Assoc* 2000; 40:475-85.
122. Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, et al. Cardiovascular outcomes in the African American study of kidney disease and hypertension (AASK) trial. *Am J Kidney* 2006; 48:739-51.
123. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005; 23:697-701.

124. ONTARGET Investigators, The. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-59.
125. Opie LH, Horowitz JD. Beta-blocking agents. Drugs for the heart. *Elsevier Inc* 2009; 1-37.
126. Opie LH, Kaplan NM. Diuretics. Drugs for the heart. *Elsevier Inc* 2009; 88-111.
127. Opie LH, Pfeffer MA. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II receptor, aldosterone, and renin. Drugs for the heart. *Elsevier Inc* 2009; 112-159.
128. Opie LH. Calcium channel blockers. Drugs for the heart. *Elsevier Inc* 2009; 59-87.
129. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353:487-97.
130. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:870-78.
131. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health: a recommendation from the centers for disease control and prevention and the American college of sports medicine. *JAMA* 1995; 273:402-07.
132. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease: the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 1995; 123:754-62.
133. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the subcommittee on professional and public education of the American Heart Association council on high blood pressure research. *Circulation* 2005; 111:697-716.
134. Pickering TG, Miller NH, Oggedegbe G, et al. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: executive summary. A joint scientific statement from the American heart association, American society of hypertension, and preventive cardiovascular nurses association. *J Clin Hypertens* 2008; 10:467-76.

135. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309-21.
136. Priya D, Kochar MS. Herbs and hypertension. *VHSJ* 60-64, July 2000.
137. PROGRESS Collaborative Group, The. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy in dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163:1069-75.
138. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289:2534-44.
139. Quinn RR, Hemmelgarn BR, Padwal RS, et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part I, blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol* 2010; 26:241-8.
140. Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165:936-46.
141. Romero R, Bonet J, De La Sierra A, et al. Undiagnosed obesity in hypertension: clinical and therapeutic implications. *Blood Pressure* 2007; 16:347-53.
142. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American heart association council for high blood pressure research and the councils on clinical cardiology and epidemiology and prevention. *Circulation* 2007; 115:2761-88.
143. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344:3-10.
144. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective β -blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002; 137:715-25.

145. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142:342-51.
146. Schlaich M, Krum H, Walton T, Whitbourn R, Sobotka P, Esler M. Two-year durability of blood pressure reduction with catheter-based renal sympathetic denervation. *J Hypertens* 2010; 28(suppl A):e446.
147. Schrier RW, Esler RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 611:1086-97.
148. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *JAMA* 1991; 265:3255-64.
149. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2010; 11:627-36.
150. Smith ER. The Canadian heart health strategy and action plan. *Can J Cardiol* 2009; 25:451-52.
151. Solberg LI, Mosser G, McDonald S. The three faces of performance measurement: improvement, accountability, and research. *Jt Comm J Qual Improv* 1997; 23:135-44.
152. Somes G, Pahor M, Shorr R, et al. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999; 159:2004-09.
153. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999; 159:2004-9.
154. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, et al. Adverse outcomes of underuse of beta-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA* 1997; 277:115-21.
155. Soureti A, Hurling R, Murray P, et al. Evaluation of a cardiovascular disease risk assessment tool for the promotion of healthier lifestyles. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17:519-23.

156. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. for The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350:757-64.
157. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Arch Intern Med* 1998; 158:1681-91.
158. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355:865-72.
159. STOP-Hypertension-2 Study Group, The. Randomised trial of old and new hypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study. *Lancet* 1999; 354:1751-56.
160. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002; 39:982-88.
161. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1575-85.
162. The ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829-40.
163. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-72.
164. Tobari H, Arimoro T, Shimojo N, et al. Physician-Pharmacist Cooperation Program for Blood Pressure Control in Patients With Hypertension: a randomized-controlled trial. *Am J Hypertens* 2010; 19.
165. Touyz RM, Campbell N, Logan A, et al. The 2004 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part III, lifestyle modifications to prevent and control hypertension. *Can J Cardiol* 2004; 20:55-9.
166. Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group, The. The

- effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high-normal levels: results of the trials of hypertension prevention, phase I. *JAMA* 1992; 267:1213-20.
167. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317:713-20.
168. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703-13.
169. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham heart study. *JAMA* 2002; 287:1003-10.
170. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1291-97.
171. Vokó Z, Bots ML, Hofman A, et al. J-shaped relation between blood pressure and stroke in treated hypertensives. *Hypertension* 1999; 34:1181-85.
172. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis in 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122:290-300.
173. Waldron C-A, van der Weijden T, Ludt S, et al. What are effective strategies to communicate cardiovascular risk information to patients' A systematic review. *Patient Educ Counsel*, 2010; 113.
174. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). *JAMA* 1998; 279:839-46.
175. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: antihypertensive and lipid- lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165:1401-09.
176. Whelton PK, He J, Cutler JA, et al. Effects of oral potassium on blood

- pressure: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277:1624-32.
177. Wilkins K, Campbell NR, Joffres MR, et al. Blood pressure in Canadian adults. *Health Rep* 2010; 21:37-46.
 178. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348:583-92.
 179. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham study. *Stroke* 1991; 22:312-18.
 180. Wong D, Lopez VA, L'Italien G, et al. Inadequate control of hypertension in U.S. adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003-2004. *Arch Intern Med* 2007; 167:2431-36.
 181. World Health Organization. 2008-2013 Action Plan for Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases: Prevent and Control Cardiovascular Diseases, Cancers, Chronic Respiratory Diseases and Diabetes. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2008, pp 1-48.
 182. World Health Organization. Interventions on Diet and Physical Activity: What Works: Methodology. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2009.
 183. World Health Organization. WHO: A Prioritized Research Agenda for Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2010.
 184. World Health Organization/International Society of Hypertension. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151-83.
 185. World Hypertension League. Physical exercise in the management of hypertension: a consensus statement by the World Hypertension League. *J Hypertens* 1991; 9:283-87.
 186. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension (review). *The Cochrane Library* 2009, Issue.
 187. Wright Jr JT, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288:2421-31.

188. Wright Jr JT, Harris-Haywood S, Pressel S, et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2008; 168:207-17.
189. Wu JYF, Leung WYS, Chang S, et al. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333:522-7.
190. Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med* 1991; 151:1786-92.
191. Yusuf S, Hawken S, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366:1640-49.
192. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertension* 2009; 27:923-34.

PHỤ LỤC

Phụ lục 1. Danh mục một số loại thực phẩm có hàm lượng muối natri cao

Nhóm thực phẩm	Tên thực phẩm	Lượng (mg/100g)
Nhóm gia vị	Muối	39.000
	Bột canh Hải Châu (74% muối, 14% mỳ chính)	30.860
	Mỳ chính	13.600
	Magi, xì dầu, nước mắm	5.586 đến 7.720
	Sốt mayonaise	486
Thức ăn chế biến sẵn	Dưa chuột hộp	1.208
	Trứng cá muối, thịt hun khói	1.500
	Xúc xích	1.600
	Dăm bông	1.000
	Patê	790
Sữa và các sản phẩm từ sữa	Sữa bột tách béo	535
	Pho mát	621

(Nguồn: Bảng thành phần dinh dưỡng thức ăn Việt Nam, Bộ Y tế - Viện Dinh dưỡng. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2007).

Phụ lục 2. Hàm lượng cholesterol trong 100g thực phẩm

Tên thực phẩm	Cholesterol (mg)	Tên thực phẩm	Cholesterol (mg)
Lòng đỏ trứng gà	1.790	Thịt ngỗng	80
Trứng gà	600	Thịt cừu	78
Gan gà	440	Thịt vịt	76
Pho mát	406	Thịt ngựa	75
Bầu dục lợn	375	Thịt bê mỡ	71
Gan lợn	300	Dăm bông lợn	70
Bơ	270	Cá chép	70
Tôm đồng	200	Thịt lợn, thịt bò xay hộp	66
Bánh trôi sô cô la	172	Sườn lợn	66
Tim lợn	140	Thịt thỏ nhà	65
Thịt gà hộp	120	Chân giò lợn	60
Sữa bột toàn phần	109	Thịt lợn hộp	60
Lưỡi bò	108	Thịt bò loại 1	59
Dạ dày bò	95	Cá trích hộp	52
Mỡ lợn nước	95	Bánh bích quy	42
Thịt bò hộp	85	Sữa đặc có đường	32
Thịt gà tây	81	Sữa bột tách béo	26

(Nguồn: Hà Huy Khôi và Từ Giấy. Hàm lượng cholesterol trong một số thực phẩm. Dinh dưỡng hợp lý và sức khỏe. Nhà xuất bản Y học, 2009; tr 388)

Phụ lục 3. Các thuốc hạ huyết áp sử dụng đường uống

Nhóm	Thuốc (tên thương mại)	Liều dùng (mg/ngày)	Số lần/ngày
Lợi tiểu thiazide	Chlorothiazide (Diuril)	125 - 500	1-2
	Chlorthalidone (Hygroton)	12,5 - 25	1
	Hydrochlorothiazide(Hypothiazide)	12,5 - 50	1
	Polythiazide (Renese)	2-4	1
	Indapamide (Lozol, Natrilix, Fludex)	1,25-2,5	1
	Metolazone (Mykrox)	0,5-1,0	1
	Metolazone (Zaroxolyn)	2,5-5	1
	Bumetanide (Bumex)	0,5-2	2
Lợi tiểu quai	Furosemide (Lasix)	20-80	2
	Torsemide (Demadex)	2,5-10	1
Lợi tiểu giữ kali	Amiloride (Midamor)	5-10	1-2
	Triamterene (Dyrenium)	50-100	1-2
Ức chế thụ thể Aldosterone	Eplerenone (Inspra)	50-100	1
	Spironolactone (Aldactone)	20-50	1
Thuốc chẹn beta	Atenolol (Tenormine)	25-100	1
	Betaxolol (Kertone)	5-20	1
	Bisoprolol (Zebêta, Concor)	2,5-10	1
	Metoprolol (Lopressor, Bêtaloc)	50-100	1-2
	Metoprolol chậm (Toprol XL)	50-100	1
	Natridolol (Corgard)	40-120	1
	Propanolol (Inderal)	40-160	2
	Propranolol tác dụng dài (Inderal LA)	60-180	1
	Timolol (Biocadren)	20-40	2
	Acebutolol (Sectral)	200-800	2
Chẹn beta với hoạt tính giao cảm nội sinh	Penbutalol (Levatol)	10-40	1
	Pindolol (Visken)	10-40	2

TĂNG HUYẾT ÁP TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG

Nhóm	Thuốc (tên thương mại)	Liều dùng (mg/ngày)	Số lần/ngày
Chẹn beta và alpha	Carvedilol (Cored, Diltrend)	12,5-50	2
	Labetalol (Normodyne, Trandate)	200-800	2
Ức chế men chuyển	Benazepril (Lotensin)	10-40	1
	Captopril (Capoten)	25-100	2
	Enalapril (Vasotec, Lopril)	5-40	1-2
	Fosinopril (Monopril)	10-40	1
	Lisinopril (Renitec, Ednyt, Zestril)	10-40	1
	Moexipril (Univasc)	7,5-30	1
	Perindopril (Aceon, Coversyl)	4-8	1
	Quinapril (Accupril)	10-80	1
	Ramipril (Altace)	2,5-20	1
	Trandolapril (Mavik)	1-4	1
Ức chế thụ thể angiotensin II	Candesartan (Atacand)	8-32	1
	Eprosartan (Tevelon)	400-800	1-2
	Irbesartan (Avapro, Aprovel)	150-300	1
	Losartan (Cozaar)	25-100	1-2
	Olmesartan (Benicar)	20-40	1
	Telmisartan (Micardis)	20-80	1
	Valsartan (Diovan)	80-320	1-2
Chẹn kênh canxi không dihydropyridine	Diltiazem phóng thích chậm (Cardizem CD, Dilacor XR, Tazac)	180-420	1
	Diltiazem phóng thích chậm (Cardiazem LA)	120-540	1
	Diltiazem phóng thích chậm (Cardiazem LA)	80-320	2
	Verapamil phóng thích trung bình		
	Verapamil tác dụng kéo dài (Calan SR, Isoptin SR)	120-480	1-2
	Verapamil (CoveraHS, Verelan PM)	120-360	1
Chẹn kênh canxi dihydropyridine	Amlodipine (Amlor, Normodipin)	2,5-10	1
	Felodipine (Plendil)	2,5-20	1
	Isradipine (Dynacirc CR)	2,5-10	2

Nhóm	Thuốc (tên thương mại)	Liều dùng (mg/ngày)	Số lần/ngày
Chẹn alpha 1	Nicardipine phóng thích chậm (Cardene SR, Loxen)	60-120	2
	Nicardipine tác dụng dài (Procardia XL)	30-60	1
	Nifedipine, Nifedipine LP	10-20	1-2
	Nisoldipine (Sular)	10-40	1
	Doxazosin (Cardura)	1-16	1
	Prazosin (Minipress)	2-20	2-3
	Terazosin (Hytrin)	1-20	1-2
	Clonidine (Catapress, catapressan)	0,1-0,8	2
	Clonidine patch (Catapress TTS)	0,1-0,3	1 lần/tuần
Chất đối vận alpha 2 trung ương và các thuốc tác dụng trung ương khác	Methyldopa (Aldomet)	250-1000	2
	Reserpine (tên chung)	0,1-0,25	1
	Guanfacine (Tenex)	0,5-2	1
Thuốc giãn mạch trực tiếp	Hydralazine (Apresoline)	25-100	2
	Minoxidil (Loniten)	2,5-80	1-2

Phụ lục 4. Các thuốc kết hợp trong tăng huyết áp

Thuốc kết hợp	Thành phần (liều kết hợp tính bằng mg)	Tên thương mại
ƯCMC+ ƯC Canxi	Amlodipine-benazepril hydrochloride (2,5/10; 5/1, 5/20; 10/20)	Lotre
	Enalapril-felodipine (5/5)	Lexxel
	Trandolapril-verapamil (2/180; 1/240; 22/240; 4/240)	Tarka
ƯCMC + lợi tiểu	Perindopril-amlodipine (5/5; 5/10; 10/5; 10/10)	Coveram
	Benazepril-hydrochlorthiazide (5/6,25; 10/12,5; 20/12,5; 20/25)	Lotensin HCT
	Captopril-hydrochlorthiazide (25/15; 25/25; 50/15; 50/25)	Capozide
	Enalapril-hydrochlorthiazide (5/12,5; 10/25)	Vaseretic
	Fosinopril-hydrochlorthiazide (10/12,5; 20/12,5)	Monopril/HCT
	Lisinopril-hydrochlorthiazide (10/12,5; 20/12,5; 20/25)	Prinzide, Zestoretic
	Moexipril-hydrochlorthiazide (7,5/12,5; 15/25)	Uniretic
	Quinapril-hydrochlorthiazide (10/12,5; 20/12,5; 20/25)	Accuretic

TĂNG HUYẾT ÁP TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG

Thuốc kết hợp	Thành phần (liều kết hợp tính bằng mg)	Tên thương mại
ỨCTT + Lợi tiểu	Candesartan-hydrochlorihiazide (16/12,5; 32/12,5)	Atacand HCT
	Eprosartan-hydrochlorthiazide (600/12,5; 600/25)	Teveten-HCT
	Irbesartan-hydrochlorthiazide (150/12,5; 300/12,5)	Avalide
	Losartan-hydrochlorthiazide (50/12,5; 100/25)	Hyzaar
	Olmesartan medoxomil-hydrochlorthiazide (20/12,5; 40/12,5, 40/25)	Benicar HCT
	Telmisartan-hydrochlorthiazide (40/12,5; 80/12,5)	Micardis-HCT
	Valsartan-hydrochlorthiazide (80/12,5; 160/12,5; 160/25)	Diovan-HCT
Chẹn beta + Lợi tiểu	Atenolol-chlorthalidone (50/25; 100/25)	Tenoretic
	Bisoprolol-hydrochlorthiazide (2.5/6 25; 5/6,25; 10/6,25)	Lodoz, Ziac
	Metoprolol-hydrochlorthiazide (50/25; 100/25)	Lopressor HCT
	Natridolol-bendroflumethiazide (40/5; 80/5)	Corzide
	Propanolol LA-hydrochlorthiazide (40/25; 80/25)	InderideLA
	Timolol-hydrochlorthiazide (10/25)	Timolide
ỨCKTƯ + Lợi tiểu	Methyldopa-hydrochlorthiazide(250/15,250/25;500/30;500/50)	Aldoril
	Reserpin-chlorthalidone (0,125/25; 0,125/50)	Demi-Regroton,
	Reserpin- chlorothizide (110,125/250; 0,25/500)	Regroton
	Reserpin-hydrochlorthiazide (0,125/25; 0,125/50)	Diupres,Hydropres
Hai thuốc lợi tiểu	Amiloride-hydrochlorthiazide (5/50)	Moduretic
	Spironolactonehydrochlorthiazide (25/25; 50/50)	Aldactazide
	Triamterene-hydrochlorthiazide (37,5/25; 75/50)	Dyazide,Maxzide

Phụ lục 5. Chỉ định và chống chỉ định sử dụng một số nhóm thuốc chủ yếu

Nhóm thuốc	Các tình trạng có chỉ định	Các tình trạng có thể chỉ định	Các tình trạng cần thận trọng	Chống chỉ định	Tác dụng phụ có thể
Chẹn alpha	- Phì đại lành tính tiền liệt tuyến		- Hạ huyết áp tư thế đứng, suy tim ^a	- Đái dầm	
Ức chế men chuyển	- Bệnh thận đái tháo đường típ 1 - Suy tim sung huyết - Suy chức năng thất trái sau nhồi máu cơ tim - Bệnh thận không do đái tháo đường có protein niệu - Có nguy cơ cao bệnh động mạch vành	- Hội chứng thận hư - Tăng huyết áp co hẹp một bên thận - Bệnh thận đái tháo đường típ 2	- Suy thận ^b (chức năng thận và tăng kali máu) - Hẹp động mạch thận 2 bên - Hẹp động mạch thận ở bệnh nhân có 1 thận - Bệnh cơ tim phì đại	- Phụ nữ mang thai - Mẫn cảm với thuốc ức chế men chuyển	- Phù mạch - Ho khan - Nhịp tim nhanh - Tăng creatinin máu - Tăng kali máu - Buồn nôn - Hạ huyết áp - Ía chảy - Mệt mỏi - Rối loạn vị giác (hiếm gặp) - Giảm bạch cầu hạt (hiếm gặp)
Chẹn thụ thể angiotensin	- Không dung nạp ức chế men chuyển - Bệnh thận đái tháo đường típ 2 - Bệnh thận không do đái tháo đường có protein niệu - Suy tim - Phì đại thất trái	- Suy tim sung huyết - Bệnh thận đái tháo đường típ 1 - Hội chứng thận hư - Tăng huyết áp co hẹp 1 bên thận	- Suy thận ^b (chức năng thận và tăng kali máu) - Hẹp động mạch thận 2 bên - Hẹp động mạch thận ở bệnh nhân có 1 thận - Bệnh cơ tim phì đại	- Phụ nữ có thai - Mẫn cảm với ức chế thụ thể	- Phù mạch - Nhịp tim nhanh - Tăng creatinin máu - Tăng kali máu - Hạ huyết áp - Mệt mỏi

TĂNG HUYẾT ÁP TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG

Nhóm thuốc	Các tình trạng có chỉ định	Các tình trạng có thể chỉ định	Các tình trạng cần thận trọng	Chống chỉ định	Tác dụng phụ có thể
Chẹn beta	- Nhồi máu cơ tim - Suy tim - Đái tháo đường - Nguy cơ cao bệnh mạch vành	- Đau thắt ngực - Rối loạn nhịp nhanh trên thất - Phòng ngừa đau nửa đầu - Bệnh cơ tim phì đại - Lo lắng - Glaucoma	- COPD với cơ thắt phế quản mức độ nhẹ - Viêm mũi - Cơ đau thắt ngực kiểu Prinzmetal - Bệnh Raynaud's - Bệnh động mạch ngoại biên - Tăng lipid máu - U tủy thượng thận - Trầm cảm - Hen phế quản mức độ nhẹ	- Hen phế quản mức độ vừa đến nặng - COPD có cơ thắt phế quản nhiều - Nhịp chậm - Blocc nhĩ thất độ 2 hay 3 - Mẫn cảm với chẹn beta - Có nguy cơ hạ đường máu ở bệnh nhân đái tháo đường phụ thuộc insulin	- Rối loạn chức năng cương dương - Mệt mỏi - Chóng mặt - Khó thở - Thở khó khè - Lạnh đầu chi - Khập khiễng đau cách hồi - Lẫn lộn - Ngủ mê - Mất ngủ - Trầm cảm - Ỉa chảy - Nhịp chậm
Chẹn kênh canxi	- Người lớn tuổi có tăng huyết áp tâm thu đơn độc - Đái tháo đường - Nguy cơ bệnh mạch vành cao	- Cơ đau thắt ngực - Cơ đau thắt ngực kiểu Prinzmetal - Phòng ngừa đau nửa đầu (verapamil) - Bệnh Raynaud's (nifedipine) - Cơ thắt thực quản - Bệnh cơ tim phì đại không gây tắc nghẽn (verapamil, diltiazem)	- Suy tim mức độ nhẹ (verapamil > diltiazem > dihydropyridine) - Bệnh gan - Có nguy cơ cao bị suy tim	- Suy tim nặng (verapamil) - Blocc nhĩ thất độ 2 hay 3 - Hội chứng suy nút xoang (verapamil, diltiazem) - Hội chứng WPW - Tiền sử nhồi máu cơ tim có suy tim (diltiazem) - Mẫn cảm với chẹn kênh canxi	- Chóng mặt - Phù ngoại biên - Đau đầu - Bùng mặt - Táo bón (verapamil) - Blocc tim (verapamil) - Phát ban - Tăng men gan bất thường - Hạ huyết áp

Nhóm thuốc	Các tình trạng có chỉ định	Các tình trạng có thể chỉ định	Các tình trạng cần thận trọng	Chống chỉ định	Tác dụng phụ có thể
		- Tim nhanh trên thất (verapamil) - Tăng áp động mạch phổi (nifedipine)			
Lợi tiểu thiazide/tương tự thiazide	- Người lớn tuổi có tăng huyết áp tâm thu đơn độc - Suy tim - Đái tháo đường - Có nguy cơ bệnh mạch vành cao	- Tình trạng phù - Suy thận (lợi tiểu quai khi creatinin > 2,9 mg/dl)	- Rối loạn nhịp tim - Rối loạn dung nạp glucose - Tăng triglyceride - Gout - Bệnh cơ tim phì đại	- Mẫn cảm với thiazide	- Hạ kali máu - Tăng acid uric máu - Hạ natri máu - Tăng đường máu - Chóng mặt - Mệt mỏi - Rối loạn chức năng cương dương - Khô miệng - Buồn nôn - Táo bón - Hạ huyết áp tư thế đứng

a Suy tim khi dùng một mình.

b Ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể angiotensin đều có lợi trong suy thận mạn nhưng phải dùng thận trọng, theo dõi cẩn thận, hỏi chuyên gia khi có suy thận rõ.

c Lưu ý dùng ức chế men chuyển và chẹn thụ thể angiotensin trong bệnh mạch máu ngoại vi vì có liên quan bệnh mạch máu thận.

- d* **Ức chế men chuyển và chặn thụ thể angiotensin** thỉnh thoảng dùng ở bệnh mạch máu thận khi có chuyên gia giám sát.
- e* **Khi kết hợp lợi tiểu thiazide/tương tự thiazide.**
- f* **Thuốc chặn beta** nay có xu hướng dùng nhiều để điều trị suy tim chủ yếu với metoprolol, carvedilol, bisoprolol. Tuy nhiên nhóm thuốc này vẫn có thể làm suy tim nặng lên.
- g* **Lợi tiểu thiazide/giống thiazide** có thể cần thiết để kiểm soát huyết áp ở bệnh nhân có tiền sử gout, lý tưởng là phối hợp với allopurinol.

Phụ lục 6. Tương tác thuốc điều trị tăng huyết áp

Nhóm thuốc	Hiệu quả tăng	Hiệu quả giảm	Hiệu quả đối với thuốc khác
Lợi tiểu	Lợi tiểu tác động ở vị trí khác nhau trong đơn vị thận (vd: furosemide + thiazides)	- Thuốc chuyển Resin - Kháng viêm không steroid - Steroid	- Làm tăng lithium trong huyết thanh - Làm giảm kali máu tạo thuận lợi cho ngộ độc Digoxin - Lợi tiểu giữ kali có thể làm tăng K⁺ máu do ức chế men chuyển
Ức chế beta	- Cimetidin và nicotin làm giảm chuyển hóa thuốc tại gan - Quinidine (ức chế beta chuyển hóa tại gan). - Thức ăn (ức chế beta chuyển hóa tại gan).	- Kháng viêm không steroid - Ngưng clonidine và phenobarbital	- Chuyển hóa beta tại gan có thể làm tăng hoạt tính của warfarin - Ức chế beta che đậy và kéo dài hạ đường huyết do insulin. - Dùng chung với đối kháng canxi non-dihydropyridine (verapamil) gây blocc và giảm co bóp cơ tim. - Dùng chung với reserpin gây nhịp chậm và ngất

Nhóm thuốc	Hiệu quả tăng	Hiệu quả giảm	Hiệu quả đối với thuốc khác
Ức chế men chuyển và ức chế thụ thể angiotensin	- Chlopromazine hoặc clozapine	- Kháng viêm không-steroid làm mất tác dụng hạ áp và gây tăng kali máu - Thức ăn giảm hấp thu (moexipril)	- Làm tăng lithium huyết thanh. - Làm tăng K⁺ máu khi dùng kèm lợi tiểu giữ K⁺ - Dùng chung với các sản phẩm có kali có thể làm tăng kali máu
Đối kháng canxi	- Nước bưởi (vài loại dihydropyridine) - Cimetidin làm tăng nồng độ nifedipin	- Rifampin và phenobarbital	- Tăng nồng độ cyclosporine - Non-dihydropyridine tăng nồng độ digoxin, quinidine, sulfonyleureas và theophylline - Verapamil khi dùng chung với thuốc chẹn beta có thể làm block tim và giảm co bóp cơ tim
Ức chế alpha, ức chế thần kinh trung ương và thần kinh ngoại biên		- Thuốc chống trầm cảm 3 vòng (và có thể phenothiazine). - Ức chế monoamine oxidase. - Thuốc giống giao cảm hoặc guana dre. - Muối sắt có thể làm giảm hấp thu Methyldopa	- Clonidine tăng tác dụng nhiều thuốc gây mê.

Phụ lục 7. Các thuốc điều trị tăng huyết áp ở trẻ em

Nhóm	Thuốc	Liều	Khoảng liều
Ức chế men chuyển	Benazepril	Khởi đầu 0,2 mg/kg/ngày, có thể dùng tới 10 mg/ngày Tối đa: 0,6 mg/kg/ngày, có thể dùng tới 40 mg/ngày	1 lần/ngày
	Captopril	Khởi đầu 0,3-0,5 mg/kg/lần Tối đa: 6 mg/kg/ngày	3 lần/ngày
	Enalapril	Khởi đầu 0,08 mg/kg/ngày, có thể dùng tới 5 mg/ngày Tối đa: 0,6 mg/kg/ngày, có thể dùng tới 40 mg/ngày	1-2 lần/ngày
	Fosinopril	Trẻ > 50 kg: Khởi đầu: 5-10 mg/ngày Tối đa: 40 mg/ngày	1 lần/ngày
	Lisinopril	Khởi đầu 0,07 mg/kg/ngày, có thể dùng tới 5mg/ngày Tối đa: 0,6 mg/kg/ngày, có thể dùng tới 40 mg/ngày	1 lần/ngày
	Quinapril	Khởi đầu 5-10 mg/ngày Tối đa: 80 mg/ngày	1 lần/ngày
Ức chế thụ thể	Irbesartan	6-12 tuổi: 75-150 mg/ngày ≥ 13 tuổi: 150-300 mg/ngày	1 lần/ngày
	Losartan	Khởi đầu 0,7 mg/kg/ngày, có thể dùng tới 50 mg/ngày Tối đa: 1,4 mg/kg/ngày, có thể dùng tới 100 mg/ngày	1 lần/ngày
Chẹn alpha và beta	Labetalol	Khởi đầu 1-3 mg/kg/ngày Tối đa: 10-12 mg/kg/ngày, có thể tới 1.200 mg/ngày	2 lần/ngày
Chẹn beta	Atenolol	Khởi đầu 0,5-1 mg/kg/ngày Tối đa: 2 mg/kg/ngày, có thể dùng tới 100 mg/ngày	1-2 lần/ngày
	Bisoprolol/HCTZ	Khởi đầu 2,5/6,25 mg/ngày Tối đa: 10/6,25 mg/ngày	1 lần/ngày
	Metoprolol	Khởi đầu 1-2 mg/kg/ngày Tối đa: 6 mg/kg/ngày, có thể dùng tới 200 mg/ngày	1 lần/ngày
	Propranolol	Khởi đầu 1-2 mg/kg/ngày Tối đa: 4 mg/kg/ngày, có thể dùng tới 640 mg/ngày	1-2 lần/ngày
Ức chế canxi	Amlodipine	6-17 tuổi: 2,5-5mg/ngày	1 lần/ngày
	Felodipine	Khởi đầu 2,5 mg/ngày Tối đa: 10 mg/ngày	1 lần/ngày

Nhóm	Thuốc	Liều	Khoảng liều
	Isradipine	Khởi đầu 0,15-0,2 g/kg/ngày Tối đa: 0,8 mg/kg/ngày, có thể dùng tới 20 mg/ngày	3-4 lần/ngày
	Nifedipine phóng thích chậm	Khởi đầu 0,25-0,5mg/kg/ngày Tối đa: 3 mg/kg/ngày, có thể dùng tới 120 mg/ngày	1-2 lần/ngày
Ức chế trung ương	Clonidine	Trẻ > 12 tuổi. Khởi đầu: 0,2mg/ngày Tối đa: 2,4 mg/ngày	2 lần/ngày
Lợi tiểu	HCTZ	Khởi đầu 1mg/kg/ngày Tối đa: 3 mg/kg/ngày, có thể dùng tới 50 mg/ngày	1 lần/ngày
	Chlorthalidone	Khởi đầu 0,3 mg/kg/ngày Tối đa: 2 mg/kg/ngày, có thể dùng tới 50 mg/ngày	1 lần/ngày
	Furosemide	Khởi đầu 0,5-2 mg/kg/lần Tối đa: 6 mg/kg/ngày	1-2 lần/ngày
	Spirolactone	Khởi đầu 1mg/kg/ngày Tối đa: 3,3 mg/kg/ngày, có thể dùng tới 100 mg/ngày	1-2 lần/ngày
	Triamterene	Khởi đầu 1-2 mg/kg/ngày Tối đa: 3-4 mg/kg/ngày, có thể dùng tới 300 mg/ngày	2 lần/ngày
	Amiloride	Khởi đầu: 0,4-0,625 mg/kg/ngày Tối đa: 20 mg/ngày	1 lần/ngày
Ức chế alpha ngoại vi	Doxazosin	Khởi đầu: 1mg/ngày Tối đa: 4 mg/ngày	1 lần/ngày
	Prazosin	Khởi đầu 0,05-0,1mg/kg/ngày Tối đa: 0,5 mg/kg/ngày	3 lần/ngày
	Terazosin	Khởi đầu 1 mg/ngày Tối đa: 20 mg/ngày	1 lần/ngày
Giãn mạch	Hydralazine	Khởi đầu 0,75 mg/kg/ngày Tối đa: 7,5 mg/kg/ngày, có thể dùng tới 200 mg/ngày	4 lần/ngày
	Minoxidil	Trẻ < 12 tuổi: Khởi đầu 0,2 mg/kg/ngày. Tối đa: 50 mg/ngày Trẻ ≥12 tuổi: Khởi đầu 5mg/ngày. Tối đa: 100 mg/ngày	1-3 lần/ngày

Phụ lục 8. Giá của các thuốc điều trị tăng huyết áp

Lợi tiểu		
Thuốc	Liều bắt đầu điều trị	Giá thành
Loại Thiazide		
Chlorthalidone	12,5-25 mg ngày 1 lần	*
Chlorothiazide	0,5-1g ngày 1-2 lần	**
Hydrochlorothiazide	12,5-25 mg ngày 1 lần	*
Indapamide	1,25 mg ngày 1 lần	*
Metolazone	2,5-5 mg ngày 1 lần	***
Lợi tiểu quai		
Bumetanide*	0,5-1 mg ngày 1 lần	*
Ethacrynic Acid*	50-100 mg ngày 1 lần	*****
Furosemide	40 mg ngày 2 lần	*
Torsemide	5 mg ngày 1 lần	**
Lợi tiểu giữ kali		
Amiloride	5 mg ngày 1 lần	***
Eplerenone	50 mg ngày 1 lần	*****
Spirolactone	50-100 mg ngày 1 lần	**
Triamterene	50-100 mg ngày 1 lần	****
Ức chế men chuyển		
Benazepril	10 mg ngày 1 lần	**
Captopril	25 mg ngày 2-3 lần	**
Enalapril	5 mg ngày 1 lần	*
Fosinopril	10 mg ngày 1 lần	***
Lisinopril	10 mg ngày 1 lần	*
Moexipril	7,5 mg ngày 1 lần	****
Perindopril	4 mg ngày 1 lần	**
Quinapril	10-20 mg ngày 1 lần	**
Ramipril	2,5 mg ngày 1 lần	****
Trandolapril	1-2 mg ngày 1 lần	**

Thuốc ức chế thụ thể angiotensin		
Candesartan	16 mg ngày 1 lần	*****
Eprosartan	600 mg ngày 1 lần	*****
Irbesartan	150 mg ngày 1 lần	*****
Losartan	50 mg ngày 1 lần	****
Olmesartan	20 mg ngày 1 lần	*****
Telmisartan	40 mg ngày 1 lần	*****
Valsartan	80-160 mg ngày 1 lần	*****
Chẹn beta giao cảm		
Không có hoạt tính giống giao cảm nội tại		
Atenolol	25-50 mg ngày 1 lần	*
Bêtaxolol	10 mg ngày 1 lần	***
Bisoprolol	2,5-5 mg ngày 1 lần	***
Metoprolol Succinate	25-100 mg ngày 1 lần	***
Metoprolol Tartrate	25-50 mg ngày 2 lần	*
Natridolol	40 mg ngày 1 lần	**
Nebivolol	5 mg ngày 1 lần	****
Propranolol	40 mg ngày 2 lần	*
Propranolol Extended-release	80 mg ngày 1 lần	***
Timolol	10 mg ngày 2 lần	**
Có hoạt tính giống giao cảm nội tại		
Acebutolol	400 mg ngày 1 lần	***
Penbutolol	20 mg ngày 1 lần	*****
Pindolol	5 mg ngày 2 lần	*
Kết hợp cùng chẹn alpha		
Carvedilol	6,25 mg ngày 2 lần	**
Carvedilol Extended-release	20 mg ngày 1 lần	*****
Labetalol	100 mg ngày 2 lần	**

Chọn kênh canxi		
Thuốc	Liều bắt đầu điều trị	Giá thành
Non-dihydropyridines		
Diltiazem ER (24 hour)	120 ngày 1 lần	**
Verapamil ER (24 hour)	180 ngày 1 lần	**
Dihydropyridines		
Amlodipine	5 mg ngày 1 lần	*
Felodipine	5 mg ngày 1 lần	***
Isradipine	2,5 mg ngày 2 lần	****
Isradipine ER	5 mg ngày 1 lần	****
Nicardipine	20 mg ngày 3 lần	**
Nicardipine Extended-release	30 mg ngày 2 lần	*****
Nifedipine	30 mg ngày 2 lần	****
Nifedipine ER	30 mg ngày 1 lần	****
Nisoldipine ER	17 mg ngày 1 lần	*****
Chọn alpha giao cảm		
Doxazosin	1 mg ngày 1 lần	*
Prazosin	1 mg ngày 1 lần	*
Terazosin	1 mg ngày 1 lần	*
Các thuốc hạ huyết áp khác		
Ức chế alpha giao cảm trung ương		
Clonidine	0,1 mg twice daily	**
Clonidine TTS	0,1 mg 1 tuần dán 1 tấm	*****
Guanabenz	4 mg ngày 2 lần	*****
Guanfacine	1 mg ngày 1 lần	*
Methyldopa	250 mg ngày 2 lần	**
Giãn mạch trực tiếp		
Hydralazine	10 mg ngày 4 lần	**
Minoxidil	5 mg ngày 1 lần	**
Ức chế Renin		
Aliskiren	150 mg ngày 1 lần ngày 1 lần ngày 1 lần	*****

Phụ lục 9. Giá của các thuốc hạ huyết áp kết hợp

Các thuốc kết hợp	
Thuốc	Giá thành
Ức chế men chuyển/Lợi tiểu	
Benazepril/Hydrochlorothiazide	**
Captopril/Hydrochlorothiazide	**
Enalapril/Hydrochlorothiazide	**
Fosinopril/Hydrochlorothiazide	***
Lisinopril/Hydrochlorothiazide	*
Moexipril/Hydrochlorothiazide	***
Quinapril/Hydrochlorothiazide	***
Ức chế thụ thể angiotensin/Lợi tiểu	
Candesartan/Hydrochlorothiazide	*****
Eprosartan/Hydrochlorothiazide	*****
Irbesartan/Hydrochlorothiazide	*****
Losartan/Hydrochlorothiazide	****
Olmesartan/Hydrochlorothiazide	*****
Telmisartan/Hydrochlorothiazide	*****
Valsartan/Hydrochlorothiazide	*****
Chẹn beta giao cảm/Lợi tiểu	
Atenolol/Chlorthalidone	*
Bisoprolol/Hydrochlorothiazide	**
Metoprolol tartrate/Hydrochlorothiazide	***
Propranolol/Hydrochlorothiazide IR	**
Propranolol/Hydrochlorothiazide ER	**
Thuốc lợi tiểu kết hợp	
Hydrochlorothiazide/Spirolactone	**
Triamterene/Hydrochlorothiazide	*
Hydrochlorothiazide/Amiloride	*

TĂNG HUYẾT ÁP TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG

Thuốc	Liều bắt đầu điều trị	Giá thành
Thuốc giãn mạch trực tiếp/Lợi tiểu		
Hydralazine/Hydrochlorothiazide	25/25 mg ngày 2 lần	**
Thuốc ức chế alpha trung ương/Lợi tiểu		
Methyldopa/Hydrochlorothiazide	250/15 mg ngày 2-3 lần	**
Chẹn kênh canxi/Ức chế men chuyển		
Amlodipine/Benazepril	2,5/10 mg ngày 1 lần	****
Felodipine/Enalapril	2.5/5 mg ngày 1 lần	****
Verapamil/Trandolapril	180/2 mg ngày 1 lần	*****
Chẹn kênh canxi/Ức chế thụ thể angiotensin		
Amlodipine/Telmistartan	5/40 mg ngày 1 lần	*****
Amlodipine/Olmesartan	5/20 mg ngày 1 lần	*****
Amlodipine/Valsartan	5/160 mg ngày 1 lần	*****
Chẹn kênh canxi/Ức chế thụ thể angiotensin/Lợi tiểu		
Amlopidine/Valsartan/ Hydrochlorothiazide	5/160/12,5 mg ngày 1 lần	*****
Amlopidine/Olmesartan/ Hydrochlorothiazide	5/20/12,5 mg ngày 1 lần	*****
Ức chế renin/Lợi tiểu		
Aliskiren/Hydrochlorothiazide	150/12,5 mg ngày 1 lần	*****
Ức chế renin/Ức chế thụ thể angiotensin		
Aliskiren/Valsartan	150/160 mg ngày 1 lần	*****

Chú thích:

* giá rẻ nhất

***** giá đắt nhất.

TĂNG HUYẾT ÁP TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG

Chịu trách nhiệm xuất bản
Tổng Giám đốc CHU HÙNG CƯỜNG

Biên tập viên, sửa bài
TRẦN PHƯƠNG ĐÔNG

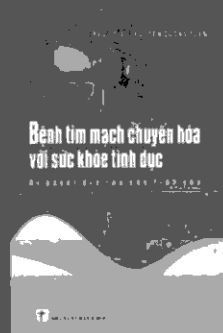
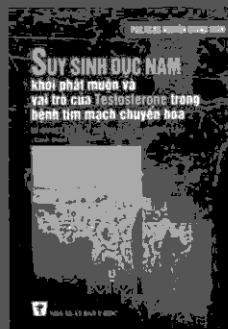
Chế bản
ĐẶNG KIM TUYẾN

Thiết kế bìa
NGUYỄN MAI HƯƠNG

In 1.000 cuốn khổ 16 × 24 cm tại Công ty Cổ phần in Ngọc Trâm.
Giấy xác nhận đăng ký KHXB số 12-2014/CXB/349-192/YH ngày
31/3/2014. In xong và nộp lưu chiểu quý II/2014.

MỘT SỐ SÁCH ĐÃ XUẤT BẢN _____

CỦA PGS.TS.BS. NGUYỄN QUANG TUẤN



ISBN: 978-604-66-0544-7



8 935068 400000 1

GIÁ: 220.000Đ