

CHUYÊN ĐỀ TĂNG HUYẾT ÁP

TS. Tạ Mạnh Cường
Viện Tim Mạch Việt Nam

Dịch tễ học

Tỷ lệ tử vong do bệnh lý tim mạch ở Mỹ chỉ chiếm hơn 50% tỷ lệ tử vong toàn bộ. Nguyên nhân cơ bản dẫn đến kết quả này là do điều trị tăng huyết áp có hiệu quả. Tần suất mắc bệnh tăng huyết áp tăng lên từ 20 năm trở lại đây không phải do số người mắc bệnh tăng mà do có sự thay đổi về những định nghĩa tăng huyết áp. Tuy nhiên, theo thống kê năm 1970 của Ủy ban Quản lý sức khỏe tiến hành trong những năm 60 thì 23 triệu người Mỹ có huyết áp tâm trương trên 104 mmHg. Những báo cáo trước đó của Chương trình theo dõi và phát hiện tăng huyết áp (Hypertension Detection and Follow - Up Program) đã cho thấy hơn 60 triệu người Mỹ có huyết áp tâm trương từ 89 mmHg trở lên. Nghiên cứu “SHEP” (Systolic Hypertension in the Elderly Program) gần đây nhất đã đưa ra con số còn cao hơn.

Điều này không nên quên rằng tăng huyết áp là một vấn đề lớn đối với y tế cộng đồng, đòi hỏi phải có sự can thiệp tích cực và thường xuyên: con số huyết áp càng cao, những nguy cơ quan trọng càng nhiều. Ví dụ như những người có huyết áp tâm trương trên 90 mmHg hoặc huyết áp tâm thu trên 140 mmHg có nguy cơ lớn hơn nhiều. Nên biết rằng nếu như tất cả những người đó đều phải điều trị bằng thuốc thì đó lại là một câu hỏi khác.

Chắc chắn là một số phương pháp điều trị không dùng thuốc được chỉ định đối với tất cả những trường hợp có con số huyết áp cao nhưng vẫn nằm trong giới hạn bình thường (huyết áp tâm trương từ 85 đến 89 mmHg hoặc huyết áp tâm thu giới hạn từ 140 đến 159 mmHg), đối với những người tăng huyết áp vừa phải và những người không cần thiết phải dùng thuốc điều trị (huyết áp tâm trương từ 90 -94 mmHg) và ngay cả đối với những người tăng huyết áp đang điều trị bằng thuốc. Những phương pháp điều trị như thế giúp tránh không phải dùng thuốc đối với một số bệnh nhân và góp phần tăng hiệu quả điều trị đối với những trường hợp khác, làm giảm số lượng cũng như liều lượng của các thuốc hạ áp được chỉ định.

Những nghiên cứu theo chiều dọc của Trung tâm Y tế Quốc gia Hoa Kỳ hay nghiên cứu Framingham và một số nghiên cứu khác cho thấy huyết áp càng cao thì tỷ lệ tử vong và đột tử do nguyên nhân tim mạch càng lớn. Các nghiên cứu

này đồng thời cũng chứng minh rằng tỷ lệ mắc bệnh và biến chứng của tăng huyết áp tăng theo tuổi, cả nam và nữ, không khác nhau về màu da. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc bệnh và các tai biến tim mạch chủ yếu cao hơn ở những người da đen ở mọi lứa tuổi. Có sự tương quan thuận giữa số đo huyết áp và số lượng các biến cố tim mạch và số lượng tử vong do suy tim ứ huyết, phình tách động mạch chủ, tai biến mạch não, tăng huyết áp tiến triển hoặc ác tính, đột tử, đau thắt ngực và nhồi máu cơ tim.

Từ 10 năm trở lại đây, tỷ lệ tử vong do tai biến mạch não đã giảm đi 50%. Tỷ lệ tử vong nói chung do nguyên nhân tim mạch (đặc biệt do tai biến mạch não và bệnh mạch vành) tiếp tục giảm xuống một cách đều đặn đến mức mà các nguyên nhân tử vong do bệnh lý tim mạch chỉ còn chiếm hơn 50% các trường hợp. Dĩ nhiên, không phải do một nguyên nhân duy nhất nào có thể dẫn đến kết quả này, nhưng điều trị có hiệu quả tăng huyết áp chắc chắn giữ vai trò đặc biệt quan trọng.

Các thuật ngữ bệnh tim thiếu máu và bệnh mạch vành, hoặc một số thuật ngữ khác được sử dụng để chỉ hậu quả đối với buồng tim của tăng huyết áp thông thường được dùng một cách lẫn lộn, không có sự phân biệt rạch ròi. Điều này dẫn đến những kết luận có thể hơi sớm trong việc đánh giá hiệu quả của điều trị tăng huyết áp.

Tử vong do bệnh mạch vành thường liên quan đến những tổn thương tắc nghẽn động mạch do vữa xơ lớp áo ngoài của động mạch, trong khi đó, tử vong do tăng huyết áp thường liên quan đến tổn thương các mạch nhỏ hoặc bệnh cơ tim do tăng huyết áp. Từ những nhận xét này, người ta đi đến gợi ý rằng tử vong trong bệnh tim do tăng huyết áp có thể liên quan đến việc sử dụng một số loại thuốc hạ áp hoặc làm giảm quá mức, không hợp lý con số huyết áp tâm trương. Những giả thuyết này vẫn chưa được khẳng định bằng những công trình nghiên cứu đặc biệt, nhằm chỉ ra cơ chế chính xác của tử vong trong tăng huyết áp.

Từ hơn 20 năm nay kể từ khi những kết quả ban đầu của "Veterans Administration Cooperative Study Group" đã chỉ ra sự khả thi và tính hiệu quả của điều trị tăng huyết áp. Một loạt các nghiên cứu đa trung tâm này trước hết gồm những bệnh nhân có huyết áp tâm trương trên 130 mmHg, tiếp đến là những bệnh nhân có huyết áp tâm trương từ 115 - 129 mmHg, và sau cùng là những bệnh nhân có huyết áp tâm trương từ 90 - 114 mmHg.

Kết quả của nghiên cứu khiến Chương trình giáo dục Quốc gia về bệnh tăng huyết áp (National High Blood Pressure Education Program) đã nhấn mạnh tầm quan trọng của điều trị đối với những trường hợp tăng huyết áp nhẹ (huyết áp tâm trương từ 90 - 114 mmHg). Điều này không muốn nói rằng tất cả những trường hợp có huyết áp tâm trương trên hoặc bằng 90 mmHg đều phải điều trị nhưng nếu huyết áp tâm trương trên 89 mmHg trong 3 lần đo khác nhau thì nên được điều trị. Sự thận trọng trong công tác điều trị thường được bắt đầu bằng những phương pháp không dùng thuốc (giảm cân nặng, giảm muối trong chế độ ăn, hạn chế uống rượu, ngừng hút thuốc lá) và nếu như những biện pháp này không giúp cho số đo huyết áp hạ dưới 90 mmHg thì nên phối hợp với phương pháp điều trị bằng thuốc.

Các nhà chức trách nêu lên vấn đề về giá cả và những tác dụng phụ của thuốc điều trị. Người ta đề nghị rằng, những bệnh nhân tăng huyết áp nhẹ, các cơ quan đích không bị ảnh hưởng nên được theo dõi cho đến khi nào huyết áp tâm trương vượt quá 94 mmHg thì hãy dùng thuốc điều trị. Dù sao, mọi người đều thống nhất, nếu có những dấu hiệu chứng tỏ cơ quan đích bị ảnh hưởng, nhất là đối với những người đàn ông da đen, tiền sử gia đình có người bị chết sớm thì điều trị bằng thuốc là một chỉ định hợp lý (ngay cả khi huyết áp tâm trương từ 90 - 94 mmHg).

Báo cáo lần thứ V của Ủy ban liên Quốc gia về phát hiện, đánh giá và điều trị tăng huyết áp (định nghĩa tăng huyết áp khi huyết áp tâm trương lớn hơn hoặc bằng 90 mmHg và huyết áp tâm thu lớn hơn hoặc bằng 160 mmHg) cũng tiếp tục khuyến cáo thái độ xử trí này.

Sinh lý bệnh của tăng huyết áp

Hơn 95% bệnh nhân tăng huyết áp không xác định được nguyên nhân (tăng huyết áp nguyên phát hay bệnh tăng huyết áp). Có nhiều cơ chế được đề cập và sự kết hợp của những yếu tố tăng huyết áp và hạ huyết áp không giống nhau giữa các bệnh nhân. Theo cách thức chung là cơ địa có tính di truyền có thể kết hợp với những bất thường về chuyển hoá như nhạy cảm với muối ăn, không dung nạp hydrat cac bon, giảm nhạy cảm với Insulin, tăng axit uric máu và bệnh Goutte, béo phì và tăng lipide máu.

Khả năng 5% bệnh nhân tăng huyết áp tìm thấy có nguyên nhân (bảng I). Khám lâm sàng tỷ mỉ có thể phát hiện và hướng tới những nguyên nhân này.

Những nguyên lý về huyết động

Đặc điểm huyết động chủ yếu của tăng huyết áp là tăng sức cản ngoại biên, phân bố trên toàn bộ hệ thống tuần hoàn động mạch nhưng không đồng nhất. Tăng trương lực cơ trơn tĩnh

mạch cho phép phân bố lại thể tích máu tuần hoàn từ ngoại vi về trung ương (tim - phổi).

Giai đoạn sớm của bệnh tăng huyết áp được đặc trưng bởi tăng lượng máu trở về theo đường tĩnh mạch và tăng cung lượng tim, nhưng về sau, cung lượng tim sẽ trở lại bình thường. Cung lượng máu tại các vùng hay các nội tạng bình thường khi huyết áp mới tăng. Cung lượng tim trở về bình thường thể hiện khối lượng máu tuần hoàn giảm cùng với sức cản trước và sau mao mạch tăng lên đồng thời.

Tăng huyết áp càng nặng thì sẽ dẫn tới hai đáp ứng thích nghi của hệ thống tim mạch: thứ nhất, tim và các mạch máu biến đổi cấu trúc trước những gia tăng về áp lực lên thành tim, thành mạch; lúc này, khối lượng cơ thất trái và bề dày thành động mạch tăng; thứ hai, thể tích máu lưu hành (huyết tương) giảm trong phần lớn những trường hợp tăng huyết áp không phụ thuộc vào thể tích máu tăng theo huyết áp và co mạch. Hơn nữa, hoạt tính của Renine huyết tương tăng tỷ lệ nghịch với sự giảm đi của thể tích máu.

Suy tim xuất hiện khi tim và hệ mạch không thể thích ứng bằng những thay đổi về mặt cấu trúc và chức năng. Những cơ chế hóc môn thứ phát (hệ thống Rénine - Angiotensine - Aldostérone, Vasopressine, Catécholamines và có thể một số peptides điều biến khác) cũng đóng những vai trò nhất định. Kết quả là tăng thể tích máu lưu hành, rối loạn chức năng bài tiết của thận và co mạch gia tăng.

Phì đại thất trái

Phì đại thất trái là một yếu tố nguy cơ quan trọng đối với tỷ lệ đột tử và tỷ lệ tử vong sớm do nguyên nhân tim mạch, không phụ thuộc vào con số huyết áp. Tất cả các thuốc điều trị tăng huyết áp đều có thể làm giảm phì đại thất trái với điều kiện là thời gian dùng thuốc phải đủ dài. Tuy nhiên, các thuốc ức chế thần kinh trung ương, chẹn bê ta giao cảm, ức chế men chuyển dạng và chẹn dòng Can xi có thể làm thoái triển phì đại thất trái có thể chỉ sau vài tuần điều trị.

Tác động nhanh chóng này (không phải luôn luôn bằng thực nghiệm kết hợp với một hiệu quả huyết động có ý nghĩa) gợi ý một cơ chế không có bản chất huyết động có thể là nguyên nhân làm thoái triển phì đại thất trái. Một số cơ chế khác có thể tham gia vào hiện tượng này như giảm kích thích của Adrénergique đối với tế bào cơ tim hay gây ức chế proto-oncogènes tại chỗ mà hoạt chất này kích thích sự tổng hợp protéine từ ADN, ức chế hệ thống Rénine angiotensine tại chỗ của tế bào cơ tim, giảm nồng độ ion can xi nội bào được xem như kích thích sự tổng hợp protéine. Tuy nhiên, hiện nay, người ta không dám chắc rằng bằng cách làm giảm phì đại thất trái thì liệu

có làm giảm đi được các nguy cơ phối hợp hay không.

Đường cong “J”

Gần đây, người ta cho rằng, điều trị làm giảm huyết áp tâm trương quá mức có thể là nguyên nhân gây tử vong sớm cho những bệnh nhân tăng huyết áp tâm trương nhẹ, những bệnh nhân bị bệnh cơ tim thiếu máu hay bệnh cơ tim không do thiếu máu. Cho rằng quan điểm hạ huyết áp tâm trương phải thận trọng được quan tâm, sự tồn tại của đường cong J vẫn là một ý kiến gây tranh cãi. Trên thực tế, các kết quả nghiên cứu SHEP, SOLVD (Study Of Left Ventricular Dysfunction) và SAVE (Survival After Ventricular Enlargement) đã xem xét lại nguyên nhân của hiện tượng này. Trong các nghiên cứu lớn đa trung tâm này, với những bệnh nhân nhiều tuổi hơn, mắc bệnh tim thiếu máu nhiều hơn, huyết áp tâm trương đã được bình thường hoá mà người ta hình như không thấy hiện tượng đường cong J. Giảm huyết áp tâm trương đi cùng với số người bị nhồi máu cơ tim giảm và tỷ lệ tử vong toàn bộ cũng được hạ thấp.

Bệnh mạch thận

Có hai dạng bệnh lý mạch thận có thể là nguyên nhân gây tăng huyết áp: tổ thương do vữa xơ và không do vữa xơ (hay xơ hoá - fibreuses).

Những bệnh nhân bị vữa xơ mạch thận thường nhiều tuổi hơn, nếu họ dưới 45 tuổi thì thường là nam giới. Điểm quan trọng cần được nhấn mạnh ở đây là vữa xơ mạch thận có thể xuất hiện ở những người đã bị tăng huyết áp lâu ngày. Mặt khác, có thể có những trường hợp mạch thận bị xơ vữa nhưng huyết áp không cao.

Có nhiều dạng tổn thương xơ mạch thận. Phần nhiều trong số đó là xơ loạn sản lớp áo giữa. Dạng này gặp chủ yếu ở nữ giới và thường bị cả hai bên. Những tổn thương xơ hoá này tiến triển từ từ một cách chậm chạp và mức độ tăng huyết áp có khi ít nghiêm trọng hơn so với những bệnh nhân xơ loạn sản lớp áo trong, quanh lớp áo giữa hay loạn sản xơ cơ. Ở những bệnh nhân xơ loạn sản lớp áo giữa, sợi xơ không làm đứt lớp màng gối hạn bên ngoài nhưng nó làm tổ thương lớp màng trong tạo nên các vết sáng đặc trưng.

Ở những trường hợp xơ loạn sản lớp áo trong, tổn thương thường được giới hạn khu trú. Đối với những trường hợp xơ loạn sản quanh lớp áo giữa, tổn thương thường khu trú ở lớp dưới ngoại mạc. Với những trường hợp loạn sản xơ cơ thì lớp áo giữa, thậm chí lớp dưới ngoại mạc đều bị xâm nhiễm xơ và cơ. Vì vậy, ba dạng tổn thương xơ hoá này làm cho mạch thận hẹp lại hơn và huyết áp tăng nhiều hơn. Chẩn đoán chính xác những tổn thương này cần phải chụp động mạch

chọn lọc, với những phim chụp chuyên biệt để nghiên cứu cả tổn thương nhánh và lỗ đổ vào của động mạch. Tăng huyết áp ở những bệnh nhân này do tăng hoạt tính của hệ thống Rénine - Angiotensine và do tạo thành Angiotensine II (xem dưới). Nếu không được điều trị, có thể xảy ra biến chứng tắc động mạch thận tại chỗ hẹp này gây hoại tử thận.

Người ta nghi ngờ hẹp động mạch thận trước những hoàn cảnh:

- Xuất hiện đột ngột cơn tăng huyết áp hay tăng huyết áp nặng lên không giải thích được nguyên nhân tại sao ở tất cả các bệnh nhân (nhất là ở đối tượng trẻ tuổi hoặc ở bệnh nhân có tuổi);
- Tăng huyết áp xuất hiện ở người trước đó huyết áp bình thường, không có tiền sử gia đình về tăng huyết áp;
- Tăng huyết áp kèm với tiếng thổi nghe được trên đường đi của động mạch thận (nhất là tiếng thổi tâm trương) và
- Tăng huyết áp tiến triển, kháng lại các thuốc điều trị.

Điều trị bằng thuốc hay phẫu thuật, tùy thuộc vào tình trạng của bệnh nhân, sự cần thiết bảo tồn chức năng thận và không chế huyết áp. Những thành công trong việc nong động mạch thận đã làm gia tăng số lượng bệnh nhân được chỉ định chụp động mạch thận nhưng cần phải thận trọng trong việc lựa chọn bệnh nhân điều trị bằng phương pháp này.

Suy thận giai đoạn cuối

Thận là một trong những cơ quan đích quan trọng của bệnh tăng huyết áp do nguyên nhân mạch máu. Ngược với hệ thống tim mạch và não bộ, người ta đã không chỉ ra được rằng điều trị tăng huyết áp phòng ngừa được những thay đổi của chức năng thận. Vì vậy, mặc dù điều trị tăng huyết áp cho phép làm giảm được tỷ lệ đột tử và tử vong do các biến cố tim mạch, do tai biến mạch não, do suy tim, phình tách động mạch chủ, bệnh não do tăng huyết áp, tăng huyết áp tiến triển và tăng huyết áp ác tính nhưng tỷ lệ bệnh nhân bị suy thận giai đoạn cuối vẫn không thuyên giảm. Ngược lại, số lượng bệnh nhân tăng huyết áp cần được lọc ngoài thận và thận nhân tạo chu kỳ tiếp tục tăng lên. Điều này đặc biệt dễ nhận thấy ở những bệnh nhân tăng huyết áp da đen.

Gần đây, người ta đã gợi ý rằng suy thận giai đoạn cuối thường gặp nhiều hơn ở những bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát hay trong bệnh tiểu đường do những thay đổi về huyết động trong thận làm tăng áp lực cầu thận độ lọc cầu thận gây xơ cầu thận. Nhiều nghiên cứu đã và đang tiến hành, trên lâm sàng cũng như thực nghiệm, nhận thấy khả năng của một số loại thuốc hạ áp (ức chế men chuyển và chẹn dòng can xi) có

thể điều chỉnh những thay đổi huyết động này bên trong thận. Như sẽ trình bày ở phần giới thiệu về những thuốc này, chúng làm giảm sức cản của các tiểu động mạch đến cầu thận và áp lực cầu thận, trong khi đó các thuốc chống tăng huyết áp khác (như lợi tiểu, thuốc giãn mạch tác động vào tế bào cơ).

Khám lâm sàng

Phần lớn bệnh nhân tăng huyết áp không có biểu hiện lâm sàng gì đặc biệt, ngoại trừ số đo huyết áp cao. Mặt khác, cho dù người thầy thuốc đo huyết áp cho tất cả những người đến khám bệnh nhưng vẫn có khá nhiều trường hợp tăng huyết áp bị bỏ qua. Ta biết rằng, triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất của tăng huyết áp là mệt mỏi, đau đầu, chóng mặt nhưng các triệu chứng này lại có thể thấy ở hầu hết các bệnh nhân. Những dấu hiệu kinh điển thể hiện tác động sớm của tăng huyết áp đối với cơ quan đích là giảm khả năng gắng sức và nhanh mệt mỏi, hay hồi hộp đánh trống ngực, nhịp tim nhanh hoặc không đều, tiểu tiện ban đêm nhiều lần. Dấu hiệu chèn ngực có thể có nguyên nhân tại tim, thể hiện mức tiêu thụ oxy của cơ tim tăng trong trường hợp huyết áp tâm thu cao, đặc biệt khi thất trái bị phì đại và động mạch vành chi phối vùng thượng tâm mạc (bị vữa xơ) hoặc hệ mao mạch bị tổn thương do huyết áp cao.

Soi đáy mắt là một biện pháp hữu hiệu nhằm đánh giá mức độ co mạch và mức ảnh hưởng của huyết áp đối với các tiểu động mạch. Giai đoạn sớm nhất của tổn thương mạch do huyết áp cao (giai đoạn I) là các động mạch ngoài ngoằn, co thắt nhẹ. Vữa xơ động mạch thể hiện bằng dấu hiệu động mạch và tĩnh mạch bất chéo, tương ứng với giai đoạn II. Giai đoạn III xuất hiện các dấu hiệu xuất tiết và xuất huyết võng mạc. Giai đoạn IV, có hiện tượng phù mao mạch, hay gặp trong trường hợp tăng huyết áp ác tính.

Khi khám bệnh nhân tăng huyết áp, người thầy thuốc nên so sánh mạch quay và mạch đùi để phát hiện những trường hợp hẹp eo động mạch chủ (nhất là ở những người trẻ). Nghe xem có tiếng thổi ở động mạch cảnh hay không có thể phát hiện được những trường hợp đe dọa tai biến mạch não, hay tai biến thiếu máu não thoáng qua, từ đó có thể dự phòng cho người bệnh, nhất là khi họ đã có triệu chứng. Soi đáy mắt có thể thấy cục tắc có bản chất là cholestérol ở các tiểu động mạch võng mạc.

Phát hiện tiếng thổi ở vùng bụng (nhất là tiếng thổi tâm trương) hay ở vùng lưng là dấu hiệu quan trọng gợi ý cho tăng huyết áp do nguyên nhân mạch thận. Đối với những người có tuổi, ta có thể nghe được tiếng thổi tâm thu ở bụng, nhưng đa số các trường hợp động mạch thận lại bình thường.

Thậm chí trước khi có những thay đổi về cấu trúc tim, đánh trống ngực vùng trước tim có thể thể hiện tình trạng tim tăng động (hyperkinésie) và nhịp nhanh thể hiện những thay đổi sớm về huyết động). Khi tim thích nghi bằng cách phì đại khối cơ thì tăng trọng lượng khối cơ thất trái không phải luôn luôn rõ ràng. Nó có thể thể hiện dưới một dạng khá thường gặp là giãn buồng thất. Tiếng tim thứ 4 thể hiện compliance của thất giảm trước khi đi đến phì đại. Đối với bệnh nhân tăng huyết áp, rối loạn chức năng tâm trương xảy ra sớm hơn rối loạn chức năng tâm thu và trong một số trường hợp, bệnh nhân suy tim với chức năng tâm thu còn khá tốt. Khi nghe thấy tiếng ngựa phi thì có nghĩa, chức năng tâm thu đã bị ảnh hưởng.

Phần lớn các trường hợp suy tim do suy chức năng tâm trương (chức năng tâm thu vẫn trong giới hạn bình thường). Đối với những trường hợp lâm sàng tương tự nhưng xảy ra ở người có tuổi không tăng huyết áp thì có thể suy tim liên quan đến quá trình già hoá của tim.

Cận lâm sàng

Lý tưởng là các xét nghiệm cận lâm sàng được làm khi bệnh nhân không dùng thuốc trước đó 2 tuần. Vì chế độ ăn hạn chế muối (dưới 75 - 100 mEq/ngày) có thể đủ để kích thích tiết corticoides thượng thận làm cho ta có thể nghĩ đến khả năng cường Aldostérol tiên phát. Nếu chế độ ăn trên 100 mEq/ngày (2,3g) thì sẽ tránh được điều này. Điều trị bằng lợi tiểu và thuốc nhuận tràng hay bệnh nhân nôn mửa hoặc ỉa chảy kéo dài có thể gây cường Aldostérol thứ phát và hạ kali máu.

Huyết đồ

Thiểu máu gợi ý bệnh nhân có thể bị tổn thương thận hay mắc bệnh huyết sắc tố. Ngược lại, tăng huyết sắc tố và hématocrite là hậu quả của tăng huyết áp và tăng sức cản ngoại biên gây đa hồng cầu (hội chứng Gaisbock) do giảm thể tích máu lưu hành. Những bệnh nhân bị giảm bạch cầu đa nhân trung tính thì không được điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển, nhất là khi họ đang được điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch.

Sinh hoá máu

Tăng huyết áp và đái tháo đường thường kết hợp với nhau. Thực tế lâm sàng cho thấy đường máu sau khi ăn hay đường máu khi đói của bệnh nhân có thể không bình thường. Nhiều công trình nghiên cứu cho thấy có sự giảm tính nhạy cảm đối với insuline ở bệnh nhân tăng huyết áp giống như ở bệnh nhân béo phì, đái tháo

đường hay rối loạn chuyển hoá lipide máu. Nhận định có tính chất sinh bệnh học này tỏ ra có tính thuyết phục cao nhưng hiện nay người ta chưa định lượng được insulin hay lựa chọn được phương pháp điều trị tăng huyết áp chuyên biệt trong những trường hợp này.

Chức năng thận

Thận là cơ quan đích chủ yếu của tăng huyết áp và suy thận là biến chứng quan trọng. Chính vì thế, đối với mọi bệnh nhân đều cần theo dõi urê và créatinine máu. Hơn nữa, định lượng créatinine máu và créatinine niệu giúp người thầy thuốc tính được độ thanh thải créatinine (mức lọc cầu thận). Xét nghiệm này đặc biệt cần thiết đối với bệnh nhân suy thận.

Định lượng axit uric máu cho phép đánh giá nguy cơ tăng axit uric máu nặng hay nguy cơ của bệnh Goutte trong trường hợp điều trị bằng thuốc lợi tiểu. Ở bệnh nhân tăng huyết áp không có biến chứng và không được điều trị, nồng độ axit uric máu càng cao thì dòng máu qua thận càng giảm và sức cản mạch thận càng cao. Tăng axit uric máu thể hiện những thay đổi sớm về huyết động của thận, theo sau những dấu hiệu đầu tiên về phì đại thất trái trên siêu âm tim. Nó chứng tỏ rằng những biến đổi của mạch thận ở bệnh nhân tăng huyết áp thường song hành với những biến đổi về cấu trúc tim.

Điện giải đồ và lipides máu

Điện giải đồ máu, nhất là định lượng kali máu giúp loại trừ các trường hợp tăng huyết áp do tăng bài tiết hormone môn stéroïdes hoặc do tác dụng phụ của các thuốc lợi tiểu. Định lượng canxi cho phép loại trừ các trường hợp tăng canxi máu do cường tuyến cận giáp hay thừa vitamine D, nguyên nhân gây tăng huyết áp.

Tất cả bệnh nhân đều phải được thăm dò chuyển hoá lipides máu. Định lượng cholestérol, triglycérides máu và HDL, LDL cholestérol giúp phát hiện các trường hợp rối loạn chuyển hoá lipides và loại trừ các yếu tố nguy cơ khác đối với hệ tim mạch.

Đối với những bệnh nhân bị rối loạn chuyển hoá lipides máu trước khi điều trị (nhất là những người có tiền sử gia đình bị rối loạn này) thì người ta khuyến cáo không nên sử dụng các thuốc điều trị tăng huyết áp có khả năng làm nặng thêm nhưng rối loạn này.

Phân tích nước tiểu

Xét nghiệm nước tiểu cho biết bệnh nhân có bị đái tháo đường với đường niệu dương tính hay không. Nước tiểu kiểm tính gợi ý

tình trạng cường Aldostérol tiên phát và nếu có cận bất thường thì chứng tỏ nhu mô thận bị tổn thương. Phân tích nước tiểu 24 giờ giúp đánh giá hàm lượng muối trong chế độ ăn (rất quan trọng đối với bệnh nhân bị suy tim). Nếu natri niệu trên 100 mEq/24 giờ (phản ánh mức muối đưa vào là chấp nhận được nếu như không có yếu tố tiết chế nào có thể giải thích sự kích thích Aldostérol) và nếu kali niệu dưới 40 mEq/24 giờ, kali máu hạ (dưới 3,5 mEq/l) thì không thể do cường tiết cortisol thượng thận. Ngược lại, nếu kali niệu 24 giờ tăng (trên 50 mEq/l) trong khi đó, lượng muối đưa vào là bình thường và không có lý do nào giải thích cho kali máu thấp (dưới 3,5 mEq/l) thì đó được coi là tình trạng cường Aldostérol tiên phát hoặc thứ phát.

Thận bình thường không bài tiết hơn 200 - 300 mg protéine/24 giờ. Nếu lượng protéine vượt quá con số này thì phải nghĩ đến bệnh lý tại nhu mô thận. Ngay như bệnh thận do xơ mạch thận hoá thì lượng protéine cũng không vượt quá 400 mg/24 giờ. Cho dù tăng huyết áp nặng có thể làm cho protéine xuất hiện nhiều trong nước tiểu nhưng protéine niệu phải giảm đi khi số đo huyết áp được kiểm soát. Nếu protéine niệu trên 2 hoặc 3 gam/24 giờ thì cần phải tìm hiểu các nguyên nhân khác gây ra hội chứng thận hư này.

Phim Xquang ngực

Phim Xquang ngực rất có ích đối với tất cả bệnh nhân tăng huyết áp. Nó cho phép đo được kích cỡ tim và phát hiện biến chứng của tăng huyết áp như tăng gánh thất hay phù phổi, động mạch chủ giãn, xương sườn bị gặm mòn hoặc các tổn thương khác của lồng ngực.

Điện tâm đồ

Điện tâm đồ (ĐTĐ) đặc biệt quan trọng trong việc đánh giá ảnh hưởng của huyết áp cao đối với tim. Phì đại nhĩ trái là dấu hiệu ĐTĐ đầu tiên phản ánh diễn biến tiếp theo là phì đại thất trái và có thể kèm theo các rối loạn nhịp nhĩ. Mặc dù có nhiều tiêu chuẩn ĐTĐ chẩn đoán phì đại thất trái nhưng mỗi tiêu chuẩn đều có những trường hợp dương tính và âm tính giả. Tiêu chuẩn McPhi (tổng của sóng R cao nhất và sóng S sâu nhất ở bất cứ chuyển đạo trước tim nào có điện thế trên 4,5 mV) có tỷ lệ dương tính giả thấp nhất (1,5%). Các tiêu chuẩn này đã được đối chiếu với siêu âm tim và mang lại một công cụ khá nhạy bén để phát hiện một cách tương đối sớm những biến đổi chức năng tim do huyết áp cao gây ra. Xuất hiện những rối loạn tái cực (liên quan đến sức căng thành thất) là bằng chứng chứng tỏ thất trái bị phì đại nặng, từ đó hình thành nên một yếu tố nguy cơ độc lập đối với tỷ lệ tử vong của người bệnh.

Siêu âm tim

Đây là một xét nghiệm tổng quát có độ nhạy cao nhất trong việc phát hiện những thay đổi về cấu trúc và chức năng do huyết áp cao gây ra. Siêu âm tim nhạy hơn nhiều ĐTĐ trong chẩn đoán phì đại thất trái. Nó đặc biệt hay được chỉ định khi tổn thương tim và tăng huyết áp không liên hệ với nhau một cách rõ ràng hoặc trong trường hợp người thầy thuốc muốn nghiên cứu những biến đổi về cấu trúc và chức năng tim dưới tác dụng của điều trị hoặc tìm kiếm những bệnh lý khác có thể có trên người bệnh. Gần đây người ta cho biết tăng trọng lượng khối cơ thất trái do tăng huyết áp liên quan đến sự gia tăng tần suất các biến cố tim mạch.

Đo huyết áp tự động 24 giờ

Đo huyết áp tự động 24 giờ có ích trong những trường hợp :

- Xác định sự liên quan giữa khám lâm sàng, tổn thương cơ quan đích và huyết áp động mạch trong 24 giờ,
- Cung cấp thông tin về tăng huyết áp cơn (huyết áp dao động gợi ý bệnh pheocromocytome hoặc giải thích cho những cơn đau ngực về đêm),
- So sánh số huyết áp đo ở nhà hoặc khi làm việc với số đo huyết áp trong thực tế lâm sàng,
- Đảm bảo sự kiểm soát thực sự trong 24 giờ đối với huyết áp động mạch

Các xét nghiệm chuyên biệt

Có nhiều xét nghiệm chuyên biệt cho phép đánh giá bệnh nhân tăng huyết áp. Nguyên tắc chung là không chỉ định một cách đồng loạt và ưu tiên giành cho những trường hợp nghi ngờ tăng huyết áp có nguyên nhân.

Điều trị tăng huyết áp

Ngay khi các nhà nghiên cứu chứng minh được rằng điều trị tăng huyết áp làm giảm tỷ lệ đột tử và tỷ lệ tử vong do nguyên nhân tim mạch, một chiến dịch điều trị đơn giản nhưng hiệu quả đã được áp dụng từ những năm đầu của thập kỷ 70. Bước chuyển biến này đã bắt nhịp nhanh với các chương trình chăm sóc sức khỏe cộng đồng.

Vì các thuốc hạ áp loại ức chế thụ thể adrenergique và giãn mạch trực tiếp làm tăng thể tích tuần hoàn nên thuốc lợi tiểu được khuyến cáo sử dụng như một loại thuốc đầu tiên để tránh hiện tượng ‘giả quen thuốc’ này. Hơn nữa, sử dụng thuốc lợi tiểu giúp có thể giảm liều các thuốc hạ áp khác và trong nhiều trường hợp một liều nhỏ thuốc lợi tiểu đã phải chỉ định để bình ổn huyết

áp. Các thuốc chống tăng huyết áp mới được sử dụng gần đây (ức chế bê ta giao cảm, chẹn dòng can xi, ức chế men chuyển) không làm tăng thể tích tuần hoàn nhưng có thể hiệu quả điều trị của chúng đạt được cao hơn nếu thêm vào trị liệu một thuốc lợi tiểu.

Trong báo cáo thứ V của ủy ban liên quốc gia (JNC-V) , các thuốc ức chế an pha giao cảm sau si nấp thần kinh và các thuốc ức chế cả an pha và bê ta giao cảm được xem là một trong những thuốc đầu tay khi chỉ định. Tác dụng hạ áp và vai trò của thuốc trong điều trị đã được phản hồi.

Các biện pháp điều trị không dùng thuốc

Trong số nhiều biện pháp điều trị không dùng thuốc được đưa ra, JNC chỉ khuyến cáo sử dụng 4 biện pháp. Đầu tiên đó là giảm cân nặng cho dù số bệnh nhân không thực hiện được là khá cao. Chế độ ăn giảm muối (dưới 100 mEq/ngày - cũng được nói đến nhiều). Biện pháp này nếu thực hiện tốt thì cũng chỉ đạt hiệu quả ở một tỷ lệ nhất định bệnh nhân mà thôi (cao nhất là 50%). Hạn chế rượu (dưới 30 g ethanol/ngày) có ích đối với những bệnh nhân uống nhiều rượu. Bỏ thuốc lá không những giảm nguy cơ tim mạch toàn bộ mà nó còn giảm được tác dụng phụ do thuốc hạ áp gây ra (ví dụ các thuốc chẹn bê ta giao cảm). Tập luyện thể dục (với những hình thức đẳng lực - isotonique) có thể cải thiện được số đo huyết áp nhưng hình như kết quả có được là do sự giảm cân nặng khi luyện tập mang lại. Cho dù những biện pháp này không thể kiểm soát được hoàn toàn con số huyết áp nhưng nó đã làm tăng cường hiệu quả của các thuốc hạ áp khi sử dụng và như vậy, có thể giảm được số lượng cũng như liều lượng thuốc hạ áp cần dùng.

Các nhóm thuốc hạ áp

Ngày nay có nhiều thuốc hạ áp được sử dụng để điều trị THA. Đó là các thuốc lợi tiểu, chẹn bê ta giao cảm, chẹn an pha giao cảm, chẹn cả an pha và bê ta giao cảm, ức chế men chuyển dạng angiotensine, chẹn dòng can xi. Thuốc hạ áp thông qua cơ chế thần kinh trung ương và thuốc giãn mạch trực tiếp không hay được sử dụng riêng rẽ trong điều trị vì lý do dễ phát sinh hiện tượng giả quen thuốc (pseudo-accountumance) như đã trình bày trong các phần trước. Các thuốc ức chế thụ thể của angiotensine II, ức chế renine, đối kháng kênh kali, ức chế serotoninine, vasopressine, đối kháng thụ thể dopamine đang được nghiên cứu và phát triển. Tuy nhiên, JNC chỉ khuyến cáo sử dụng nhưng loại thuốc hạ áp được trình bày sau đây :

Thuốc lợi tiểu – Như đã trình bày trên đây, trước đây lợi tiểu như là một thuốc hạ áp được sử dụng đầu tiên cho người bệnh nhưng nay, quan điểm này đã được xem xét lại do nhiều loại thuốc hạ áp mới được đưa vào sử dụng trong thời gian gần đây và những thuốc này cũng được chỉ định như một thuốc hạ áp đầu tiên cho người bệnh. Do vậy, liều lượng thuốc lợi tiểu đã giảm xuống, từ 100 mg hydrochlothiazide xuống còn 12,5, 25 hoặc 50 mg/ngày (hoặc liều tương đương đối với các thuốc lợi tiểu khác). Với liều thấp như vậy, tác dụng phụ về chuyển hoá của thuốc như hạ kali máu, tăng đường huyết, tăng lipides máu, giảm tuổi máu thận, tăng créatinine, tăng axít uric máu ít xảy ra hơn.

Liên quan đến tác dụng phụ hạ kali máu của thuốc lợi tiểu, một điều quan trọng cần nhấn mạnh là chế độ ăn nhiều muối sẽ làm nặng thêm tình trạng hạ kali máu do thuốc lợi tiểu gây ra. Lượng muối dư thừa trong chế độ ăn sẽ được lọc tại thận và chống lại sự trao đổi kali ở ống lượn xa. Cường aldostérone do dùng lợi tiểu tạo điều kiện thuận lợi cho kali bài tiết theo đường niệu. Ngược lại, hạn chế muối giúp tăng cường tác dụng hạ áp của thuốc lợi tiểu và phòng ngừa tai biến hạ kali máu.

Một vấn đề nữa liên quan đến thuốc lợi tiểu là thuốc có khả năng gây biến chứng loạn nhịp (thậm chí đột tử) do mất kali và magiê. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng những bệnh nhân điều trị bằng thuốc lợi tiểu có nhiều ngoại tâm thu trong 24 giờ hơn những bệnh nhân không điều trị bằng thuốc lợi tiểu. Mặc dù những nghiên cứu này tiến hành trên một số lượng bệnh nhân không nhiều nhưng các nghiên cứu này cho kết quả giống như nghiên cứu MRFIT. Trong nghiên cứu MRFIT, tỷ lệ tử vong do nguyên nhân tim mạch (và đột tử) cao hơn ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc lợi tiểu do rối loạn nhịp tim xảy ra khi kali máu. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân này ngay lúc đầu khi tiến hành nghiên cứu đã có nhiều dấu hiệu bất thường trên điện tim hơn là những bệnh nhân ở nhóm đối chứng. Điều này cho phép gợi ý ở những bệnh nhân nói trên, có nguy cơ loạn nhịp tiềm tàng nhiều hơn so với những bệnh nhân không điều trị bằng thuốc lợi tiểu. Hơn nữa, một số nghiên cứu khác cũng đã chứng minh rằng ở bệnh nhân THA phì đại thất trái có nhiều ngoại tâm thu và nhịp nhanh thất kịch phát hơn những bệnh nhân THA chưa phì đại thất trái. Điều này giải thích tại sao những bệnh nhân THA điều trị bằng thuốc lợi tiểu lại bị loạn nhịp nhiều hơn khi có phì đại thất trái và hạ kali máu. Hơn nữa, tác dụng phụ của thuốc lợi tiểu càng nhiều nếu mạch vành bị vữa xơ và bệnh tim có từ trước, cho nên một điều cần được nhấn mạnh ở đây là phải kiểm soát thật tốt bệnh lý tim mạch khác nếu có ở những bệnh nhân THA.

Tóm lại, điều trị bằng thuốc lợi tiểu có lẽ nên ưu tiên chỉ định cho những bệnh nhân THA phụ thuộc nhiều vào thể tích tuần hoàn (thể tích tuần hoàn tăng, hoạt tính rénine huyết tương thấp), cho những bệnh nhân THA do tăng tiết hóc môn stéroïdes hoặc do tổn thương nhu mô thận, hoặc cho những bệnh nhân có tuổi, THA tâm thu đơn độc.

Thuốc chẹn bê ta giao cảm – Các thuốc chẹn bê ta giao cảm có nhiều chỉ định điều trị. Hiện nay có 8 loại thuốc chẹn bê ta giao cảm đang được sử dụng. Loại thứ 9 có những đặc điểm của thuốc chẹn an pha giao cảm (bảng I)

Bảng I – Các loại thuốc chẹn bê ta giao cảm chủ yếu đang được sử dụng.

Tên hoạt chất	Tên biệt dược	Đặc điểm lâm sàng và dược lý
Acébutolol	Sectral	Tác dụng chọn lọc trên tim (CLT) ; Hoạt tính giống giao cảm nội tại ;
Aténolol	Ténormine	CLT ; Dùng 1 lần /ngày .
Céliprolol	Célectol	CLT ; đối kháng bê ta 2
Métoprolol	Lopressor ; Seloken	CLT ; 1 lần/ngày
Nadolol	Cogard	Không ức chế chọn lọc trên tim (KCLT) ; 1 lần/ngày.
Pindolol	Visken	KCLT ; có hoạt tính giống giao cảm nội tại.
Propranolol	Avlocardyl	KCLT ; được sử dụng đầu tiên ; dùng 1 lần/ngày ; chỉ định trong đau thắt ngực và đau đầu migraine.
Timolol	Timacor	KCLT ; chỉ định trong glaucom và phòng tái phát sau nhồi máu cơ tim.
Labétalol	Trandate	KCLT ; ức chế an pha và bê ta.

Các thuốc ức chế bê ta giao cảm được phân thành hai nhóm : bê ta 1 và bê ta 2. Thụ thể bê ta 1 tập trung chủ yếu ở màng tế bào cơ tim (và thận – nơi mà khi bị kích thích sẽ làm tăng bài tiết rénine). Thụ thể bê ta 2 tập trung tại những cơ quan khác của cơ thể (phế quản, ống tiêu hoá, một số vị trí khác của cơ tim). Một số thuốc chẹn bê ta giao cảm ức chế chọn lọc thụ thể bê ta 1 (acébutolol, métoprolol, céliprolol) và ức chế chọn lọc trên tim nhưng với liều hạ huyết áp và chống đau thắt ngực thì thuốc không hẳn chỉ ức chế chọn lọc trên tim. Cho nên thuốc có thể gây tác động bất lợi cho những bệnh nhân đang lên cơn hen phế quản hay tiền sử hen phế quản, hoặc bệnh nhân có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Khái niệm hoà tan của thuốc rất quan trọng trong lâm sàng. Tính tan trong mỡ tham gia vào chuyển hoá, thời gian tác dụng cũng như tốc độ phụ của thuốc. Loại này có ái tính mạnh đối với những tổ chức nhiều mỡ (ví dụ gan và não). Vì vậy, sau khi uống thuốc, một phần lớn sẽ gắn và chuyển hoá dễ dàng hơn ở gan. Các sản phẩm tan trong mỡ cũng sẽ gắn một phần lớn ở não. Điều này giải thích hiện tượng lần đầu qua gan của các thuốc tan trong mỡ và các tác dụng phụ của thuốc trên hệ thần kinh trung ương. Có thể suy ra từ đây là ở những bệnh nhân suy thận, nồng độ của những thuốc tan trong nước cao hơn và ở những bệnh nhân xơ gan thì nồng độ của thuốc tan trong mỡ cũng sẽ cao hơn khi sử dụng.

Một số thuốc không chỉ ức chế giao cảm bê ta. Nó có thể kích thích hệ thống giao cảm do có thành phần đối kháng với thụ thể bê ta. Những thuốc này làm chậm nhịp tim không đáng kể và giảm cung lượng tim không nhiều (như những loại chẹn bê ta giao cảm không có hoạt tính giống giao cảm nội tại). Do đó, thuốc được chỉ định cho những bệnh nhân nhịp tim chậm và những bệnh nhân có cung lượng tuần hoàn thấp.

Những tính chất dược lý trên đây giúp người thầy thuốc lựa chọn các thuốc chẹn bê ta giao cảm trong điều trị. Nó cũng giải thích tại sao ta có thể thay đổi các loại thuốc trong cùng loại thuốc chẹn bê ta khi xuất hiện tác dụng phụ của thuốc hoặc khi phải sử dụng thuốc ở liều cao. Vì vậy, nếu một thuốc chẹn bê ta gây tác dụng phụ (ỉa chảy, hoảng sợ, ảo giác) thì không có nghĩa là tất cả các thuốc chẹn bê ta đều gây những tác dụng phụ đó cho người bệnh. Ví dụ, trong trường hợp xuất hiện những tác dụng phụ về thần kinh trung ương, người ta có thể chỉ định một thuốc chẹn bê ta khác ít tan trong mỡ hơn để tránh tác dụng phụ này. Hoặc giả sử như nếu xuất hiện dấu hiệu tê lạnh đầu chi khi dùng một thuốc chẹn bê ta không chọn lọc thì có thể sử dụng một loại thuốc chẹn bê ta chọn lọc làm cho bệnh nhân dung nạp tốt hơn. Cuối cùng, nếu bệnh nhân phải sử dụng một liều cao thuốc chẹn bê ta mà vẫn không ổn định được con số huyết áp thì ta cũng vẫn có thể kiểm soát con số huyết áp tốt hơn bằng một thuốc chẹn bê ta khác, thậm chí với liều lượng nhỏ hơn.

Cơ chế chính xác làm hạ huyết áp của thuốc chẹn bê ta cho đến nay vẫn chưa được xác định. Lúc đầu người ta có nói đến sự tăng cung lượng tim và tần số tim trước khi điều trị nhưng các nghiên cứu đã chứng minh rằng thuốc có thể hạ được huyết áp nhưng không làm giảm đáng kể cung lượng tim. Các nghiên cứu cũng gợi ý rằng, cơ chế huyết áp giảm liên quan đến hoạt tính của renine huyết tương trước khi điều trị. Tuy nhiên, hoạt tính của renine huyết tương giảm ngay sau khi tiêm tĩnh mạch nhưng huyết áp vẫn không giảm. Nhiều giả thuyết nêu lên cơ chế hạ áp của

thuốc chẹn bê ta nhưng cho đến nay, vẫn chưa một giả thuyết nào được chấp nhận hoàn toàn.

Thuốc chẹn bê ta được chỉ định như một thuốc điều trị duy nhất (nghĩa là không cần kết hợp với một thuốc khác), đặc biệt với những trường hợp sau:

- Người trẻ (đó là những đối tượng mà hệ thống adrenergique cường hoạt động);
- Người da đen;
- Những bệnh nhân có những triệu chứng tim mạch khác (hội hợp đánh trống ngực, nhịp nhanh, ngoại tâm thu do tăng tiết catécholamine) hoặc những bệnh nhân có trạng thái thần kinh dễ bị kích thích.
- Những bệnh nhân các bệnh lý khác phối hợp, có cùng chỉ định dùng thuốc chẹn bê ta (đau đầu migraine, sa van hai lá).

Thuốc ức chế hệ adrénergiques – Có ít nhất hai loại thụ thể an pha khác nhau. Thụ thể an pha 1 ngoại vi tập trung ở màng tế bào cơ trơn thành mạch, ngược lại, thụ thể an pha 2 tập trung ở màng neurone thần kinh hậu hạch. Kích thích thụ thể an pha 1 bằng adrénaline gây co mạch, nhưng kích thích thụ thể an pha 2 làm giảm giải phóng noradrénaline ở các nhánh tận của dây thần kinh, điều này tạo nên sự kiểm soát ngược âm tính. Những thụ thể an pha 1 và an pha 2 này tác động tương ứng vào các thụ thể sau và trước xi náp an pha. Prazosine (terazosine hoặc doxazosine) tác động như một thuốc chẹn an pha 1 ngoại biên.

Cũng có những thụ thể an pha 2 sau xi náp trung ương (ở nhân ống đon) mà khi kích thích sẽ làm giảm trương lực giao cảm tim và mạch máu. Điều này giải thích cơ chế tác động của các thuốc hạ áp trung ương (anphaméthyl dopa, clonidine, guafancine, guanabenz).

Ức chế an pha 1 sau xi náp có thể có ích đối với những bệnh nhân bị u xơ tiền liệt tuyến. Trong trường hợp phối hợp với một thuốc hạ áp khác, tác dụng hạ áp sẽ tăng cường và có thể gây ra những tác dụng không mong muốn (hạ huyết áp tư thế, gây cản trở cho những bệnh nhân hay tiểu tiện về đêm). Đối với những bệnh nhân này, không nên chỉ định thuốc chẹn an pha giao cảm và một thuốc hạ áp khác. Thuốc chẹn an pha giao cảm còn được chỉ định (như một thuốc điều trị đơn thuần) cho những bệnh nhân không dùng được các thuốc chẹn bê ta giao cảm. Thuốc cũng được dùng trong một số trường hợp, ví dụ như đối với bệnh nhân da đen, đáp ứng một phần với trị liệu chẹn bê ta – lợi tiểu và những bệnh nhân không thể điều trị được bằng thuốc chẹn bê ta phối hợp với lợi tiểu.

Các thuốc giãn mạch trực tiếp tác động lên tế bào cơ trơn thành mạch - Những chất này có đặc điểm là giãn mạch về phương diện dược học. Thuốc làm

giãn cơ trơn thành mạch, giảm sức cản của tiểu động mạch từ đó làm giảm huyết áp. Đối với tuần hoàn tĩnh mạch, thuốc có khả năng làm giãn tĩnh mạch, giảm dòng máu tĩnh mạch trở về tim và làm giảm cung lượng tim do dòng máu tuần hoàn bị giữ lại ở ngoại vi. Cả hai thành phần động mạch và tĩnh mạch đều bị tác động dẫn đến áp lực tuần hoàn giảm xuống. Mạch máu giãn ra sẽ kích thích phản xạ tim mạch nếu như các thụ thể nhận áp hoạt động bình thường. Vì vậy, nếu tĩnh mạch không tự giãn ra đủ do phản xạ co mạch thì dòng máu tĩnh mạch trở về và cung lượng tim không thể giảm xuống được. Sự kích thích phản xạ làm tăng tần số tim, sức co bóp cơ tim và chuyển hoá của cơ tim. Điều này giải thích cho các thuốc giãn mạch trực tiếp không phát huy được tác dụng khi sử dụng đơn thuần hặc phối hợp với thuốc lợi tiểu trên bệnh nhân có phản xạ tim mạch bình thường: đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, tách thành động mạch chủ lan rộng hoặc suy tim mất bù có thể xuất hiện khi dùng các thuốc giãn mạch trực tiếp trên những bệnh nhân này.

Giữ muối, nước và tăng thể tích tuần hoàn là một cách thức đáp ứng sinh lý khác của bệnh nhân khi sử dụng các thuốc giãn mạch trực tiếp và gây liệt hệ adrenergique. Áp lực mao mạch giảm, theo luật Starling sẽ tác động đến sự trao đổi dịch mao mạch, trợ giúp cho sự di chuyển của dịch từ ngoài lòng mạch vào trong lòng mạch. Thể tích máu trong lòng mạch gia tăng làm nhẹ bớt đi cơn số huyết áp đang giảm xuống do tác động giãn mạch của thuốc. Điều này giải thích cho hiện tượng ‘giả dung nạp’ của một số thuốc hạ áp. Hơn nữa, áp lực tưới máu cầu thận giảm sẽ gây giữ muối và nước. Hai cơ chế này xảy ra song song, cạnh tranh nhau làm thể tích máu tuần hoàn tăng, số đo huyết áp dần tăng lên gần với số đo lúc đầu, chính vì thế, cần phải phối hợp với một thuốc lợi tiểu để duy trì tác dụng của thuốc hạ áp đang dùng.

Thuốc ức chế men chuyển – Angiotensine II, một trong những tác nhân gây co mạch mạnh nhất có nguồn gốc tự nhiên, là kết quả tác động của renine – một enzyme do thận sản xuất ra. Renine chuyển angiotensinogène thành một decapeptide bất hoạt (angiotensine I). Angiotensine I sẽ mất hai chuỗi peptides tận ở tuần hoàn phổi dưới tác động của men chuyển dạng angiotensine (hoặc men kinase II) thành một octapeptide hoạt động (hay gọi là angiotensine II). Men chuyển dạng không chỉ ngăn cản sự hình thành angiotensine II nó còn bất hoạt một trong những chất giãn mạch mạnh nhất trong tự nhiên đó là bradykinine. Octapeptide angiotensine II có thể mất thêm một chuỗi peptide để chuyển thành một septapeptide, hay còn gọi là angiotensine III. Chất này đối kháng đặc hiệu hơn lên tuyến thượng thận phân chỉ phối bài tiết aldostérone. Một số hoạt chất khác có thể ức chế

hệ thống renine – angiotensine tại những vị trí khác nhau. Các chất ức chế hệ thống adrenergique có thể ức chế sự bài tiết renine của thận và một số chất có thể ức chế sự gắn kết của angiotensine vào các thụ thể của nó tại màng tế bào cơ trơn mạch máu. Hơn nữa, một nhóm thuốc mới ức chế renine, tác động đối kháng trực tiếp enzyme của hệ thống bài tiết này cũng đã được tìm ra.

Có nhiều thuốc ức chế men chuyển đã được sử dụng, như benazépril, captopril, cilazapril, énalapril, fosinopril, quinapril, lisinopril và ramipril (tại Hoa Kỳ). Một số khác được nghiên cứu và sử dụng ở các nước khác. Các thuốc ức chế men chuyển khác nhau bởi tính đặc hiệu, độ khả dụng sinh học, vị trí tác động của thuốc lên hệ thống renine – angiotensine tổ chức. Tác dụng hạ áp chủ yếu là do giảm tổng hợp angiotensine II.

Mặt khác, khi nồng độ angiotensine II tại hệ thống thần kinh trung ương giảm xuống thì sẽ có một lượng ít hơn tương tác với noradrénaline ngoại vi, tại các neurone thần kinh hậu hạch giao cảm. Ví dụ như angiotensine II có thể gây kích thích giao cảm ở trung tâm tim mạch của não bộ và cũng có thể làm tăng trương lực giao cảm ngoại vi. Angiotensine II còn gây tăng bài tiết catécholamine thượng thận. Hơn nữa, nó cũng có thể làm thay đổi hoạt động của ống thận và đóng vai trò quan trọng trong điều hoà lưu lượng máu tại cầu thận. Khi lượng angiotensine II giảm xuống thì lượng aldostérone do thượng thận tiết ra và các sản phẩm chuyển hoá của nó cũng bị giảm đi. Cuối cùng, các công trình nghiên cứu gần đây đã chứng minh rằng mỗi một thành phần của hệ thống renine - angiotensine đều hiện diện ở tế bào cơ tim, mạch máu và các tổ chức khác. Không còn nghi ngờ nào nữa, các thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensine làm giảm sự tổng hợp tại chỗ và sự hoạt động của các tế bào ... Chính vì vậy, bằng cách giảm sự tổng hợp angiotensine II (qua cách thức ức chế men chuyển), người ta có thể hạ huyết áp qua nhiều cơ chế, tuy nhiên, giảm co mạch do angiotensine II vẫn là cơ chế hạ áp cơ bản của loại thuốc này.

Các thuốc ức chế men chuyển không gây kích thích phản xạ giao cảm. Tần số tim, sức co bóp cơ tim, cung lượng tim không tăng khi dùng thuốc. Hơn nữa, sức cản mạch thận không giảm xuống đáng kể, kể cả ở tiểu động mạch đến và tiểu động mạch đi. Vì vậy, áp lực thủy tĩnh của cầu thận giảm sẽ cải thiện tình trạng huyết động của cầu thận và hạn chế sự phát triển của các tổn thương xơ hoá cầu thận (do giảm độ lọc protéine của cầu thận).

Giảm tổng hợp protéine tại tế bào cơ tim là một tác dụng khác của thuốc ức chế men chuyển. Cơ chế này giải thích tác dụng giảm phì đại thất trái do THA và sự tái cấu trúc cơ tim sau

nhồi máu. Thêm nữa, thuốc còn có khả năng làm giảm lượng collagène tích lũy ở thành tâm thất.

Những nghiên cứu đầu tiên tiến hành với captopril trên những bệnh nhân THA nặng kháng với những thuốc hạ áp khác, trên những bệnh nhân có biến chứng nặng về thận và trên những bệnh nhân THA phụ thuộc rénine huyết tương (THA ác tính, tổn thương động mạch thận). Trên mỗi loại đối tượng đều có thể xảy ra 2 tác dụng phụ chủ yếu, đó là giảm bạch cầu hạt và protéine niệu. Về sau này, các nghiên cứu tiến hành trên những bệnh nhân THA nhẹ hơn, ít biến chứng hơn thì hai tác dụng phụ nói trên cũng ít xảy ra hơn.

Các tác dụng phụ khác của thuốc ức chế men chuyển là ho khan, phát ban, mất vị giác. Tất cả đều mất đi sau khi ngừng thuốc và không hẳn đều tái diễn khi điều trị tiếp tục, cho dù ngay cả với thuốc đã điều trị hoặc một thuốc ức chế men chuyển khác.

Do ức chế men chuyển dạng angiotensine, nồng độ angiotensine II và aldostérone giảm, hoạt tính của rénine huyết tương tăng nên có nguy cơ tăng kali máu nếu bồi phụ thêm kali (viên kali, kali trong các chế phẩm khác khi thực hiện chế độ ăn giảm muối) hoặc thuốc lợi tiểu giữ kali. Mặt khác, trong trường hợp hẹp động mạch thận cả hai bên hoặc tổn thương thận ở những bệnh nhân chỉ có một thận thì có thể có nguy cơ suy thận do dùng thuốc ức chế men chuyển, có hoặc không kèm theo THA ác tính.

Thuốc ức chế men chuyển được đặc biệt lưu ý chỉ định đối với những trường hợp sau :

- THA nặng, cần phải phối hợp với các thuốc khác ;
- Không kiểm soát được hoàn toàn HA bằng các thuốc hạ áp khác ;
- THA phụ thuộc vào rénine huyết tương ;
- Suy tim ;
- Các thuốc hạ áp trước đó gây tác dụng phụ về chuyển hoá hay các tác dụng phụ khác.

Các công trình nghiên cứu gần đây đã chứng minh rằng thuốc ức chế men chuyển có thể có tác dụng ở những bệnh nhân THA với hoạt tính rénine huyết tương bình thường thậm chí thấp. Điều này giải thích bởi sự tham gia hoạt động của hệ thống rénine – angiotensine tại chỗ, hệ thống rénine-angiotensine động mạch. Cuối cùng, vì thuốc ức chế men chuyển cải thiện được chức năng của cơ tim, giảm số lần nhập viện do suy tim ở những bệnh nhân thiếu máu cơ tim do vữa xơ động mạch vành, làm giảm biến chứng do nhồi máu cơ tim nên thuốc còn rất hay được chỉ định cho những bệnh nhân THA có biến chứng mạch vành kèm theo. Những nhận xét này đã được chứng minh qua các nghiên cứu SOLVD và SAVE.

Thuốc chẹn can xi - Tác dụng hạ áp của thuốc chẹn can xi thông qua cơ chế giảm sức cản ngoại

vi toàn bộ và không tăng thể tích tuần hoàn. Cho nên không cần phối hợp với thuốc lợi tiểu khi điều trị. Tuy nhiên, hiệu quả hạ áp của thuốc sẽ tăng cường nếu phối hợp thêm với các thuốc hạ áp khác như lợi tiểu, chẹn bê ta giao cảm hoặc ức chế men chuyển.

Vérapamil là thuốc đầu tiên của nhóm này. Thuốc làm chậm nhịp tim và có thể gây giảm sức co bóp cơ tim. Lúc đầu, thuốc được chỉ định trong trường hợp nhịp nhanh trên thất. Nifédipine – có nhân dihydropiridine – gây phản xạ tăng nhịp tim, tăng sức co bóp và tăng chuyển hoá cơ tim. Tuy nhiên, những tác dụng này không nhiều với những thuốc có tác dụng kéo dài.

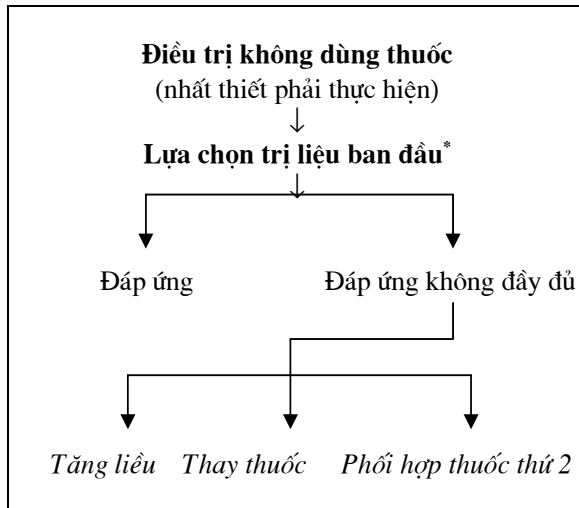
Nói chung, thuốc hạ áp loại chẹn dòng can xi không gây giữ muối và nước. Trong những lý thuyết được đưa ra, một số cho rằng thuốc gây bài tiết natri và giãn mạch sau mao mạch. Tuy vậy, ở một số bệnh nhân, sự giãn mạch sau mao mạch lại là tác nhân gây tăng áp lực thuỷ tĩnh và thoát dịch ra ngoài lòng mạch gây phù nhưng cân nặng không tăng.

Một số thuốc (diltiazem ; nitrendipine và có lẽ cả vérapamil) có thể làm tăng dòng máu qua thận nhưng không tăng mức lọc cầu thận. Phân số lọc cầu thận giảm do giảm áp lực thuỷ tĩnh tại cầu thận và giãn tiểu động mạch đi.

Nhiều thuốc chẹn can xi đã được đưa vào sử dụng (amlodipine, clentiazem, diltiazem, félodipine, gallopamine, isradipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, vérapamil). Các thuốc rất khác nhau về cấu trúc hoá học, tác động tế bào và sinh học, thậm chí cả về tác dụng lâm sàng. Ví dụ, nimodipine không làm giảm huyết áp nhưng tác động chủ yếu lên mạch não. Chính vì vậy, thuốc được chỉ định cho những trường hợp chảy máu não (do vỡ phình mạch). Những điểm khác biệt này có thể giải thích bằng sự ức chế các thụ thể của các kênh can xi khác nhau mà 4 trong số chúng đã được phân lập. Hơn nữa, một số thuốc còn ức chế cả thụ thể an pha 1 adrénergique hoặc ức chế vận chuyển can xi bởi hệ thống liên vòng hoặc bởi các ty lạp thể.

Những bệnh nhân đáp ứng tốt với thuốc chẹn can xi cũng là những bệnh nhân đáp ứng tốt với thuốc lợi tiểu: đó là những bệnh nhân có tuổi, bệnh nhân da đen, kể cả những bệnh nhân trẻ tuổi và những bệnh nhân da trắng. Những bệnh nhân mắc bệnh mạch vành không dùng được thuốc chẹn bê ta giao cảm hoặc thuốc chẹn bê ta giao cảm đem lại tác dụng không đầy đủ thì nên sử dụng hoặc phối hợp thêm với thuốc ức chế can xi. Hơn nữa, thuốc chẹn can xi có thể tránh được những biến chứng về chuyển hoá hoặc những tác dụng phụ có thể xảy ra đối với những thuốc hạ áp khác, ví dụ thuốc ức chế men chuyển. Thuốc chẹn can xi có thể dùng cho những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận cả hai bên hoặc bệnh nhân chỉ có một thận nhưng động mạch thận lại có tổn thương.

Bảng 2 – Các bước tiếp cận điều trị THA



* : Lợi tiểu, chẹn bê ta giao cảm, chẹn can xi, ức chế men chuyển hoặc ức chế an pha giao cảm và ức chế an pha – bê ta giao cảm.

Các bước điều trị THA từ thể nhẹ và vừa cho đến thể nặng.

Phác đồ điều trị THA đã được công bố với cách thức điều trị bằng thuốc dần dần, từng bước như bậc thang. Phương pháp điều trị như vậy giúp cho người bệnh không phải dùng quá nhiều thuốc cũng như không phải sử dụng liều lượng thuốc quá cao, hạn chế được tối đa tác dụng phụ của thuốc. Phương pháp này cũng cho phép giảm dần được số thuốc cũng như liều lượng thuốc trong trường hợp huyết áp được kiểm soát tốt. Cũng cần nói thêm ở đây là ít khi có khả năng dùng được hoàn toàn các thuốc điều trị trên người bệnh cho dù huyết áp hoàn toàn ổn định.

Một bước tiếp cận mới trong điều trị là người thầy thuốc có thể lựa chọn những thuốc hạ áp tùy theo từng trường hợp, từng tình huống lâm sàng. Bước tiếp cận này dựa trên cơ sở của sự ức chế đặc hiệu các cơ chế bệnh sinh có thể có trên người bệnh mà các thuốc hạ áp đáp ứng được. Quan điểm này được thể hiện như sự đột phá mới trong điều trị được JNC khuyến cáo gần đây (bảng 2).

Cách thức điều trị tùy thuộc vào bệnh cảnh lâm sàng được trình bày theo bảng 3. Ví dụ trong trường hợp huyết áp không kiểm soát được ở mức độ tối ưu bằng một trong những thuốc thuộc 5 nhóm hạ áp đã nêu thì người thầy thuốc có thể tăng liều thuốc sử dụng cho đến liều lượng tối đa cho phép, hoặc thay thế bằng một thuốc khác (thuốc chẹn dòng can xi thay cho thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển thay cho thuốc chẹn bê ta giao cảm), hoặc phối hợp thêm với một thuốc hạ áp khác (bảng 2). Nếu số đo huyết áp không kiểm soát được hoàn toàn thì có khá nhiều giải

pháp giúp lựa chọn : thay thuốc, thêm thuốc hoặc tăng liều thuốc đã cho. Các khuyến cáo cho việc lựa chọn thuốc điều trị ban đầu tùy theo đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân được trình bày trong bảng 3.

Tăng huyết áp thể nặng hoặc THA kháng thuốc điều trị

Trong những thể THA nặng hoặc kháng thuốc điều trị, điều trị THA ngay lúc đầu cần lựa chọn một trong hai thuốc hay được sử dụng nhất. Có khi cần phải phối hợp thêm với một thuốc hạ áp thứ hai. Nếu thuốc lợi tiểu hoặc thuốc chẹn bê ta giao cảm đã được chỉ định thì có thể phối hợp thêm một thuốc giãn mạch (như hydralazine hoặc minoxidil), một thuốc chẹn can xi hoặc một thuốc ức chế men chuyển. Nếu huyết áp vẫn không thể kiểm soát được thì nhiều giả thuyết có thể được đặt ra:

- Có thể bệnh nhân không tuân thủ điều trị do nhiều lý do (giải thích cho bệnh nhân không đầy đủ, bệnh nhân không hiểu hết những điều giải thích, xảy ra tác dụng phụ...);
- Bệnh nhân kháng lại thuốc lợi tiểu thiazide, có thể có tình trạng giữ muối và nước (suy thận);
- Có thể THA có nguyên nhân (ví dụ hẹp động mạch thận).

Trong những tình huống này, mỗi một giả thuyết đều phải được kiểm chứng một cách đầy đủ. Đối với những trường hợp THA cần phải điều trị cấp cứu, bảng 4 sẽ cung cấp những hướng dẫn cho việc lựa chọn thuốc điều trị phù hợp đối với bệnh cảnh của bệnh nhân.

(Các bảng 3 và 4 xin xem tiếp trang 12 và 13)

Tài liệu tham khảo:

(Từ: Cours de formation continue en cardiologie clinique de l'adulte; N°2: Hypertension. *Édité par American College of Cardiology, American Heart Association, American College of Physicians – ACCSAP* - Cảm ơn Dr. Phạm Bá An tại Cộng hòa Pháp đã cung cấp cho chúng tôi tài liệu nói trên).

Bảng 3 - Điều trị THA: Lựa chọn theo bệnh cảnh lâm sàng

Tim mạch			
<i>Bệnh cảnh lâm sàng</i>	<i>Thuốc sử dụng đầu tiên</i>	<i>Thận trọng khi dùng</i>	<i>CCD tương đối hoặc tuyệt đối</i>
Đau thắt ngực	Chẹn bê ta giao cảm Chẹn can xi		Thuốc giãn mạch trực tiếp
Nhịp chậm/ block nhĩ thất/ Bệnh lý nút xoang			Chẹn bê ta giao cảm Labétalol Vérapamil Diltiazem
Suy tim	Lợi tiểu Ức chế men chuyển		Chẹn bê ta giao cảm Chẹn đồng can xi Labétalol
Bệnh cơ tim do THA có rối loạn nặng chức năng tâm trương	Chẹn bê ta giao cảm Diltiazem Vérapamil		Lợi tiểu Ức chế men chuyển Chẹn an pha 1 Hydralazine Minoxidil
Tim tăng động	Chẹn bê ta giao cảm	Thuốc giãn mạch trực tiếp	
Bệnh lý động mạch chi dưới		Chẹn bê ta giao cảm	
Sau nhồi máu cơ tim	Chẹn bê ta giao cảm không có hoạt tính giao cảm nội tại		Giãn mạch trực tiếp
Thận			
Hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp khít động mạch thận ở bệnh nhân chỉ có 1 thận.			Ức chế men chuyển
Suy thận : - Sớm (créatinine < 2,5 mg/dl) - Tiến triển (créatinine > 2,5 mg/dl)	- Lợi tiểu tác động lên quai HELLÉ	- Lợi tiểu giữ kali hoặc bồi phụ thêm kali - Ức chế men chuyển	- Lợi tiểu giữ kali, bồi phụ thêm kali.
Hen phế quản/Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính			Chẹn bê ta giao cảm Labétalol
THA do cyclosporine	Nifédipine Labétalol	Vérapamil Diltiazem	
Trầm cảm		Đối kháng an pha 2	Réserpine
Đái tháo đường : - Type 1 - Type 2	- Ức chế men chuyển	- Chẹn bê ta giao cảm - Chẹn bê ta giao cảm và lợi tiểu	
Rối loạn chuyển hoá lipid máu		Chẹn bê ta giao cảm Lợi tiểu	
Bệnh lý gan		Labétalol	Méthydopa
Đau đầu migraine	Chẹn bê ta giao cảm		
Có thai : - Tiền sản giật - THA mạn tính	Méthydopa Hydralazine Méthydopa		Lợi tiểu Ức chế men chuyển Ức chế men chuyển

Bảng 4 - Điều trị cấp cứu THA kịch phát

Bệnh cảnh lâm sàng	Điều trị	Thận trọng
Cấp cứu (giảm HA trong những giờ tối hoặc những ngày tối, không cần thiết phải nhập viện hay điều trị tăng cường)	Ức chế men chuyển Chẹn can xi Diazoxide Labétalol	Theo dõi kali máu Kiểm soát chức năng thận Kiểm soát các triệu chứng tim mạch do phản xạ Nguy cơ hạ áp tư thế
THA tiến triển hoặc ác tính, hoặc THA nặng trong giai đoạn cấp của nhồi máu cơ tim.	Ức chế men chuyển	Xem trên
	Chẹn can xi	Xem trên
	Lợi tiểu hoặc Natrinitroprussiate (TM)	Theo dõi kali máu
Suy tim trái	Natrinitroprussiate (TM)	Theo dõi tỷ lệ thiocyanate
	Ức chế men chuyển	Xem trên
	Lợi tiểu	Theo dõi kali máu
Sau phẫu thuật (cầu nối mạch vành)	Natrinitroprussiate (TM) Triméthaphan camsylate (TM)	Tắc ruột do liệt ruột
Bệnh não do THA	Diazoxide (TM) Natrinitroprussiate (TM) Triméthaphan camsylate (TM)	
Chảy máu dưới màng nhện	Diazoxide (TM) Natrinitroprussiate (TM) Triméthaphan camsylate (TM)	
Tăng áp kịch phát Phéocromocytome	Labétalol (TM) Phentolamine (TM) phối hợp với một thuốc chẹn bê ta giao cảm nếu loạn nhịp	Nguy cơ giữ muối và nước
Một số hội chứng cường tiết caté-cholamine : - Phụ thuộc clonidine - Thức ăn chứa tyramine và chất ức chế men monoamine oxydase	- Điều trị giống như phéocromocytome (hoặc tiếp tục dùng clonidine trong trường hợp phụ thuộc thuốc) - Guanethidine hoặc guanadrel và imipramine hoặc désipramine	
Sản giật	Magné sulfate Crypténamine Nifédipine	Có thể gây nôn mửa
Viêm cầu thận cấp có cơn THA kịch phát (bệnh nhân thiếu niệu hoặc vô niệu)	Lọc máu ngoài thận (nếu không đáp ứng với lợi tiểu furosemide và diazoxide)	Theo dõi kali máu