

Practical Case Studies in Hypertension
Management *Series Editor: Giuliano Tocci*

Massimo Salvetti

Tăng huyết áp kháng trị

 Springer

*Ths.Bs Phạm Hoàng Thiên
Group "Cập nhật Kiến thức Y khoa"*

Practical Case Studies in Hypertension Management

Series editor

Giuliano Tocci

Rome, Italy

Mục đích của bộ sách “Practical Case Studies in Hypertension Management” là cung cấp cho các bác sĩ điều trị bệnh nhân tăng huyết áp có các nguy cơ tim mạch khác nhau một công cụ để truy cập sẽ nâng cao thực hành lâm sàng của họ, cải thiện kiểm soát huyết áp trung bình và giảm tỷ lệ các biến chứng chính liên quan đến tăng huyết áp. Để đạt được những mục tiêu đầy tham vọng này, mỗi tập trình bày và thảo luận về một tập hợp các kiểu trường hợp lâm sàng liên quan đến các tình huống khác nhau trong tăng huyết áp. Những trường hợp này sẽ là cơ sở để phân tích thực hành tốt nhất và làm nổi bật các vấn đề trong việc thực hiện các khuyến cáo có trong các hướng dẫn quốc tế về chẩn đoán và điều trị. Mặc dù các hướng dẫn hiện có đã góp phần đáng kể trong việc cải thiện quy trình chẩn đoán, phân tầng nguy cơ tim mạch và quản lý điều trị ở bệnh nhân tăng huyết áp cơ bản, nhưng chúng chỉ giúp ích tương đối hạn chế cho các bác sĩ trong thực hành lâm sàng hàng ngày khi tiếp cận từng bệnh nhân tăng huyết áp, và điều này đặc biệt đúng. khi lựa chọn giữa các nhóm và phân tử thuốc khác nhau. Bằng cách thảo luận về các trường hợp lâm sàng mẫu có thể thể hiện tốt hơn thực hành lâm sàng trong bối cảnh “thế giới thực”, loạt bài này sẽ hỗ trợ các bác sĩ trong việc lựa chọn các phương án chẩn đoán và điều trị tốt nhất.

More information about this series at <http://www.springer.com/series/13624>

Massimo Salvetti

Resistant Hypertension



Prof. Massimo Salvetti
ASST Spedali Civili di Brescia
Clinica Medica-University of Brescia
Brescia, Italy

ISSN 2364-6632 ISSN 2364-6640 (electronic)
Practical Case Studies in Hypertension Management
ISBN 978-3-319-30636-0 ISBN 978-3-319-30637-7 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-319-30637-7

Library of Congress Control Number: 2016942889

© Springer International Publishing Switzerland 2016

This work is subject to copyright. All rights are reserved by the Publisher, whether the whole or part of the material is concerned, specifically the rights of translation, reprinting, reuse of illustrations, recitation, broadcasting, reproduction on microfilms or in any other physical way, and transmission or information storage and retrieval, electronic adaptation, computer software, or by similar or dissimilar methodology now known or hereafter developed.

The use of general descriptive names, registered names, trademarks, service marks, etc. in this publication does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protective laws and regulations and therefore free for general use.

The publisher, the authors and the editors are safe to assume that the advice and information in this book are believed to be true and accurate at the date of publication. Neither the publisher nor the authors or the editors give a warranty, express or implied, with respect to the material contained herein or for any errors or omissions that may have been made.

Printed on acid-free paper

This Springer imprint is published by Springer Nature
The registered company is Springer International Publishing AG Switzerland

Lời nói đầu

Tăng huyết áp kháng trị là một tình trạng lâm sàng phức tạp, trong đó huyết áp vẫn ở trên mức mục tiêu khuyến cáo, mặc dù đã được điều trị bằng thuốc và liệu pháp không dùng thuốc tối ưu. Ngày nay, một số tiêu chuẩn chẩn đoán và các chiến lược điều trị khác nhau đã được đề xuất và thử nghiệm trong các cơ sở lâm sàng và dân số nghiên cứu khác nhau.

Tất cả các định nghĩa này về cơ bản bao hàm các khía cạnh sau: (1) đánh giá đúng mức huyết áp theo khuyến nghị từ các hướng dẫn quốc tế về đo huyết áp, (2) tối ưu hóa việc thay đổi lối sống, (3) loại trừ các nguyên nhân thứ phát của tăng huyết áp, và (4) sử dụng các liệu pháp kết hợp với liều lượng và hợp chất thích hợp. Đánh giá chẩn đoán toàn diện và chính xác các nguyên nhân tiềm ẩn của tăng huyết áp kháng trị thể hiện một khía cạnh quan trọng đối với việc quản lý lâm sàng những bệnh nhân này, vì một số nghiên cứu đã chứng minh rằng thay đổi lối sống thích hợp và tối ưu hóa điều trị bằng thuốc có thể cải thiện tỷ lệ kiểm soát huyết áp và thúc đẩy việc đạt được mục tiêu huyết áp được khuyến cáo ở phần lớn bệnh nhân tăng huyết áp có vẻ kháng trị. Mặt khác, bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị thực sự vẫn có nguy cơ bị các biến chứng tim mạch và mạch máu não cao hơn so với bệnh nhân tăng huyết áp cơ bản. Hậu quả là

những bệnh nhân tăng huyết áp khó điều trị này có thể góp phần nặng nề vào gánh nặng toàn cầu của các biến chứng liên quan đến tăng huyết áp.

Trong cuốn này của bộ sách *Practical Case Studies in Hypertension Management*, việc quản lý lâm sàng các trường hợp điển hình của bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị được thảo luận, tập trung vào các tiêu chí chẩn đoán khác nhau hiện có để xác định đúng những bệnh nhân nguy cơ cao này, cũng như các lựa chọn điều trị khác nhau hiện đang được khuyến cáo để cải thiện việc kiểm soát huyết áp và giảm nguy cơ tàn tật và tử vong liên quan đến tăng huyết áp.

Department of Clinical and
Molecular Medicine University
of Rome Sapienza St. Andrea
Hospital Rome, Italy

Giuliano Tocci

Contents

Clinical Case 1 Tăng huyết áp kháng trị thực sự ở người lớn	1
1.1 Clinical Case Presentation	1
Family History	2
Clinical History	2
Physical Examination	2
Haematological Profile	3
Blood Pressure Profile	3
12-Lead Electrocardiogram	4
Current Treatment	4
Diagnosis	5
Treatment Evaluation	6
Prescriptions	6
1.2 Follow-Up (Visit 1) at 5 Weeks	7
Physical Examination	7
Blood Pressure Profile	7
Current Treatment	7
Aldosterone, Renin and Cortisol Levels	7
Echocardiogram	8
Ultrasound Scan of the Carotid Arteries, with Echo Colour Doppler	8
Diagnosis	9
Treatment Evaluation	10
Prescriptions	10
1.3 Follow-Up (Visit 2) at 3 Months	10
Physical Examination	11

	Blood Pressure Profile.....	11
	Current Treatment.....	11
	Treatment Evaluation.....	11
	Prescriptions.....	11
1.4	Follow-Up (Visit 2) at 1 Year.....	12
	Physical Examination.....	12
	Blood Pressure Profile.....	12
	12-Lead Electrocardiogram.....	12
	Current Treatment.....	13
	Treatment Evaluation.....	13
	Prescriptions.....	13
1.5	Discussion.....	13
	References.....	16

Clinical Case 2 THA giả kháng trị: HA cao do các

	chất ngoại sinh	19
2.1	Clinical Case Presentation.....	19
	Family History.....	20
	Clinical History.....	20
	Physical Examination.....	20
	Haematological Profile.....	20
	Blood Pressure Profile.....	21
	12-Lead Electrocardiogram.....	22
	Fundoscopy Examination.....	22
	Current Treatment.....	22
	Diagnosis.....	22
	Ultrasound Evaluation of the Carotid Arteries.....	25
	Treatment Evaluation.....	26
	Prescriptions.....	26
2.2	Follow-Up (Visit 1) at the Endocrinologist's Office (1 Day After the Echocardiogram and After Initiation of Doxazosin).....	28
	Physical Examination.....	28
	Current Treatment.....	28
	Treatment Evaluation.....	28
	Prescriptions.....	28
2.3	Follow-Up (Visit 2) (4 Days After the Echocardiogram).....	29
	Physical Examination.....	29

Blood Pressure Profile.....	29
Current Treatment.....	29
Treatment Evaluation.....	29
Diagnosis.....	30
Prescriptions.....	30
2.4 Follow-Up (Visit 3, Final Visit) at 1 Month.....	30
Blood Pressure Profile.....	31
12-Lead Electrocardiogram.....	31
Current Treatment.....	31
Treatment Evaluation.....	31
Prescriptions.....	31
Diagnosis.....	31
2.5 Discussion.....	32
References.....	35

Clinical Case 3 Tăng huyết áp giả kháng trị:

Tuần thủ kém.....	37
3.1 Clinical Case Presentation.....	37
Family History.....	37
Clinical History.....	38
Physical Examination.....	38
Haematological Profile.....	39
Blood Pressure Profile.....	39
12-Lead Electrocardiogram.....	40
Echocardiogram.....	41
Vascular Ultrasound.....	41
Arterial Stiffness.....	41
Current Treatment.....	42
Global Cardiovascular Risk Stratification.....	43
Workup.....	43
Treatment Evaluation.....	44
Prescriptions.....	44
3.2 Follow-Up (Visit 1) at 4 Weeks.....	44
Physical Examination.....	44
Blood Pressure Profile.....	45
Current Treatment.....	45
Aldosterone, Renin and Cortisol Levels.....	45
Diagnosis.....	45
Diagnosis.....	46
Treatment Evaluation.....	46

	Prescribed Treatment.....	46
	Prescriptions	46
3.3	Follow-Up (Visit 2) at 3 Months	47
	Physical Examination	47
	Blood Pressure Profile.....	47
	Current Treatment	48
	Treatment Evaluation	48
	Prescriptions	48
3.4	Follow-Up (Visit 2) at 1 Year.....	48
	Physical Examination	48
	Haematological Profile.....	49
	Blood Pressure Profile.....	49
	Current Treatment	49
	Treatment Evaluation	49
	Ambulatory Blood Pressure Monitoring.....	50
	Prescriptions	50
3.5	Discussion	51
	References.....	54

Clinical Case 4 Tăng huyết áp giả kháng trị:

	Không dung nạp thuốc	55
4.1	Clinical Case Presentation.....	55
	Family History	56
	Clinical History.....	56
	Physical Examination	57
	Haematological Profile.....	57
	Blood Pressure Profile.....	58
	12-Lead Electrocardiogram	58
	Current Treatment	59
	Diagnosis.....	59
	Treatment Evaluation	60
	Prescriptions	60
4.2	Follow-Up (Visit 1) at 6 Weeks.....	61
	Physical Examination	61
	Blood Pressure Profile.....	62
	Current Treatment	62
	Microalbuminuria	62
	Echocardiogram	62

Ultrasound Evaluation of the Carotid Arteries.....	63
Diagnosis.....	65
Treatment Evaluation	66
Prescriptions	66
4.3 Follow-Up (Visit 2) After Further 4 Weeks	67
Physical Examination	67
Blood Pressure Profile.....	67
Ambulatory Blood Pressure Monitoring.....	67
Renal Function Parameters	68
Current Treatment.....	68
Treatment Evaluation	68
Prescriptions	69
4.4 Follow-Up (Visit 3) at 3 Months	69
Physical Examination	69
Blood Pressure Profile.....	70
Renal Function Parameters	70
12-Lead Electrocardiogram	70
Current Treatment.....	70
Treatment Evaluation	70
Prescriptions	70
4.5 Discussion	71
References.....	73

Clinical Case 5 Tăng huyết áp giả kháng trị

Tăng huyết áp kháng trị giả mạo	75
5.1 Clinical Case Presentation.....	75
Family History	75
Clinical History.....	76
Physical Examination	77
Haematological Profile.....	77
Blood Pressure Profile.....	77
12-Lead Electrocardiogram	78
Current Treatment.....	78
Global Cardiovascular Risk Stratification	79
Workup.....	79
Treatment Evaluation	79
Treatment Prescribed.....	80
Prescriptions	80

5.2	Follow-Up (Visit 1) at 6 Weeks.....	80
	Physical Examination.....	80
	Blood Pressure Profile.....	81
	Current Treatment.....	81
	Haematological Profile.....	81
	Echocardiogram.....	81
	Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity.....	82
	Holter ECG.....	82
	Treatment Evaluation.....	82
	Prescriptions.....	83
5.3	Follow-Up (Visit 2) at 12 Weeks.....	83
	Physical Examination.....	83
	Current Treatment.....	83
	Blood Pressure Profile.....	84
	Current Treatment.....	85
	Treatment Evaluation.....	85
	Treatment Prescribed.....	85
	Prescriptions.....	85
5.4	Follow-Up (Visit 3) at 6 Months.....	85
	Physical Examination.....	86
	Blood Pressure Profile.....	86
	Current Treatment.....	86
	Treatment Evaluation.....	86
	Treatment Prescribed.....	86
	Prescriptions.....	87
5.5	Discussion.....	87
	References.....	89

	Clinical Case 6 Tăng huyết áp kháng trị	
	thứ phát do bệnh đồng mắc.....	91
6.1	Clinical Case Presentation.....	91
	Family History.....	91
	Clinical History.....	92
	Physical Examination.....	93
	Haematological Profile.....	93
	Blood Pressure Profile.....	94
	12-Lead Electrocardiogram.....	94
	Vascular Ultrasound.....	94
	Current Treatment.....	95

Global Cardiovascular Risk Stratification	96
Workup.....	96
Treatment Evaluation	96
Treatment Prescribed.....	96
Prescriptions	97
6.2 Follow-Up (Visit 1) at 4 Weeks.....	97
Physical Examination	97
Blood Pressure Profile.....	98
Current Treatment	99
Haematological Profile.....	99
Echocardiogram	99
Diagnosis.....	100
Treatment Evaluation	100
Treatment Prescribed.....	100
Prescriptions	101
6.3 Follow-Up (Visit 2) at 2 Months	101
Physical Examination	101
Blood Pressure Profile.....	102
Current Treatment	102
Treatment Evaluation	102
Treatment Prescribed.....	102
Prescriptions	102
6.4 Follow-Up (Visit 3) at 3 Months	103
Physical Examination	103
Haematological Profile.....	103
Blood Pressure Profile.....	104
Current Treatment	104
Treatment Evaluation	104
Treatment Prescribed.....	104
Prescriptions	104
6.5 Follow-Up (Visit 4) at 6 Months	105
Physical Examination	105
Blood Pressure Profile.....	105
Current Treatment	105
Treatment Evaluation	106
Treatment Prescribed.....	106
Prescriptions	106
6.6 Discussion	106
References.....	109

Case lâm sàng 1

THA kháng trị thực sự

1.1 Case lâm sàng

M. B., một nữ giúp việc da trắng 54 tuổi, đến phòng khám vì tăng huyết áp không kiểm soát được.

Khi cô 49 tuổi, ở tuổi mãn kinh, cô được chẩn đoán là bị tăng huyết áp độ 2.

Ban đầu, cô đã được điều trị bằng thuốc chẹn beta - bisoprolol 5 mg và sau vài tháng, một thuốc ức chế men chuyển đã được thêm vào (ramipril 5 mg) bởi bác sĩ đa khoa.

Trong những tháng tiếp theo, bệnh nhân không có triệu chứng, nhưng theo mô tả của bệnh nhân, việc kiểm soát huyết áp là không tốt.

Sau 1 năm điều trị hạ huyết áp đã được thay đổi do kiểm soát huyết áp kém, và liệu thuốc ức chế men chuyển và chẹn beta đã được tăng lên bởi bác sĩ đa khoa: ramipril 10 mg và bisoprolol 10 mg mỗi ngày một lần.

Trong những tháng tiếp theo, kiểm soát huyết áp được xác định là “đạt yêu cầu”.

Vào đầu năm nay, bệnh nhân tái khám bác sĩ đa khoa vì đau đầu nhẹ tái phát. Tại phòng khám, huyết áp > 150/100 mmHg và hydrochlorothiazide đã được thêm vào, với liều 25 mg mỗi ngày một lần.

Tiền sử gia đình

Mẹ cô, 78 tuổi, bị tăng cholesterol máu. Cha cô qua đời ở tuổi 80 vì xuất huyết não. Cô bị tăng huyết áp từ năm 50 tuổi. Cô có một anh trai (50 tuổi), đang điều trị statin vì tăng cholesterol máu và một chị gái (51 tuổi), khỏe mạnh.

Cô sống với chồng, người có sức khỏe tốt và họ có một con gái.

Tiền sử bản thân

Cô chưa bao giờ hút thuốc lá. Cô không uống rượu và có thói quen ít vận động.

Cô bị tăng cholesterol máu và đang dùng simvastatin (20 mg mỗi ngày một lần).

Cô không có yếu tố nguy cơ tim mạch nào khác, các tình trạng lâm sàng liên quan hoặc các không liên quan đến tim mạch.

Thăm khám lâm sàng

- Cân nặng: 86 kg
- Chiều cao: 166 cm
- BMI: 31.2 kg/m²
- Chu vi vòng eo: 96 cm
- Hô hấp: 12 lần/phút
- Nghe tim: thổi tâm thu độ 1 ở mỏm
- Mạch khi nghỉ: nhịp đều 66 lần/phút
- Động mạch cảnh: không âm thổi
- Động mạch đùi và bàn chân: sờ được
- Phổi trong
- Không phù các chi
- Các thăm khám còn lại bình thường

Xét nghiệm

- Haemoglobin: 14.0 g/dL
- Haematocrit: 44%
- Fasting plasma glucose: 96 mg/dL
- Fasting lipids: total cholesterol 172 mg/dL; HDL 44 mg/dL; triglycerides 146 mg/dL (LDL, Friedewald formula: 99 mg/dL),
- Điện giải đồ: Na 144 mEq/L; K 3.9 mEq/L
- Uric Acid: 4.9 mg/dL
- Chức năng thận: creatinine 0.9 mg/dL; eGFR (EPI formula): 73 mL/phút/1.73 m²
- Phân tích nước tiểu (dipstick): bình thường
- Tỷ albumin/creatinine niệu: 18 mg/g
- Chức năng gan bình thường
- TSH bình thường

Dữ liệu HA

Cô M.B. đã thực hiện các phép đo giá trị huyết áp tại nhà hàng ngày, chủ yếu vào buổi chiều (single measurement).

- HA tại nhà (trung bình): 150–155/100 mmHg.
- HA tư thế ngồi tại phòng khám: 160/106 mmHg (tay phải); 158/104 mmHg (tay trái).
- HA tư thế đứng: 152/106 mmHg sau 1 phút.
- HA 24-h: 150/99 mmHg; nhịp tim 63 lần/phút.
- Daytime BP: 154/101 mmHg; nhịp tim 65 lần/phút.
- Night-time BP: 143/95 mmHg; nhịp tim 58 lần/phút.
- Dữ liệu HA 24h có thể được xác định là “non-dipping pattern” (kiểu không trũng HA), mức giảm HA tâm thu ngày/đêm là 7%. Độ biến thiên HA không tăng.

Dữ liệu HA lưu động 24h được minh họa trong hình Fig. 1.1.

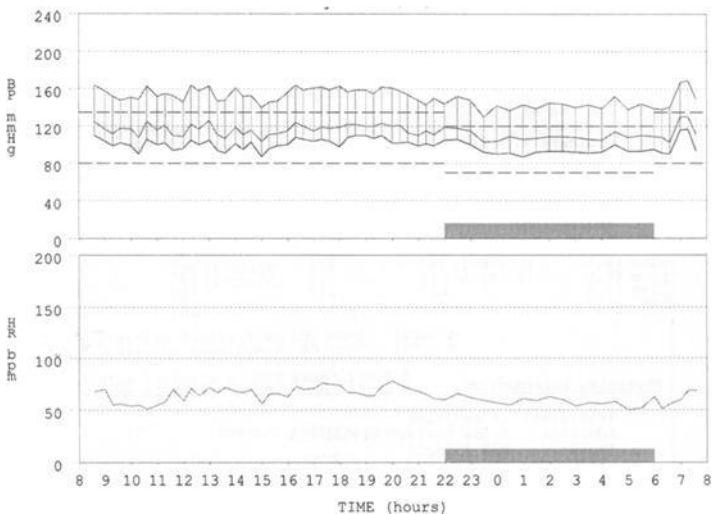


FIGURE 1.1 24-Hour ambulatory blood pressure monitoring

ECG 12 chuyển đạo

Nhịp xoang, không có LVH (Cornell voltage <3.5 mV, Cornell product <244 mV*ms, r aVL <1.1 mV).

Tái cực bình thường và không có dấu hiệu “strain” (tăng gánh) (Fig. 1.2).

Trong khi khám, chồng cô đã được hỏi về chất lượng giấc ngủ của cô (ngáy, chứng ngưng thở, ngủ không yên), và vào cuối cuộc phỏng vấn, chứng ngưng thở khi ngủ được đánh giá là không thể xảy ra ở bệnh nhân này.

Điều trị hiện tại

Ramipril 10 mg một lần/ngày (h 8:00); bisoprolol 10 mg lần/ngày (h 08.00); hydrochlorothiazide 25 mg (h 8:00).

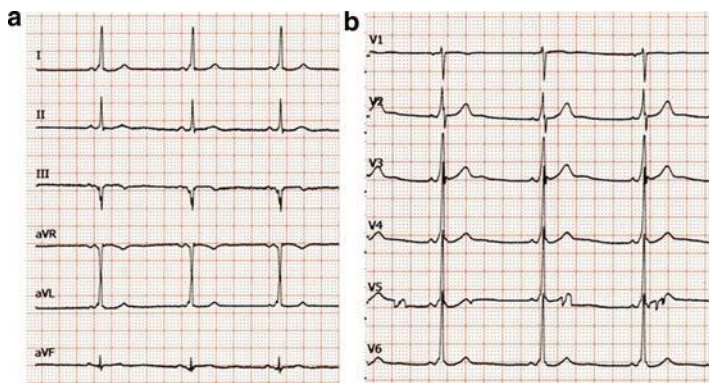


FIGURE 1.2 (a, b) Electrocardiogram

Chẩn đoán

- **THA kháng trị:** THA động mạch (độ 2) với kiểm soát HA không đạt yêu cầu mặc dù điều trị kết hợp với ba loại thuốc.
- Béo phì trung tâm (độ 1, BMI 31)
- Tăng cholesterole máu
- Thói quen ít vận động
- Không có bằng chứng về tổn thương cơ quan liên quan đến tăng huyết áp hoặc các tình trạng lâm sàng liên quan.

Nguy cơ tim mạch toàn thể của bệnh nhân này là gì?

Câu trả lời có thể là:

1. Thấp
2. Trung bình
3. Trung bình - cao
4. Cao

Theo ESC 2013, bệnh nhân có nguy cơ trung bình-cao [1].

Lựa chọn điều trị tốt nhất cho bệnh nhân này là gì?

Câu trả lời có thể là:

1. Thêm một thuốc khác.
2. Triệt đốt thần kinh giao cảm động mạch thận (Renal denervation).
3. Tăng cường thay đổi lối sống.
4. Tăng cường thay đổi lối sống và loại trừ THA thứ phát.

Điều trị đánh giá

- ✓ Tiếp tục điều trị với thuốc ức chế men chuyển, còn chẹn beta và lợi tiểu tạm thời bị dừng vì có thể gây nhiễu (interference) với nồng độ aldosterone và renin.
- ✓ Verapamil phóng thích chậm 120 2 lần/ngày được bắt đầu.
- ✓ Doxazosin 4 mg vào buổi tối được bắt đầu.

Y lệnh

- ✓ Lấy mẫu xét nghiệm hoạt hóa renin huyết tương và aldosterone đã được lên kế hoạch - sau ít nhất 4 tuần để rửa sạch khỏi điều trị hiện tại.
- ✓ Cortisol trong nước tiểu 24h.
- ✓ Siêu âm tim cũng được chỉ định, với mục đích chính là đánh giá cấu trúc và chức năng thất trái, và kích thước nhĩ trái.
- ✓ Bệnh nhân được hướng dẫn tăng cường hoạt động thể chất (cường độ nhẹ, ít nhất 4 ngày mỗi tuần), giảm lượng calo và lượng muối.

Bệnh nhân cũng được khuyên nên liên hệ với bác sĩ trong trường hợp tăng huyết áp nặng (tăng huyết áp độ 3)

1.2 Theo dõi: tái khám lần 1 sau 5 tuần

Lúc đến tái khám: bệnh nhân ổn.

Cô đã đo huyết áp hàng ngày và giá trị HA tại nhà trung bình là 150/94 mmHg.

Cô đã bắt đầu hoạt động thể chất nhẹ ba lần mỗi tuần với những hiệu quả tích cực ban đầu (giảm 2 kg).

Không có phản ứng bất lợi hoặc tác dụng phụ nào liên quan đến thuốc.

Thăm khám lâm sàng

- Cân nặng: 84 kg
- BMI: 30.48 kg/m²
- Mạch khi nghỉ: nhịp đều 66 lần/phút
- Các thông số lâm sàng khác không thay đổi

Dữ liệu HA

- HA tại nhà (trung bình): 150/94 mmHg (trung bình của những lần đo vào buổi sáng và buổi tối)
- HA tư thế ngồi (tại phòng khám): 158/98 mmHg (tay trái)
- HA tư thế đứng: 152/98 mmHg (sau 1 phút)

Điều trị hiện tại

- ✓ Verapamil phóng thích chậm 120 2 lần/ngày
- ✓ Doxazosin 4 mg vào buổi tối

Nồng độ Aldosterone, Renin và Cortisol

- Aldosterone: 140 pg/mL
- Renin: 6 µUI/mL
- Tỷ số Aldosterone/renin: 2.3
- Cortisol niệu: bình thường

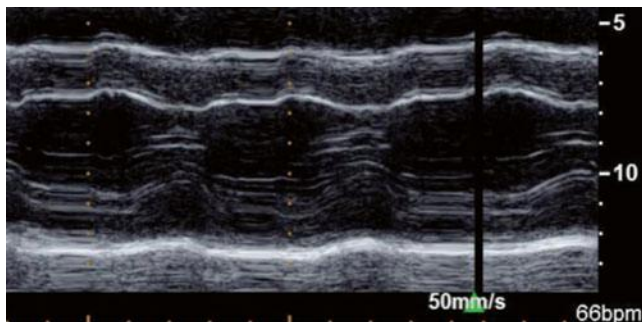


FIGURE 1.3 Echocardiogram showing left ventricular hypertrophy

Siêu âm tim

Siêu âm tim cho thấy kích thước bên trong (internal dimensions) tâm thất trái bình thường với sự gia tăng khối lượng thất trái và tăng độ dày thành tương đối: **phì đại thất trái, type đồng tâm** (chỉ số khối cơ LV $54 \text{ g/m}^{2.7}$; độ dày thành tương đối 0,53). Chức năng tâm thu nội tâm mạc (endocardial systolic function) bảo tồn, phân suất co rút giữa thành (midwall fractional shortening) giảm. Việc đánh giá các chỉ số Doppler của chức năng tâm trương với cả Doppler thông thường và Doppler mô cho thấy LV relaxation bị suy yếu (thời gian thư giãn đồng thể tích 110 ms), không có dấu hiệu tăng áp lực đổ đầy LV (E/Em 8). Kích thước tâm nhĩ trái và kích thước của gốc động mạch chủ là bình thường. Trào ngược van 2 lá nhẹ (+) (Fig. 1.3).

Siêu âm động mạch cảnh

Các mảng nhỏ trên các phân nhánh động mạch cảnh. Không hẹp (Fig. 1.4)



FIGURE 1.4 Echo colour Doppler of the carotid arteries

Chẩn đoán

Cường aldosterone nguyên phát?

1. Đúng
2. Sai

Tỷ aldosterone/renin là 2,3, thấp hơn ngưỡng gợi ý (< 3.7) [5], hơn nữa, nồng độ aldosterone tuyệt đối không tăng (< 150 pg/mL); do đó, cường aldosteron nguyên phát đã được loại trừ. Cortisol niệu cũng nằm trong phạm vi bình thường. Hơn nữa, không có bằng chứng về hẹp động mạch thận hoặc bệnh thận và không có rối loạn giấc ngủ.

Do đó, chẩn đoán cuối cùng là:

- THA nguyên phát, kháng trị
- Độ 2, nguy cơ tim mạch cao

- Tổn thương tim tiền lâm sàng (phi đại thất trái đồng tâm), LV diastolic relaxation giảm: tổn thương mạch máu tiền lâm sàng.
- Béo phì bụng

Điều trị đánh giá

- ✓ Điều trị bằng thuốc chẹn kênh canxi được duy trì, chuyển sang dùng dihydropyridine mạnh với liều tối đa.
- ✓ Một thuốc chẹn thụ thể angiotensin tác dụng dài đã được thêm vào, với liều lượng tối đa.
- ✓ Một loại thuốc lợi tiểu giống thiazide mạnh đã được thêm vào.

Thuốc cụ thể

- Viên kết hợp liều cố định: Olmesartan 40+ amlodipine 10 mg một lần/ngày lúc 08.00 am
- Chlortalidone 25 mg một lần/ngày lúc 08.00 am

Y lệnh

- ✓ Đánh giá HA tại nhà định kỳ theo khuyến cáo của guidelines
- ✓ Kiểm soát chức năng thận (ARB và lợi tiểu liều cao)
- ✓ Hoạt động thể chất đều đặn và tiêu thụ lượng calo thấp

1.3 Theo dõi: tái khám lần 2 sau 3 tháng

Đến tái khám: bệnh nhân ổn.

Cô ấy đang theo một chế độ ăn uống lành mạnh hơn và thực hiện hoạt động thể chất thường xuyên, ba hoặc bốn lần mỗi tuần. Cân nặng được cải thiện (giảm 6 kg so với lần khám đầu tiên).

Cô bày tỏ sự ưa thích của mình đối với viên kết hợp liều cố định (1 viên thuốc duy nhất).

- Điện giải: Na 144 mEq/L; K 3.5 mEq/L
- Uric acid: 5.0 mg/dL
- Chức năng thận: creatinine 0.9 mg/dL; eGFR (EPI formula, 70 mL/phút/1.73 m²)

Thăm khám lâm sàng

- Cân nặng: 80 kg
- BMI: 29 kg/m^2
- Chu vi vòng eo: 89 cm
- Mạch khi nghỉ: nhịp đều 72 lần/phút
- Các thông số lâm sàng khác không thay đổi

Dữ liệu HA

- HA tại nhà (trung bình): 140/90 mmHg (sáng sớm)
- HA tư thế ngồi: 148/88 mmHg (trung bình của 3 lần đo ở tư thế ngồi)
- HA tư thế đứng: 144/92 mmHg

Điều trị hiện tại

- Viên thuốc kết hợp liều cố định: Olmesartan 40 + amlodipine 10 mg một lần/ngày lúc 08.00 am;
- Chlortalidone 25 mg lần/ngày lúc 08.00 am

Điều trị đánh giá

- ✓ Spironolactone 25 mg lần/ngày lúc được thêm vào.
- ✓ Sự kết hợp ARB, lợi tiểu và chẹn canxi được duy trì.

Y lệnh

- ✓ Đánh giá HA tại nhà định kỳ theo khuyến cáo của guidelines
- ✓ Kiểm soát định kỳ creatinine, natri và kali với mẫu máu đầu tiên sau 3 tuần (sử dụng thuốc lợi giữ kali)

- ✓ Tái khám theo dõi thường xuyên tại phòng khám của bác sĩ đa khoa (nếu HA không được kiểm soát tốt, đánh giá thêm tại phòng khám chuyên khoa tăng huyết áp, sau ít nhất 6 tuần điều trị và thay đổi lối sống)

1.4 Theo dõi: tái khám lần 3 sau 1 năm

Sau 1 năm bệnh nhân đến phòng khám tăng huyết áp để tái khám.

Cô thường xuyên tái khám bác sĩ gia đình.

Cô ở trong tình trạng lâm sàng tốt.

Cô đang duy trì một lối sống lành mạnh (hoạt động thể chất bốn lần mỗi tuần); Chế độ ăn uống của cô rất giàu trái cây và rau quả, nghèo muối.

Cô hiểu tầm quan trọng của việc điều trị hạ huyết áp để giảm nguy cơ tim mạch.

Thăm khám lâm sàng

- Cân nặng: 75 kg
- BMI: 27 kg/m²
- Chu vi vòng eo: 85 cm
- Mạch khi nghỉ: nhịp đều 66 lần/phút
- Các thông số lâm sàng khác không thay đổi

Dữ liệu HA

- HA tại nhà (trung bình): 130/80 mmHg
- HA tư thế ngồi: 136/82 mmHg
- HA tư thế đứng: 132/86 mmHg

ECG 12 chuyển đạo

Nhịp xoang, dẫn truyền nhĩ thất và nội thất bình thường, đoạn ST bình thường và không có dấu hiệu LVH.

Điều trị hiện tại

- Viên thuốc kết hợp liều cố định: Olmesartan 40 + amlodipine 10 mg một lần/ngày lúc 08.00 am
- Chlortalidone 25 mg một lần/ngày lúc 08.00 am
- Spironolactone 25 mg một lần/ngày lúc 16.00 pm

Điều trị đánh giá

- ✓ Không thay đổi liệu pháp điều trị hiện tại

Y lệnh

- ✓ Đánh giá HA tại nhà định kỳ theo khuyến cáo của guidelines
- ✓ Hoạt động thể chất thường xuyên và tiêu thụ lượng calo thấp.
- ✓ Làm lại HA lưu động 24h để xác nhận HA đã được kiểm soát.
- ✓ Siêu âm tim trong 6-12 tháng tới để đánh giá hiệu quả điều trị lên khối cơ và chức năng của LV (sự hồi phục của LVH xác nhận rằng chế độ điều trị có hiệu quả và xác định bệnh nhân có nguy cơ tim mạch thấp hơn, so với người không phục hồi, độc lập với các yếu tố nguy cơ tim mạch khác).

1.5 Thảo luận

Tăng huyết áp kháng trị được xác định theo Hướng dẫn tăng huyết áp ESH/ESC 2013 là huyết áp tâm thu hoặc huyết áp tâm trương vẫn ở trên mục tiêu (ví dụ > 140/90 mm Hg đối với hầu hết bệnh nhân), mặc dù tuân thủ các biện pháp lối sống và điều trị được lý với liều lượng tối đa của ít nhất ba loại thuốc hạ huyết áp, trong đó có một loại thuốc lợi tiểu [1].

Tuổi cao, chủng tộc da đen, giới tính nữ, béo phì, thói quen ít vận động, tiêu thụ quá nhiều muối và/hoặc rượu, tiểu đường, hội chứng chuyển hóa, bệnh thận và tăng huyết áp lâu dài, kiểm soát kém có liên quan đến kháng trị [2].

Tăng huyết áp kháng trị được công nhận là kiểu hình lâm sàng có nguy cơ tim mạch cao [3]. Sự gia tăng nguy cơ tim mạch có khả năng qua trung gian là huyết áp không được kiểm soát và bệnh đồng mắc thường xuyên như béo phì, ngưng thở khi ngủ, đái tháo đường và tổn thương cơ quan đích (bệnh thận, LVH và bệnh tim mạch). Mỗi quan hệ giữa tăng huyết áp kháng trị và bệnh tim mạch/tổn thương cơ quan đích có thể là hai chiều: tăng huyết áp kháng trị có thể trực tiếp gây ra sự phát triển và làm xấu đi tổn thương cơ quan đích, thông qua việc tăng huyết áp kéo dài. Mặt khác, sự hiện diện của tổn thương cơ quan đích tim mạch có thể góp phần làm suy yếu khả năng điều trị, làm tăng huyết áp khó kiểm soát hơn [4].

Trường hợp lâm sàng này mô tả một trường hợp điển hình của tăng huyết áp kháng trị thực sự. Trong thực tế, kiểm soát HA không đạt được mặc dù đã thay đổi lối sống và chiến lược điều trị được thiết kế tốt dựa trên sự kết hợp hợp lý giữa các thuốc với tác dụng hiệp đồng ở liều tối đa. Phát hiện phì đại thất trái đồng tâm và thư giãn suy yếu khi siêu âm tim hỗ trợ thêm khả năng kiểm soát huyết áp lâu dài kém và cho thấy nguy cơ tim mạch cao ở bệnh nhân này [4].

Điều trị tăng huyết áp kháng trị thực sự là một thách thức. Sau khi chẩn đoán chính xác [1, 2, 4, 5], chiến lược điều trị nên được điều chỉnh cho bệnh nhân, nhưng nói chung, nên bao gồm lợi tiểu liều tối đa, ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin và chẹn canxi, trong trường hợp không có chỉ định bắt buộc đối với các thuốc khác. Bà M.B. đã được điều trị bằng chlortalidone, một loại thuốc lợi tiểu giống thiazide. Một số, nhưng không phải tất cả, các tác giả tin rằng thuốc lợi tiểu giống thiazide, và không phải hydrochlorothiazide, nên được kê toa cho bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị. Trên thực tế, người ta đã đưa ra giả thuyết rằng hydrochlorothiazide có thể kém hiệu quả hơn trong việc giảm huyết áp (và có thể cả các biến cố tim mạch) so với thuốc lợi tiểu giống thiazide như chlortalidone hoặc indapamide. Một phân tích tổng hợp gần đây, dựa trên so sánh đối đầu giữa hai loại thuốc lợi tiểu, hỗ trợ hiệu quả hạ huyết áp tốt hơn của thuốc lợi tiểu giống thiazide, nhưng phải thừa nhận rằng không thể rút ra

kết luận chắc chắn, vì nghiên cứu này không lớn, không ngẫu nhiên, và đã được thiết kế với mục đích này [6].

Khi chẩn đoán tăng huyết áp kháng trị thực sự, việc lựa chọn thuốc thứ tư nên dựa trên đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân, vì dữ liệu dựa trên các thử nghiệm ngẫu nhiên là rất ít [1]. Spironolactone đang đạt được thành công như một loại thuốc thứ tư ở bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị, do hiệu quả trong việc giảm các giá trị huyết áp, như đã được chứng minh trong một phân tích post hoc ở nghiên cứu ASCOT [7]. Ở những bệnh nhân không có tăng aldosteron nguyên phát, đáp ứng huyết áp với thuốc kháng aldosteron có thể được đánh giá bằng nồng độ aldosterone huyết tương tăng thường đi kèm với tăng huyết áp kháng trị, vì bài tiết aldosterone thoát khỏi sự giảm sớm liên quan đến chẹn RAS.

Gần đây, kết quả của thử nghiệm “Optimal Treatment of Drug Resistant Hypertension-PATHWAY 2” trial đã được trình bày tại Congress of the European Society of Cardiology và công bố trên Lancet [8]. Điều trị bằng spironolactone cho kết quả vượt trội hoàn toàn so với các chiến lược điều trị khác được thử nghiệm, dựa trên beta-blocker bisoprolol và α -blocker doxazosin.

Take-Home Messages

- Tăng huyết áp kháng trị được xác định theo Hướng dẫn tăng huyết áp ESH/ESC 2013 là huyết áp tâm thu hoặc huyết áp tâm trương vẫn nằm trên mục tiêu, mặc dù tuân thủ các biện pháp lối sống và điều trị bằng dược lý với liều tối đa của ít nhất ba loại thuốc hạ huyết áp, có thể bao gồm một loại thuốc lợi tiểu.
- Tăng huyết áp kháng trị thực sự là một tình trạng đặc trưng bởi nguy cơ tim mạch cao.
- Chiến lược điều trị nên dựa trên sự kết hợp được thiết kế tốt của thuốc hạ huyết áp với tác dụng hiệp đồng ở liều tối đa.

(continued)

Take-Home Messages (continued)

- Trong hầu hết các trường hợp, sự kết hợp của các loại thuốc nên bao gồm lợi tiểu liều tối đa, ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin và chẹn canxi, trong trường hợp không có chỉ định bắt buộc đối với các loại thuốc khác.
- Là thuốc thứ tư, đáp ứng tốt đã được báo cáo khi sử dụng chất đối kháng thụ thể mineralocorticoid, ví dụ spironolactone, ngay cả ở liều thấp (25-50 mg/ngày) và với thuốc chẹn alpha-1-doxazosin..
- Dữ liệu rất gần đây cung cấp hỗ trợ thêm cho việc sử dụng thuốc kháng aldosterone như thuốc thứ tư ở những bệnh nhân này. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng việc sử dụng thuốc kháng aldosterone đòi hỏi phải theo dõi thường xuyên creatinine và chất điện giải.

References

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–357.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, 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.
3. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125:1635–42.

4. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Painsi A, Agabiti-Rosei C, Aggiusti C, Agabiti Rosei E. Resistant hypertension and target organ damage. *Hypertens Res.* 2013;36(6):485–91.
5. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young Jr WF, Montori VM, Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3266–81.
6. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension.* 2015;65(5):1041–6.
7. Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hyper-tension.* 2007;49:839–45.
8. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salsbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ, British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015;386: 2059–68.

Case lâm sàng 2

THA giả kháng trị: HA cao do các chất ngoại sinh

2.1 Case lâm sàng

Một BN nữ da trắng 28 tuổi, kỹ thuật viên phòng xét nghiệm, đã đến echolab của Phòng khám chuyên khoa Tăng huyết áp với chỉ định siêu âm tim và siêu âm động mạch cảnh để đánh giá tổn thương cơ quan tiền lâm sàng do tăng huyết áp.

Cô đang dùng levothyroxin vì bệnh suy giáp nguyên phát do viêm tuyến giáp Hashimoto.

Cô đã được bác sĩ nội tiết của mình đến khám khoảng 2 tháng trước vì đau đầu nhẹ và tăng huyết áp khởi phát trong 5 ngày gần đây. Tại thời điểm đến khám lần đầu tiên tại phòng khám nội tiết, giá trị huyết áp (HA) là 210/120 mmHg (tư thế ngồi, sau 3 phút nghỉ ngơi). Amlodipine 10 mg đã được kê cho bệnh nhân; tự đo huyết áp cũng đã được đề xuất, cùng với việc theo dõi nghiêm ngặt tại phòng khám.

Sau 10 ngày, giá trị HA không thay đổi và viên kết hợp liều cố định enalapril/hydrochlorothiazide 20/12,5 mg đã được thêm vào (sau đó liều được tăng lên 20/12,5 × 2).

Sau 2 tuần khác, giá trị HA không thay đổi. Chuyên gia đã lên kế hoạch kiểm tra toàn bộ nguyên nhân tăng huyết áp thứ phát. Kết quả siêu âm thận với Doppler cho thấy động mạch thận bình thường. Thuốc ức chế men chuyển và thuốc lợi tiểu đã bị dừng lại, do hiệu quả không rõ ràng và do sự gây nhiễu có thể xảy ra với nồng độ aldosterone và renin.

Tiền sử gia đình

Mẹ cô 58 tuổi, có sức khỏe tốt. Cha cô bị tăng cholesterol máu. Cô ấy độc thân, sống một mình.

Tiền sử bản thân

Cô ấy không uống rượu và hoạt động thể chất. Cô hút khoảng mười điếu thuốc mỗi ngày.

Không có yếu tố nguy cơ tim mạch nào khác, cũng như tình trạng lâm sàng liên quan hoặc không liên quan đến tim mạch.

Thăm khám lâm sàng

- Cân nặng: 46 kg
- Chiều cao: 158 cm
- BMI: 18.4 kg/m^2
- Hô hấp: 11 lần/phút
- Tim: bình thường
- Mạch khi nghỉ: nhịp đều 72 lần/phút
- Động mạch cánh: không âm thổi
- Động mạch đùi và bàn chân: sờ được
- Phổi trong
- Không phù chi
- Các thăm khám khác bình thường

Xét nghiệm

- Haemoglobin: 12.3 g/dL
- Haematocrit: 38%
- Fasting plasma glucose: 82 mg/dL

- Fasting lipids: total cholesterol 176 mg/dL; HDL 58 mg/dL; triglycerides 115 mg/dL (LDL, Friedewald formula: 95 mg/dL)
- Điện giải: Na 143 mEq/L; K 3.3 mEq/L (giới hạn bình thường của phòng XN: 3.3–4.7)
- Uric acid: 3.9 mg/dL
- Chức năng thận: creatinine 0.6 mg/dL; eGFR (EPI formula): 125 mL/phút/1.73 m²
- Phân tích nước tiểu (dipstick): bình thường
- Tỷ albumin/creatinine niệu 16 mg/g
- Chức năng gan bình thường
- TSH bình thường

Dữ liệu HA

Khi đến echolab của phòng khám tăng huyết áp, cô đã bắt đầu đo các giá trị huyết áp tại nhà mỗi ngày, vào buổi sáng trước khi ăn sáng và buổi tối trước khi ăn tối; cô đã được hướng dẫn ghi lại giá trị trung bình của 2-3 lần đo.

- HA tại nhà (trung bình) 150/100 mmHg.
- HA tư thế ngồi tại phòng khám: 155/110 mmHg (tay phải); 152/110 mmHg (tay trái).
- HA tư thế đứng: 148/112 mmHg sau 1 phút.

Dữ liệu theo dõi huyết áp lưu động cho thấy sự gia tăng ổn định các giá trị HA trong 24 giờ, với các giá trị phần lớn vượt quá ngưỡng đề xuất trong cả ban ngày và ban đêm.

- HA 24-h: 155/111 mmHg; nhịp tim: 71 lần/phút
- Daytime BP: 160/116 mmHg; nhịp tim: 74 lần/phút
- Night-time BP: 143/100 mmHg; nhịp tim: 67 lần/phút

Nhìn chung, kết quả của ABPM (theo dõi HA lưu động) cho thấy sự gia tăng nghiêm trọng của các giá trị HA. Việc giảm HA trong thời gian ban đêm là borderline - đường biên giới (HA tâm thu ngày/đêm giảm 10,5%).

Dữ liệu HA lưu động 24h được minh họa trong hình Fig. 2.1.

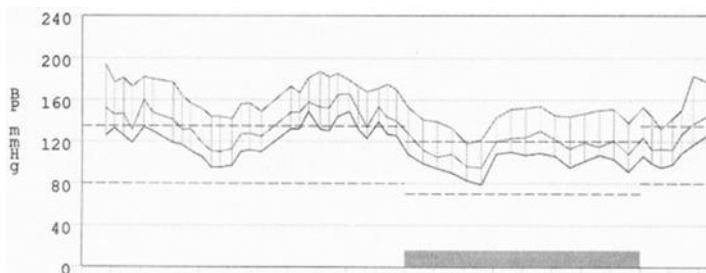


FIGURE 2.1 24-hour blood pressure profile

ECG 12 chuyển đạo

ECG bình thường (nhịp xoang; Cornell voltage <3.5 mV, Cornell product <244 mV ms, r aVL <1.1 mV).

Tái cực bình thường.

Soi đáy mắt

Khám nhãn khoa để đánh giá các thay đổi võng mạc tăng huyết áp đã được thực hiện khẩn cấp. Kết quả bình thường.

Điều trị hiện tại

Amlodipine 10 mg một lần/ngày (h 8:00).

Chẩn đoán

Bệnh nhân được chẩn đoán tạm thời là:

- **THA nặng (độ 3) mới khởi phát** (nghi ngờ tăng huyết áp thứ phát, đang được kiểm tra).
- Suy giáp nguyên phát do viêm tuyến giáp Hashimoto.



FIGURE 2.2 Echocardiogram: parasternal long axis view

Siêu âm tim

Siêu âm tim cho thấy kích thước bên trong tâm thất trái (LV) bình thường (đường kính cuối tâm trương 4,7 cm), **hình thái (geometr) và chỉ số khối cơ thất trái bình thường** (độ dày vách liên thất 0,94 cm, thành sau 0,75 cm, chỉ số khối cơ LV 116 g, chỉ số LVMI 83 g/m² và 34 g/m^{2.7}; độ dày thành tương đối 0,34) (Fig. 2.2). Chức năng nội mạc, giữa thành và trục dọc (endocardial, midwall and longitudinal systolic function) bảo tồn. Phân suất tống máu thất trái là 55%. Việc đánh giá các chỉ số Doppler của chức năng tâm trương với cả Doppler thông thường và Doppler mô cho thấy mô hình bình thường (tỷ E/A 1.6, E dec t 210 ms, thời gian thư giãn đồng thể tích 88 ms), không có dấu hiệu tăng áp lực đồ đầy LV (E/Em 7.4) (Fig. 2.3). Kích thước nhĩ trái: kích thước thẳng (cạnh ức) 3 cm, thể tích 27 ml/m².

- Động mạch chủ: kích thước bình thường (Fig. 2.4).
- Trào ngược van 2 lá và 3 lá nhẹ (+). Áp lực động mạch phổi 24 mmHg.

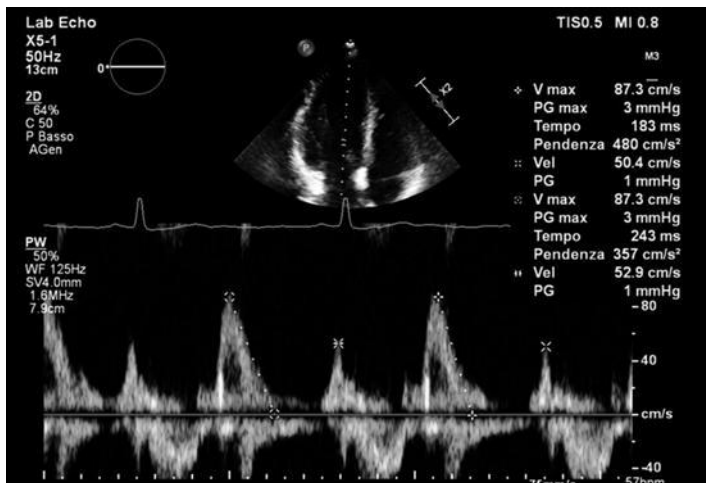


FIGURE 2.3 Echocardiogram: transmittal flow

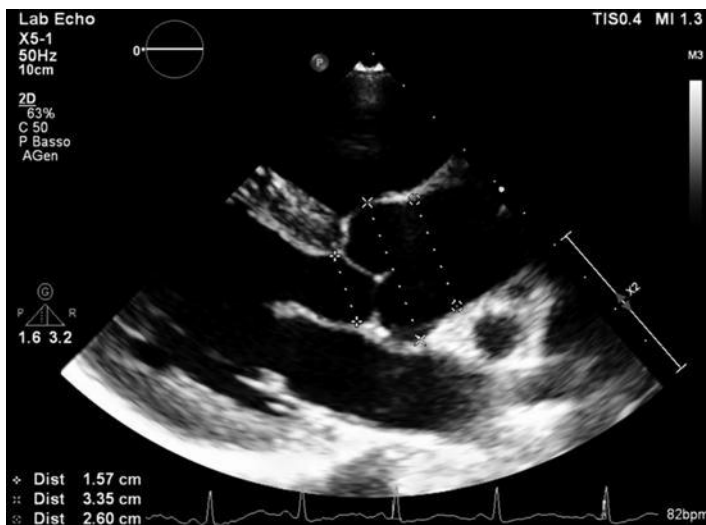


FIGURE 2.4 Echocardiogram: aortic size

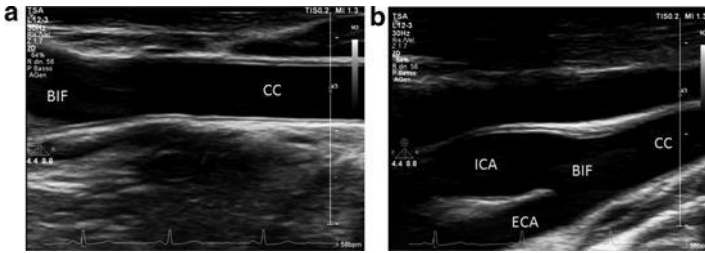


FIGURE 2.5 (a, b) Carotid artery ultrasound. CC, common carotid; BIF, carotid bifurcation; ICA, internal carotid artery; ECA, external carotid artery

Siêu âm động mạch cảnh

Độ dày lớp nội – trung mạc bình thường ở động mạch cảnh chung, chỗ phân nhánh và động mạch cảnh trong cả hai bên. Động mạch đốt sống: dòng chảy bình thường (Fig. 2.5).

Nguy cơ tim mạch toàn thể của bệnh nhân này là gì?

Câu trả lời có thể là:

1. Thấp
2. Trung bình
3. Cao
4. Rất cao

Nguy cơ tim mạch theo ESH/ESC 2013 là cao; trong trường hợp này, mức độ nguy cơ được điều khiển bởi mức HA rất cao chứ không phải bởi các yếu tố nguy cơ khác hay tổn thương cơ quan và bệnh đi kèm.

Trong bệnh sử lâm sàng sơ bộ tại echolab của phòng khám tăng huyết áp, bệnh nhân đã cho thấy các kết quả đầu tiên của các xét nghiệm nội tiết do bác sĩ nội tiết chỉ định (mẫu XN được lấy sau khi loại bỏ ảnh hưởng của thuốc ACEi + lợi tiểu):

Plasma aldosterone (orthostatism): <37 pg/ml

Plasma renin (orthostatism): <5 μ UI/ml

Cortisol niệu (24 h): 20 mcg

Metanephrines niệu: ongoing

Trong bệnh sử lâm sàng sơ bộ tại echolab của phòng khám tăng huyết áp, bác sĩ đã hỏi về việc sử dụng thuốc bất hợp pháp, các chất khác và đặc biệt là cam thảo hoặc thuốc xìt mũi.

Bệnh nhân thừa nhận đã bắt đầu ăn kẹo cam thảo hàng ngày khoảng 1 tháng trước.

Điều trị đánh giá

- ✓ Tiếp tục điều trị với amlodipine.
- ✓ Doxazosin 1 mg được chỉ định; sau đó bệnh nhân được chỉ định nâng lên 2 mg lúc 20 giờ với đo HA thường xuyên.
- ✓ Bệnh nhân được yêu cầu ngừng dùng kẹo cam thảo (lời khuyên về tác hại có thể xảy ra và mức độ tăng HA nghiêm trọng có thể xảy ra liên quan đến việc dùng một lượng lớn cam thảo đã được đưa ra).

Y lệnh

- ✓ Đo HA tối thiểu 3 lần một ngày
- ✓ Bệnh nhân đã được gửi trở lại phòng khám bác sĩ nội tiết để điều chỉnh liệu pháp hạ huyết áp (nghĩa là giảm/rút trong trường hợp HA giảm, tăng liều nếu kiểm soát HA không đủ)



FIGURE 2.6 Various forms of licorice that can be found in the market

2.2 Theo dõi: tái khám lần 1 tại phòng khám Nội tiết (1 ngày sau khi siêu âm tim và sau khi bắt đầu dùng Doxazosin)

Đau đầu đã biến mất.

Cô đã đo huyết áp vào tối hôm trước (150/100 mmHg) và cùng buổi sáng của ngày tái khám (140/90 mmHg).

Không có phản ứng bất lợi hoặc tác dụng phụ liên quan đến thuốc.

Thăm khám lâm sàng

- Mạch khi nghỉ: nhịp đều 76 lần/phút
- Các thông số lâm sàng khác không thay đổi

Điều trị hiện tại

- ✓ Amlodipine 10 mg một lần/ngày vào buổi sáng
- ✓ Doxazosin 2 mg vào buổi tối trước khi tái khám

Điều trị đánh giá

- ✓ Điều trị bằng thuốc chẹn kênh canxi được duy trì; giảm một nửa liều amlodipine nếu HA < 140/90 mmHg, dự đoán có thể giảm HA khi ngừng sử dụng cam thảo..
- ✓ Doxazosin 2 mg được duy trì, cho đến khi có kết quả metanephrin.

Y lệnh

- ✓ Đo HA tối thiểu 3 lần một ngày. Theo dõi trong những ngày tiếp theo tại phòng khám bác sĩ đa khoa.

2.3 Theo dõi: tái khám lần 2 (4 ngày sau khi siêu âm tim)

Bệnh nhân được giảm amlodipine xuống còn 5 mg vào buổi sáng và doxazosin xuống còn 1 mg vào buổi tối.

Thăm khám lâm sàng

- Mạch khi nghỉ: nhịp đều 76 lần/phút
- Các thông số lâm sàng khác không thay đổi

Dữ liệu HA

- HA tại nhà (trung bình): 95/60 mmHg
- HA tư thế ngồi tại phòng khám: 90/60 mmHg (trung bình của 3 lần đo ở tư thế ngồi)
- HA tư thế đứng: 86/66 mmHg, nhịp tim 100 lần/phút

Điều trị hiện tại

- Amlodipine 5 mg
- Doxazosin 1 mg

Điều trị đánh giá

- ✓ Điều trị hiện tại được ngừng lại.
- ✓ Phòng xét nghiệm đã liên lạc được: kết quả sơ bộ về liều lượng metanephrin như sau:

Adrenaline: <0.03 mg/24 h.

Noradrenaline: 0.048 mg/24 h.

Dopamine: 0.144 mg/24 h.

Metanephrine: 0.102 mg/24 h.

Normetanephrine: 0.291 mg/24 h.

3-Methoxytyramine: 0.091 mg/24 h.

Do đó, u tủy thượng thận đã bị loại trừ (như mong đợi).

Chẩn đoán

Chẩn đoán:

- **THA nặng (độ 3), thoáng qua, đề kháng điều trị, thứ phát do tiêu thụ cam thảo với liều lượng lớn**
- Suy giáp nguyên phát do viêm tuyến giáp Hashimoto

Y lệnh

- ✓ Bệnh nhân được hướng dẫn để tránh dùng cam thảo.
- ✓ Đo HA tại nhà trong những tuần tiếp theo được khuyến cáo.
- ✓ Theo dõi tại phòng khám bác sĩ đa khoa.

2.4 Theo dõi: tái khám lần 3 sau 1 tháng

Bệnh nhân đang trong tình trạng lâm sàng tốt.

Cô ấy đang duy trì một lối sống lành mạnh, không ăn kẹo cam thảo, nhưng cô ấy vẫn hút mười điếu thuốc mỗi ngày.

- Cân nặng: 46.5 kg
- Chiều cao: 158 cm
- BMI: 18.6 kg/m²
- Hô hấp: 10 lần/phút
- Tim: bình thường
- Mạch khi nghỉ: nhịp đều 80 lần/phút
- Động mạch cảnh: không âm thổi
- Động mạch đùi và bàn chân: sờ được
- Phổi trong
- Không phù chi
- Các thăm khám còn lại bình thường.

Dữ liệu HA

- HA tại nhà (trung bình): 90/68 mmHg
- HA tư thế ngồi: 94/72 mmHg
- HA tư thế đứng: 92/78 mmHg

ECG 12 chuyển đạo

Không được đo (không có chỉ định thích hợp).

Điều trị hiện tại

- Không

Điều trị đánh giá

- ✓ Không

Y lệnh

- ✓ Cai thuốc lá
- ✓ Hoạt động thể chất thường xuyên
- ✓ Chế độ ăn lành mạnh

Chẩn đoán

Chẩn đoán cuối cùng:

- THA nặng (độ 3) thoáng qua, đề kháng điều trị, thứ phát do tiêu thụ một lượng lớn cam thảo.
- Giải quyết hoàn toàn tình trạng tăng huyết áp sau khi ngừng cam thảo
- Suy giáp nguyên phát do viêm tuyến giáp Hashimoto

2.5 Thảo luận

Tăng huyết áp kháng trị không phải là hiếm, với tỷ lệ lưu hành được báo cáo là từ 5 đến 30% tùy theo dân số được kiểm tra (10% có lẽ là ước tính phù hợp nhất) [1, 2]. Tuy nhiên, trong hầu hết các trường hợp, một cách tiếp cận phù hợp có thể tiết lộ các yếu tố có thể đảo ngược chịu trách nhiệm cho tình trạng kiểm soát HA kém. Ở những bệnh nhân được cho là tăng huyết áp kháng trị, công việc chẩn đoán nên bao gồm đánh giá các dạng tăng huyết áp thứ phát có thể. Cần chú ý đặc biệt đến tác dụng có thể có của một số nhóm tác nhân được lý đối với HA, vì chúng có thể đóng góp đáng kể vào khả năng kháng thuốc ở những bệnh nhân này [1, 2].

Trong trường hợp lâm sàng này, một bệnh nhân trẻ đã bị tăng huyết áp trong một cửa sổ thời gian ngắn. Điều này làm tăng nghi ngờ mạnh mẽ của tăng huyết áp thứ phát. Tuy nhiên, trong trường hợp này, các bác sĩ cũng nên xem xét các giải thích khác, chẳng hạn như khả năng tăng HA có thể do thuốc hoặc các chất ngoại sinh gây ra [1]. Các bác sĩ nội tiết tham gia trong việc kiểm tra ban đầu đã không chú ý đầy đủ đến khía cạnh này. Bệnh nhân thường bỏ qua tác dụng có thể của các chất hoặc thuốc đối với các giá trị HA và do đó nên được hỏi cụ thể về việc uống thuốc, cam thảo và thuốc xịt mũi [1–6]. Do giá trị HA tăng đột ngột và nghiêm trọng, bác sĩ nội tiết tham dự cũng yêu cầu chỉ định metanephrines niệu - được coi là xét nghiệm ban đầu tốt nhất khi nghi ngờ pheochromocytoma, do độ nhạy rất cao (> 97 %) [7].

Trong trường hợp được trình bày ở đây, ăn một lượng lớn cam thảo (Fig. 2.6) dẫn đến tăng huyết áp nặng kháng trị. Vào thời cổ đại, người Ai Cập, Babylon, Hy Lạp, La Mã, Bà la môn Ấn Độ và Trung Quốc đã sử dụng cam thảo cho mục đích y tế (Hippocrates sử dụng cam thảo để chữa lành vết thương và đau họng) cũng như hương vị dễ chịu của nó. Nó có nguồn gốc từ rễ của *Glycyrrhiza*, một chi có khoảng 18 loài trong họ đậu Fabaceae (Fig. 2.7). Glycyrrhetic acid inhibits, cả cạnh tranh và bằng cách giảm biểu hiện gen, 11-beta-HSD2, cùng loại enzyme bị thiếu ở bệnh nhân mắc hội chứng dư thừa mineralocorticoid



FIGURE 2.7 *Glycyrrhiza glabra*

(AME), một dạng di truyền hiếm gặp của tăng huyết áp nặng [4, 5]. Do đó, bối cảnh lâm sàng có thể giống với AME: bao gồm tăng huyết áp, yếu cơ, hạ kali máu, nồng độ renin hoạt hóa và nồng độ aldosterone trong huyết tương thấp hoặc một số kết hợp ở trên. Các dấu hiệu và triệu chứng tương tự cũng có thể được gây ra bởi các hợp chất giống cam thảo như carbenoxolone.

Bối cảnh lâm sàng có thể thay đổi đáng kể, không những tùy thuộc vào nồng độ axit glycyrrhetic, mà còn bởi đặc điểm cá nhân của bệnh nhân. Một số kết quả dường như cũng chỉ ra vai trò của khuynh hướng di truyền đối với tăng HA trong quá trình tiếp xúc với cam thảo. Mức độ tăng HA có thể khác nhau giữa các mức tăng nhẹ đến tăng nặng của các giá trị HA và đôi khi là các trường hợp tăng huyết áp cấp cứu [6].

Ở bệnh nhân này, việc không có tổn thương cơ quan tim, mạch máu và thận hỗ trợ thời gian tăng HA tương đối ngắn. Các cơ chế làm tăng giá trị HA trở nên rõ ràng sau cuộc phỏng vấn với bệnh nhân tại echolab, nhưng cũng được xác nhận gián tiếp bằng cách tìm thấy mức renin và aldosterone đặc biệt thấp.

Việc chuẩn hóa tiếp theo của các giá trị HA tiếp tục khẳng định căn nguyên của tăng HA.

Take-Home Messages

- Ở những bệnh nhân được cho là tăng huyết áp kháng trị, phải luôn thực hiện kiểm tra ban đầu chính xác.
- Cần chú ý đặc biệt đến tác dụng có thể có của thuốc và/hoặc các chất ngoại sinh đối với HA, vì chúng có thể đóng góp đáng kể vào khả năng kháng thuốc ở những bệnh nhân này.
- Ăn phải một lượng lớn cam thảo dẫn đến tăng huyết áp nặng kháng trị.
- Trong những trường hợp này, hình ảnh lâm sàng có thể giống với AME, bao gồm tăng huyết áp, yếu cơ, hạ kali máu, nồng độ renin hoạt hóa và nồng độ aldosterone trong huyết tương thấp.
- Ngừng tiêu thụ cam thảo dẫn đến bình thường hóa HA.

References

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, 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.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–357.
3. Farese Jr RV, Biglieri EG, Shackleton CH, et al. Licorice induced hypermineralocorticoidism. *N Engl J Med*. 1991;325(17):1223–7.
4. Walker BR, Edwards CR. Licorice-induced hypertension and syndromes of apparent mineralocorticoid excess. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1994;23(2):359–77.
5. Miettinen HE, Piippo K, Hannila-Handelberg T, Pauku K, Hiltunen TP, Gautschi I, Schild L, Kontula K. Licorice-induced hypertension and common variants of genes regulating renal sodium reabsorption. *Ann Med*. 2010;42(6):465–74. doi:[10.3109/07853890.2010.499133](https://doi.org/10.3109/07853890.2010.499133).
6. Schröder T, Hubold C, Muck P, Lehnert H, Haas CS. A hypertensive emergency with acute visual impairment due to excessive liquorice consumption. *Neth J Med*. 2015;73(2):82–5.
7. Lenders J, Duh Q, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A, Grebe S, Murad M, Naruse M, Pacak K, Young W. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1915–42.

Case lâm sàng 3

Bệnh nhân THA giả kháng trị: tuân thủ kém

3.1 Case lâm sàng

Một người đàn ông da trắng 57 tuổi, làm cố vấn kinh doanh, đến phòng khám tăng huyết áp để thăm khám.

Một tháng trước, khi đang trong kỳ nghỉ, ông đã nhập cấp cứu của một bệnh viện địa phương vì đau ngực. Chụp mạch vành đã được thực hiện do sự hiện diện của đau ngực, thay đổi điện tâm đồ và troponin I ở giới hạn trên. Động mạch vành gần như bình thường. Động mạch thận cũng được đánh giá cùng lúc bằng chụp động mạch (phát hiện bình thường). Giá trị huyết áp độ 3 (HA) được ghi nhận (220/110 mmHg).

Tiền sử gia đình

Cha ông qua đời ở tuổi 55 vì ung thư dạ dày và bị tăng huyết áp. Mẹ ông, 79 tuổi, bị ảnh hưởng bởi viêm thực quản trào ngược. Ông có một chị gái (49 tuổi), đang điều trị bằng statin cho tăng cholesterol máu. Ông sống với vợ, người có sức khỏe tốt, và họ có một cô con gái khỏe mạnh.

Tiền sử bản thân

Ông hút thuốc lá (ít nhất 20 điếu mỗi ngày kể từ khi 18 tuổi). Ông uống rượu (khoảng 1 lít rượu mỗi ngày và “thỉnh thoảng” là rượu nặng).

Ông không đặc biệt năng động nhưng không ít vận động; Chế độ ăn uống rất giàu thịt và muối, nghèo rau.

Ông phàn nàn về rối loạn cương dương nhẹ và đôi khi sử dụng sildenafil.

Tăng huyết áp đã được phát hiện lần đầu tiên khoảng 1 năm trước. Vào thời điểm đó, ông có cảm giác hồi hộp nhẹ và được đo huyết áp bằng thiết bị tự động của một người bạn là 220/120 mmHg. Ông đã được nhận vào ED của một bệnh viện nhỏ và tăng huyết áp độ 3 đã được xác nhận (200/110 mmHg), với mức creatinine tăng vừa phải (1,5 mg/dL, kali bình thường). Mặc dù vậy, bệnh nhân đã từ chối bắt đầu điều trị hạ huyết áp trong nhiều tháng. Ba tháng trước, ông đã bắt đầu điều trị bằng ramipril 5 mg + hydrochlorotiazide 25 mg. Một tháng trước, ông cũng đã bắt đầu dùng atenolol (50 mg ban đầu, sau đó tăng lên 50 mg vào buổi sáng + 50 mg vào buổi tối).

Bệnh nhân về cơ bản không có triệu chứng, nhưng trong những tuần qua, cái chết đột ngột của một người bạn đã khiến anh ta tập trung sự chú ý của mình vào các giá trị HA, sau một thời gian dài anh ta gần như bỏ qua vấn đề.

Trong một lần thăm khám gần đây tại văn phòng của bác sĩ, các giá trị được ghi lại là khoảng 160/100 mmHg.

Các bệnh lý trước đây gồm gãy mâm chày và cát túi mật nội soi; không có yếu tố nguy cơ tim mạch hay các tình trạng lâm sàng liên quan hoặc không liên quan đến tim mạch nào khác.

Thăm khám lâm sàng

- Cân nặng: 72 kg
- Chiều cao: 178 cm
- BMI: 23 kg/m²

- Chu vi vòng eo: 86 cm
- Hô hấp: 12 lần/phút
- Nghe tim: T1-T2 đều, thổi tâm thu 2/6 ở mỏm
- Mạch khi nghỉ: nhịp đều 70 lần/phút
- Động mạch cảnh: không âm thổi
- Động mạch đùi và bàn chân: sờ được
- Phổi trong
- Không phù chi
- Các thăm khám còn lại bình thường

Xét nghiệm

- Haemoglobin: 14.1 g/dL
- MCV (thể tích trung bình của hồng cầu): 92
- WBC $9.1 \times 10^3/\mu\text{L}$
- PLT $244 \times 10^3/\mu\text{L}$
- Fasting plasma glucose: 99 mg/dL
- Fasting lipids: total cholesterol 202 mg/dL, HDL 42 mg/dL, LDL 125 mg/dL, triglycerides 168 mg/dL
- Điện giải đồ: Na 142 mEq/L; K 3.7 mEq/L
- Uric acid: 4.0 mg/dL
- Chức năng thận: creatinine 1.4 mg/dL, eGFR (CKD-EPI) 55 mL/phút/1.73 m²
- Phân tích nước tiểu (dipstick): bình thường
- Albumin niệu: tỷ albumin/creatinine không sẵn có
- Chức năng gan (AST 12 U/L, ALT 18 U/L)
- TSH: không test

Dữ liệu HA

Ông không đo huyết áp thường xuyên ở nhà; chỉ thỉnh thoảng mới thực hiện một lần đo duy nhất, khi vợ nhắc rằng ông nên làm điều đó.

Một vài giá trị được báo cáo cao hơn ngưỡng giới hạn 135/85 mmHg.

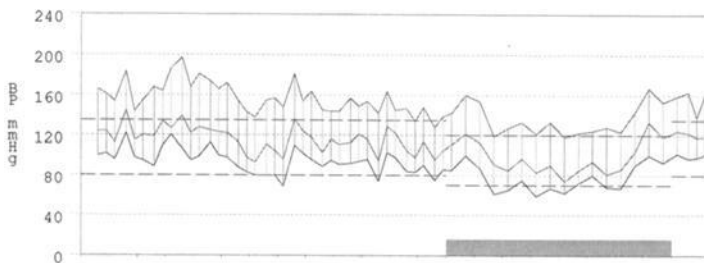


FIGURE 3.1 24-hour blood pressure profile

- HA tư thế ngồi tại phòng khám: 160/96 mmHg; không khác biệt giữa 2 tay. Nhịp tim 80 lần/phút
- HA tư thế đứng: 156/100 mmHg sau 1 phút

Dữ liệu HA lưu động 24 giờ cho thấy các giá trị HA tăng, với các giá trị vượt quá ngưỡng đề xuất cả ban ngày và ban đêm.

- HA 24-h: 149/89 mmHg; Nhịp tim: 80 lần/phút
- Daytime BP: 157/95 mmHg; Nhịp tim: 81 lần/phút
- Night-time BP: 137/78 mmHg; Nhịp tim: 78 lần/phút

Do đó, giá trị HA 24 giờ chắc chắn vượt quá ngưỡng được đề xuất bởi Guidelines ESH (24 h < 135/85 mmHg). Hơn nữa, cả giá trị HA ban ngày và ban đêm đều tăng.

Phân tích dữ liệu huyết áp 24 giờ cho thấy độ biến thiên HA tăng, được biểu thị bằng độ lệch chuẩn của các giá trị HA (độ lệch chuẩn 24 giờ của HA tâm thu là 18.10; của HA tâm thu ban đêm là 15.79).

HA ngày đến đêm giảm 13 %.

Dữ liệu HA lưu động 24h được minh họa trong hình Fig. 3.1.

ECG 12 chuyển đạo

Điện tâm đồ cho thấy nhịp xoang và phì đại thất trái với kiểu tăng gánh (Fig. 3.2).

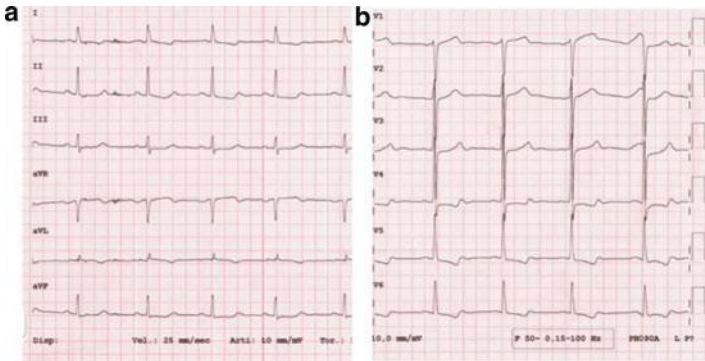


FIGURE 3.2 Electrocardiogram

Siêu âm tim

Siêu âm tim cho thấy phì đại thất trái đồng tâm (LVMI 59 g / m^{2.7}, RWT 0.55), với chức năng tâm thu bảo tồn. Thể tích nhĩ trái nằm ở giới hạn trên của bình thường (33 mL/BSA). Nó cũng cho thấy sự thư giãn chậm trễ (delayed relaxation) và có thể gia tăng áp lực đổ đầy LV (IVRT 125 ms, TDI: E/E¹ 13.0).

Siêu âm mạch máu

Siêu âm động mạch cảnh (với Doppler xung và màu) cho thấy các mảng nhỏ, cận biên ở chỗ phân nhánh động mạch cảnh trái và của động mạch cảnh trong phải (Fig. 3.3).

Độ cứng của động mạch (Arterial Stiffness)

Tốc độ sóng mạch ((PWV: pulse wave velocity) của động mạch cảnh đến xương đùi đã tăng lên (13.6 m/s) (Fig. 3.4).

Như đã đề cập, các động mạch thận đã được đánh giá khoảng 1 tháng trước khi chụp động mạch vành.

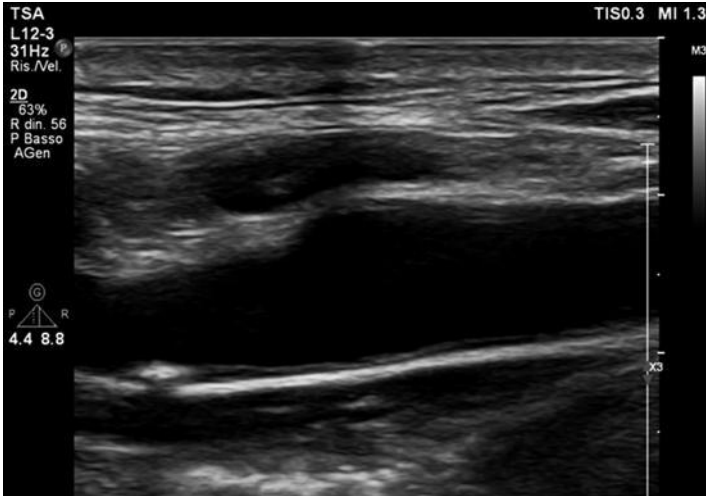


FIGURE 3.3 Carotid ultrasound

Siêu âm bụng khoảng 1 năm trước là rất bình thường.

Vợ của bệnh nhân đã có mặt tại thời điểm thăm khám và ngưng thở khi ngủ đã được loại trừ.

Điều trị hiện tại

Ramipril 5 mg 1 lần/ngày (h 8:00); hydrochlorothiazide 25 mg (h 8:00); atenolol 50 mg \times 2 (h 08.00 và 20.00).

Nguy cơ tim mạch toàn thể của bệnh nhân này là gì?

Câu trả lời có thể là:

1. Thấp
2. Trung bình
3. Cao
4. Rất cao

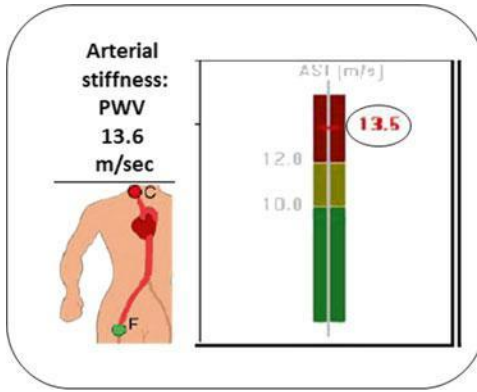


FIGURE 3.4 Arterial stiffness: carotid-femoral PWV

Phân tầng nguy cơ tim mạch toàn thể

Theo ESH/ESC 2013 [1], bệnh nhân này có nguy cơ cao

Kiểm tra

Tăng huyết áp kháng trị thực sự đã được xem xét có thể, nhưng không được xác nhận chắc chắn. Verapamil phóng thích chậm 120 mg hai lần mỗi ngày đã được bắt đầu; một lá thư đã được gửi đến bác sĩ đa khoa, cho thấy có thể thêm một thuốc chẹn alpha trong quá trình kiểm tra tăng huyết áp thứ phát trong trường hợp tăng đáng kể các giá trị HA. Một cuộc kiểm tra cho các dạng tăng huyết áp thứ phát đã lên chương trình.

Một cuộc phỏng vấn kéo dài với bệnh nhân và vợ ông đã được thực hiện, và những nguy cơ liên quan đến việc tăng giá trị huyết áp đã được minh họa rộng rãi. Đặc biệt chú ý đến tầm quan trọng của việc tuân thủ điều trị hạ huyết áp.

Hơn nữa, tầm quan trọng của việc thay đổi lối sống, và đặc biệt là cai thuốc lá và giảm tiêu thụ rượu, nhất là là stress.

Điều trị đánh giá

- ✓ Việc điều trị đã được ngừng lại do có thể tác động đến các test hormonal.
- ✓ Verapamil phóng thích chậm 120mg 2 lần/ngày được bắt đầu.

Y lệnh

Liều lượng của aldosterone và renin huyết tương hoạt hóa (sau ít nhất 3 tuần để loại bỏ nhiễu) và cortisol và metanephrin trong nước tiểu 24 giờ đã được lên kế hoạch. Xét nghiệm microalbumin niệu cũng đã được lên kế hoạch.

- ✓ Thay đổi lối sống được khuyến cáo.
- ✓ Tuân thủ điều trị cũng được khuyến cáo.

3.2 Theo dõi: tái khám lần 1 sau 4 tuần

Khi đến tái khám, bệnh nhân không có triệu chứng.

Ông đã bắt đầu đo thường xuyên các giá trị HA. Trung bình các giá trị ở nhà là 140-145/90 mmHg.

Ông đã giảm số lượng thuốc lá hàng ngày và đã cải thiện lối sống của mình bằng cách giảm lượng rượu và tăng hoạt động thể chất (đi bộ, ba lần mỗi tuần). Trọng lượng cơ thể không thay đổi.

Bệnh nhân báo cáo chú ý nhiều hơn đến việc tuân thủ điều trị hạ huyết áp và đánh giá cao việc giảm số lượng thuốc (“tôi thích uống ít thuốc hơn”).

Không có tác dụng phụ liên quan đến thuốc đã được báo cáo.

Thăm khám lâm sàng

- Cân nặng: 71.5 kg
- Chiều cao: 178 cm

- BMI: 22.7 kg/m²
- Mạch khi nghỉ: đều 60 lần/phút
- Các thông số lâm sàng khác không thay đổi

Dữ liệu HA

- HA tại nhà (trung bình): 140–145/90 mmHg
- HA tư thế ngồi tại phòng khám: 148/96 mmHg
- HA tư thế đứng: 144/100 mmHg sau 1 phút

Điều trị hiện tại

✓ Verapamil phóng thích chậm 120mg 2 lần/ngày

Nồng độ aldosterone, Renin và Cortisol

- Aldosterone: 100 pg/mL
- Renin: 7 μ U/mL
- Tỷ Aldosterone/renin: 1.4
- Cortisol niệu: normal
- Tỷ Albumin/creatinine: 42 mg/g

Chẩn đoán

Chẩn đoán chính xác là gì??

Câu trả lời có thể là

1. Cường aldosterone nguyên phát.
2. THA nguyên phát.
3. Hội chứng Cushing.
4. Có sự nghi ngờ về cường aldosteron nguyên phát và cần phải có xét nghiệm xác nhận.

Diagnosis

Tăng huyết áp nguyên phát với việc tuân thủ kém các biện pháp lối sống và tuân thủ kém điều trị.

Không có bằng chứng về cường aldosteron nguyên phát, bệnh Cushing, tăng huyết áp do bệnh mạch máu thận và hội chứng ngưng thở khi ngủ.

Có thể ở bệnh nhân này thì việc tăng cường các biện pháp lối sống và tăng cường tuân thủ điều trị có thể dẫn đến giảm đáng kể các giá trị HA.

Điều trị đánh giá

- ✓ Điều trị với viên kết hợp liều cố định gồm ức chế men chuyển và chẹn canxi đã được bắt đầu.

Toa thuốc

Perindopril 10 mg/amlodipine 10 mg viên kết hợp liều cố định vào buổi sáng.

Y lệnh

- ✓ Đánh giá HA tại nhà định kỳ theo khuyến cáo của guidelines.
- ✓ Kiểm soát chức năng thận (ACEi liều cao).
- ✓ Hoạt động thể chất thường xuyên và tiêu thụ lượng calo thấp. Ngưng hút thuốc.
- ✓ Tuân thủ điều trị được khuyến cáo (thảo luận thêm về tầm quan trọng của việc tuân thủ kế hoạch điều trị để tối đa hóa bảo vệ tim mạch).

3.3 Theo dõi: tái khám lần 2 sau 3 tháng

Lần tái khám sau 3 tháng, bệnh nhân đã ở trong tình trạng tốt và không có triệu chứng.

Ông ấy đã làm theo khuyến nghị của chúng tôi, tăng cường hoạt động thể chất, giảm lượng rượu uống xuống một ly mỗi ngày và thực hiện hoạt động thể chất thường xuyên (4-5 ngày mỗi tuần). Cân nặng của ông đã giảm nhẹ (2 kg từ lần khám đầu tiên). Ông hút 2-4 điếu thuốc mỗi ngày.

Ông đang uống thuốc thường xuyên và đánh giá cao việc giảm số viên thuốc.

- Điện giải đồ: Na 143 mEq/L; K 4.4 mEq/L
- Chức năng thận: creatinine 1.35 mg/dL, eGFR (CKD-EPI) 58 mL/phút/1.73 m²

Thăm khám lâm sàng

- Cân nặng: 70 kg
- BMI: 22.1 kg/m²
- Mạch khi nghỉ: đều 72 lần/phút
- Các thông số lâm sàng khác không thay đổi
- Không phù mắt cá chân

Dữ liệu HA

- HA tại nhà (giá trị trung bình trong tuần trước, đo hàng ngày vào buổi sáng và buổi tối): 134/80 mmHg (sáng sớm)
- HA tư thế ngồi tại phòng khám: 138/86 mmHg (trung bình của 3 lần đo ở tư thế ngồi)
- Nhịp tim 72 lần/phút
- HA tư thế đứng: 138/92 mmHg

Điều trị hiện tại

- Perindopril 10/amlopidine 10 viên kết hợp liều cố định lúc 8 am

Điều trị đánh giá

- ✓ Điều trị hiện tại được duy trì.

Y lệnh

- ✓ Bệnh nhân được khuyến nên duy trì các biện pháp lối sống và bỏ thuốc lá.
- ✓ Đo HA tại nhà được khuyến cáo, cùng với đo HA định kỳ tại phòng khám của bác sĩ đa khoa..
- ✓ Kiểm tra creatinine, kali, glucose, lipid, phân tích nước tiểu và tỷ albumin/creatinine trước khi tái khám lần tiếp theo

3.4 Theo dõi: tái khám lần 3 sau 1 năm

Sau 12 tháng kể từ lần khám đầu tiên tại phòng khám tăng huyết áp, bệnh nhân đã ở trong tình trạng lâm sàng tốt.

Ông ấy đang tiếp tục hoạt động thể chất (4 lần mỗi tuần, khoảng 1 giờ đi bộ nhanh hoặc chạy) và chế độ ăn uống của ông ấy rất giàu trái cây và rau quả, ít muối.

Ông vẫn hút 2 - 3 điếu thuốc lá mỗi ngày.

Ông ấy đang uống thuốc đều đặn.

Thăm khám lâm sàng

- Cân nặng: 70 kg
- BMI: 22.1 kg/m²

- Mạch khi nghỉ: đều 72 lần/phút
- Thăm khám còn lại không có gì đáng chú ý

Xét nghiệm

- Fasting plasma glucose: 94 mg/dL
- Fasting lipids: total cholesterol 184 mg/dL, HDL 53 mg/dL, triglycerides 114 mg/dL, LDL (Friedewald formula) 109 mg/dL
- Điện giải: K 4.6 mEq/L
- Chức năng thận: creatinine, 1.3 mg/dL; eGFR (CKD-EPI) 61 mL/phút/1.73 m²
- Phân tích nước tiểu (dipstick): bình thường
- Albumin niệu: Tỷ albumin/creatinine 20 mg/g

Dữ liệu HA

- HA tại nhà (trung bình các lần đo của tuần trước): 134/82 mmHg.
- HA tư thế ngồi: 138/84 mmHg.
- HA tư thế đứng: 138/88 mmHg.
- Bệnh nhân báo cáo rằng, trong tuần trước, giá trị HA được đo bởi bác sĩ gia đình có tăng nhẹ: 145/90 mmHg. ECG vẫn không có gì thay đổi.

Điều trị hiện tại

- Perindopril 10/amlodipine 10 viên kết hợp liều cố định lúc 8 a.m.

Điều trị đánh giá

- ✓ Điều trị hiện tại không thay đổi và theo dõi huyết áp lưu động.

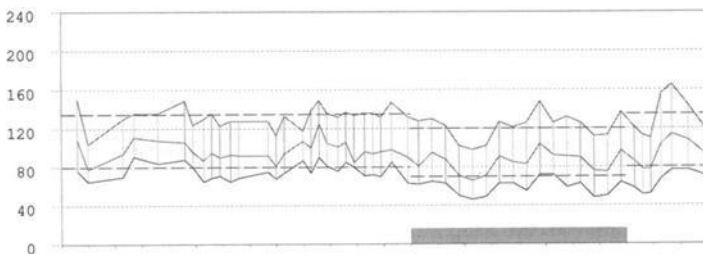


FIGURE 3.5 24-hour blood pressure profile at last visit

ABPM (theo dõi HA lưu động) (Fig. 3.5)

- HA 24-h: 129/69 mmHg; nhịp tim: 74 lần/phút
- Daytime BP: 132/73 mmHg; nhịp tim: 76 lần/phút
- Night-time BP: 123/59 mmHg; nhịp tim: 66 lần/phút

Y lệnh

- ✓ Đánh giá HA tại nhà định kỳ theo khuyến cáo của guidelines.
- ✓ Khuyến nghị về lối sống được củng cố (hoạt động thể chất thường xuyên và tiêu thụ lượng calo thấp, tăng trái cây và rau quả, giảm lượng natri).

Test chẩn đoán hữu ích nhất cần phải làm lại trong quá trình theo dõi bệnh nhân này vào 6-12 tháng tiếp theo?

Câu trả lời có thể là:

1. Đo HA lưu động 24-h
2. Siêu âm tim
3. Siêu âm Doppler mạch máu
4. XQ ngực

Siêu âm tim có thể đặc biệt hữu ích, cùng với điện tâm đồ. Nó cho thấy sự hồi phục (regression) của OD không triệu chứng xảy ra trong quá trình điều trị có liên quan đến tiên lượng tốt hơn, và bằng chứng tốt nhất của khái niệm này đã đạt được với điện tâm đồ và các chỉ số siêu âm tim của chúng phi đại thất trái [1].

3.5 Thảo luận

Bệnh tim mạch là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên toàn thế giới. HA cao là một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với các biến cố và tử vong do tim mạch. Nếu không được kiểm soát, tăng huyết áp sẽ dẫn đến đột quỵ và sa sút trí tuệ, nhồi máu cơ tim, suy tim và suy thận và gây gánh nặng tài chính nghiêm trọng cho các hệ thống y tế [1, 3]. Mặc dù có bằng chứng rõ ràng rằng các chiến lược hạ huyết áp làm giảm đáng kể nguy cơ, các nghiên cứu được thực hiện ở một số quốc gia cho thấy một tỷ lệ đáng chú ý của các cá nhân tăng huyết áp không biết về tình trạng này, hoặc nếu biết, cũng sẽ không điều trị. Hơn nữa, ở Châu Âu và ngoài Châu Âu, những bệnh nhân được điều trị, sự kiểm soát HA hiếm khi đạt được [1, 3].

Trong số các cơ chế có thể dẫn đến tỷ lệ kiểm soát HA thấp, thì vai trò thích hợp dường như là do sự trì trệ của bác sĩ, việc áp dụng không đúng các thay đổi lối sống và do sự tuân thủ và kiên trì điều trị kém của bệnh nhân [1, 5, 6]. Nó đã được chứng minh rằng 6 tháng sau khi bắt đầu điều trị hạ huyết áp, hơn một phần ba bệnh nhân ngừng dùng thuốc; sau 1 năm, tỷ lệ bệnh nhân ngừng điều trị tiếp tục tăng lên 50%. Nó cũng đã được chứng minh rằng, ngay cả khi điều trị hạ huyết áp không bị gián đoạn, việc tuân thủ thuốc thường chỉ là một phần.

Điều tra sự tuân thủ điều trị, tuy nhiên, rất khó khăn, và trong hầu hết các trường hợp, các bác sĩ có xu hướng đánh giá quá cao sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân.

Trường hợp lâm sàng này mô tả một bệnh nhân đến khám tại phòng khám tăng huyết áp do kiểm soát HA kém mặc dù điều trị bằng ba loại thuốc với liều lượng tối ưu. Lý do được giới thiệu đến là tăng huyết áp kháng trị. Tuy nhiên, tăng huyết áp kháng thực sự đã bị loại trừ: thực tế trong trường hợp này, giá trị HA bắt đầu giảm ngay sau lần khám đầu tiên, có lẽ là do nhận thức rõ hơn về các nguy cơ liên quan đến HA cao và tăng sự hiểu biết về lợi ích liên quan đến kiểm soát HA của bệnh nhân.

Kế hoạch điều trị mới ở bệnh nhân này, trước tiên là dựa trên nền tảng giáo dục tốt hơn.

Thứ hai, chiến lược điều trị được đơn giản hóa bằng cách sử dụng liệu pháp phối hợp, được biết là làm tăng sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Trên thực tế, ai cũng biết rằng việc tuân thủ điều trị hạ huyết áp sẽ giảm khi số lượng thuốc ngày càng tăng (Fig. 3.6) và liệu pháp phối hợp liều cố định là một chiến lược hiệu quả để tăng sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân [1]. Một phân tích tổng hợp lớn trên hơn 30.000 bệnh nhân đã chứng minh rằng bắt đầu điều trị bằng viên thuốc kết hợp liều cố định có liên quan đến sự cải thiện đáng kể trong việc tuân thủ điều trị [8].

Một số phát hiện ở lần khám thứ hai dường như cũng cho thấy sự thay đổi trong hành vi của bệnh nhân: nhịp tim giảm đáng kể,



FIGURE 3.6 Adherence to treatment according to daily number of pills [7]

có thể cho thấy sự tiêu thụ thường xuyên verapamil của bệnh nhân, và ngoài ra, giá trị HA không tăng, thậm chí còn giảm nhẹ, mặc dù giảm ban đầu về số lượng thuốc được kê đơn.

Trong lần khám tiếp theo, giảm HA được tiếp tục bằng cách sử dụng một viên thuốc duy nhất – viên kết hợp liều cố định: ức chế men chuyển và chẹn kênh canxi dùng mỗi ngày một lần.

Một khía cạnh liên quan, có thể góp phần vào tình trạng giả kháng trị ban đầu của bệnh nhân này, được thể hiện bằng lối sống. Trên thực tế, các yếu tố như tiêu thụ lượng natri cao hoặc lượng lớn rượu cần được đánh giá cẩn thận ở những bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ với điều trị hạ huyết áp. Thực hiện kịp thời một lối sống đúng đắn là rất quan trọng để đạt được mục tiêu HA.

Take-Home Messages

- Mặc dù có bằng chứng rõ ràng rằng việc giảm HA có liên quan đến lợi ích đáng kể, nhưng việc kiểm soát HA vẫn không thỏa đáng ở Châu Âu và ngoài Châu Âu.
- Tăng huyết áp không được kiểm soát không có nghĩa là tăng huyết áp “kháng trị”: giả kháng trị không phải là hiếm gặp trong thực tế hàng ngày.
- Việc tuân thủ điều trị kém thường xuyên chịu trách nhiệm cho việc kiểm soát HA không đầy đủ và cần được tìm kiếm cẩn thận.
- Trong số các yếu tố liên quan đến tuân thủ điều trị kém, số lượng viên thuốc là một yếu tố quan trọng: khi số lượng viên thuốc tăng lên, việc tuân thủ điều trị giảm.
- Chiến lược điều trị dựa trên một viên thuốc duy nhất - viên kết hợp liều cố định có liên quan đến việc tuân thủ điều trị tốt hơn và tình trạng kiểm soát HA được cải thiện. Vì lý do này, Guidelines tăng huyết áp hiện nay ủng hộ việc sử dụng viên kết hợp liều cố định.

References

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281–357.
2. Reboldi G, Angeli F, Verdecchia P. Ambulatory blood pressure profile for risk stratification. Keep it simple. *Hypertension.* 2014; 63:913–4.
3. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(8):634–47.
4. Tocci G, Ferrucci A, Pontremoli R, Ferri C, Agabiti Rosei E, Morganti A, Trimarco B, Mancia G, Borghi C, Volpe M. Blood pressure levels and control in Italy: comprehensive analysis of clinical data from 2000–2005 and 2005–2011 hypertension surveys. *J Hum Hypertens.* 2015;29(11):696–701.
5. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens.* 2008;26(4):819–24.
6. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens.* 2010;28(7):1584–90.
7. Mancia G, Omboni S, Grassi G. Combination treatment in hypertension: the VeraTran Study. *Am J Hypertens.* 1997;10(7 Pt 2): 153S–8S.
8. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.* 2010;55(2):399–407.

Case lâm sàng 4

Bệnh nhân THA giả kháng trị: không dung nạp thuốc

4.1 Case lâm sàng

Một người đàn ông da trắng 66 tuổi, cựu nhân viên bưu điện đã nghỉ hưu, đến phòng khám tăng huyết áp như một bệnh nhân ngoại trú vì tăng huyết áp không kiểm soát và phù chân nhẹ.

Ông được chẩn đoán tăng huyết áp khi 50 tuổi; tại thời điểm đó, một cuộc kiểm tra hoàn chỉnh cho tăng huyết áp thứ phát đã được thực hiện và chẩn đoán tăng huyết áp nguyên phát đã được xác định. Đặc biệt là tăng huyết áp do mạch máu thận, cường aldosteron nguyên phát, bệnh Cushing và ngưng thở khi ngủ đã được loại trừ.

Ông hiện đang dùng kết hợp thuốc ức chế men chuyển/lợi tiểu (enalapril 20 mg + hydrochlorothiazide 12,5 mg) vào buổi sáng và buổi tối, thuốc chẹn alpha doxazosin 4 mg vào buổi tối.

Bệnh nhân báo cáo chỉ số huyết áp tại nhà cao hơn 150/90 mmHg. Khi ông được đo HA tại phòng khám của bác sĩ đa khoa, các giá trị luôn cao hơn 140/90 mmHg.

Ông tuyên bố sẽ thường xuyên điều trị hạ huyết áp. Khoảng 1 tháng trước, bệnh nhân đến khám phòng khám bác sĩ đa khoa vì đánh trống ngực và kiểm soát HA tại nhà kém. Tại phòng khám, giá trị huyết áp là 154/96 mmHg; điều trị với enalapril + hydrochlorothiazide không thay đổi và doxazosin đã tăng từ 2 mg lên 4 mg vào buổi tối.

Tiền sử gia đình

Cha ông qua đời ở tuổi 82 vì ung thư đại tràng; ông bị tăng huyết áp và đái tháo đường. Mẹ ông qua đời ở tuổi 56 trong một vụ tai nạn xe hơi; Bà ấy khỏe mạnh. Ông có một anh trai (60 tuổi) bị tăng huyết áp. Ngoài ra có một chị gái (62 tuổi) bị tăng huyết áp. Một chị khác (58 tuổi) có sức khỏe tốt.

Ông ấy đã kết hôn, sống với vợ và họ có một con trai có sức khỏe tốt.

Tiền sử bản thân

Ông hút khoảng 20 điếu thuốc mỗi ngày cho đến năm 65 tuổi. Ông uống rượu vừa phải (1-2 ly rượu mỗi ngày, không uống rượu mạnh) và có thói quen ít vận động.

Ông đang dùng atorvastatin để điều trị tăng cholesterol máu (20 mg mỗi ngày một lần, vào buổi tối).

Ông cũng được chẩn đoán mắc bệnh hen suyễn, chỉ được điều trị bằng salbutamol dạng xịt trong những đợt cấp rất hiếm xảy ra.

Khoảng 5 năm trước, ông đã trải qua phẫu thuật cắt bỏ tĩnh mạch (saphenectomy) vì dẫn TM có triệu chứng.

Ông không dung nạp với thuốc chẹn canxi: khoảng 10 năm trước chuyển, bác sĩ đa khoa đã cho amlodipine 10 mg, nhưng thuốc đã bị dừng do sự xuất hiện của phù chân – được khỏi hẳn sau khi ngừng thuốc. Một vài năm trước, một thử nghiệm mới với thuốc chẹn canxi (nifedipine 60 mg phóng thích chậm) đã được thực hiện, nhưng thuốc đã bị dừng do phù chân.

Không có yếu tố nguy cơ tim mạch hay các tình trạng lâm sàng liên quan hoặc không liên quan đến tim mạch nào khác.

Thăm khám lâm sàng

- Cân nặng: 98 kg
- Chiều cao: 177 cm
- BMI: 31.3 kg/m^2
- Chu vi vòng eo: 106 cm
- Hô hấp: 13 lần/phút
- Tim: thổi tâm thu 1/6 ở mỏm
- Mạch khi nghỉ: nhịp đều 78 lần/phút
- Động mạch cánh: không âm thổi
- Động mạch đùi và bàn chân: sờ được
- Phổi trong
- Phù nhẹ 2 chi dưới
- Có các dấu hiệu của suy tĩnh mạch
- Các thăm khám còn lại bình thường

Xét nghiệm

- Haemoglobin: 15.0 g/dL
- Haematocrit: 44%
- Fasting plasma glucose: 99 mg/dL
- Fasting lipids: total cholesterol 186 mg/dL; HDL 43 mg/dL; triglycerides 145 mg/dL (LDL, Friedewald formula: 114 mg/dL)
- Điện giải đồ: Na 140 mEq/L; K 4.1 mEq/L
- Uric acid: 5.4 mg/dL
- Chức năng thận: creatinine, 1.0 mg/dL; eGFR (EPI formula: $78 \text{ mL/phút/1.73 m}^2$)
- Phân tích nước tiểu (dipstick): bình thường
- Albumin niệu: không làm
- Chức năng gan bình thường
- TSH: không làm

Dữ liệu HA

Ông đang đo giá trị HA tại nhà bằng thiết bị tự động đeo tay. Đo HA khoảng hai lần mỗi tuần, trong tư thế nằm ngửa, vào buổi tối sau bữa ăn (đo 1 lần).

- HA tại nhà trung bình là 160/95 mmHg, có sự biến thiên mạnh (từ 110/60 đến 180/108 mmHg).
- HA tư thế ngồi tại phòng khám: 164/102 mmHg; không khác biệt giữa 2 tay
- HA tư thế đứng: 158/104 mmHg sau 1 phút.

Đo HA lưu động 24-h BP không được thực hiện.

ECG 12 chuyển đạo

ECG bình thường: nhịp xoang, không có LVH (Cornell voltage < 3.5 mV, Cornell product < 244 mV*ms, r aVL < 1.1 mV).

Tái cực bình thường, không có tăng gánh (Fig. 4.1).

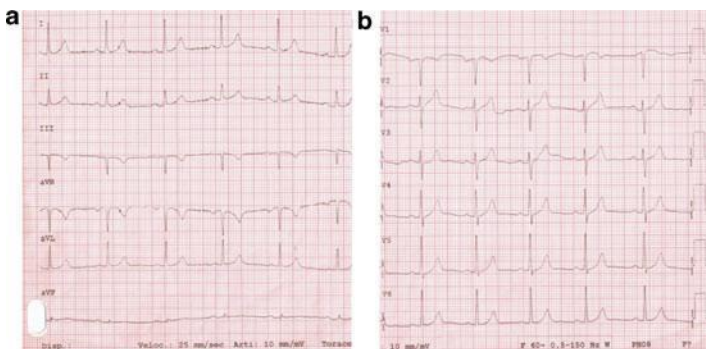


FIGURE 4.1 Electrocardiogram

Chất lượng giấc ngủ đã được kiểm tra, không có buồn ngủ ban ngày, thang điểm buồn ngủ Epworth được đánh giá, và ngưng thở khi ngủ được xét thấy là không thể.

Điều trị hiện tại

- Viên kết hợp liều cố định ACEi + lợi tiểu (enalapril 20 mg + hydrochlorothiazide 12.5 mg) lúc 8 am và at 8 pm
- Doxazosin mg lúc 22 pm
- Atorvastatin 20 mg lúc 22 pm

Chẩn đoán

- Tăng huyết áp nguyên phát, độ 2, với kiểm soát HA không đạt yêu cầu mặc dù điều trị kết hợp với hai loại thuốc
- Không dung nạp thuốc chẹn canxi (phù chân)
- Hen
- Béo phì trung tâm (độ 1, BMI 31)
- Tăng cholesterole máu
- Thói quen ít vận động
- Không có bằng chứng tổn thương cơ quan hay các tình trạng lâm sàng liên quan đến THA

Nguy cơ tim mạch toàn thể của bệnh nhân này là gì?

Câu trả lời có thể là:

1. Thấp
2. Trung bình - cao
3. Cao
4. Rất cao

Lựa chọn tốt nhất cho bệnh nhân này là gì?

Câu trả lời có thể là:

1. Thêm một thuốc khác và duy trì những thuốc THA đang dùng.
2. Thay đổi điều trị.
3. Triệt đốt thần kinh giao cảm động mạch thận.
4. Tăng cường thay đổi lối sống.
5. 2+4.

Điều trị đánh giá

- ✓ ACEi liều tối đa + lợi tiểu giống thiazide liều tối đa (viên kết hợp liều cố định duy nhất).
- ✓ Doxazosin được ngừng lại (có thể góp phần gây phù).
- ✓ Lercanidipine liều thấp được thêm vào.
- ✓ Khuyến cáo thay đổi lối sống.

Thuốc cụ thể

- Viên kết hợp liều cố định Perindopril 10mg + indapamide 2.5mg một lần/ngày lúc 08.00 am
- Lercanidipine 10 mg một lần/ngày lúc 08.00 am
- Atorvastatin 20 mg một lần/ngày lúc 22 pm

Y lệnh

- ✓ Các biện pháp lối sống đã được khuyến cáo: bệnh nhân được hướng dẫn tăng cường hoạt động thể chất (cường độ nhẹ, ít nhất 4 ngày mỗi tuần), giảm lượng calo và lượng muối.
- ✓ Siêu âm tim, siêu âm đánh giá các động mạch cảnh, và đánh giá tỷ albumin/creatinine đã được chỉ định, với mục đích chính là đánh giá tổn thương cơ quan tiền lâm sàng.

- ✓ Tự đo HA tại nhà với một thiết bị tự động (vòng cánh tay). Việc sử dụng thiết bị đeo cổ tay đã được can ngăn. Hướng dẫn đo HA chính xác đã được cung cấp.
- ✓ Bệnh nhân được thông báo rằng, mặc dù không dung nạp được thuốc chẹn canxi, một thử nghiệm ngắn với loại thể hệ mới có thể đáng giá. Hơn nữa, không rõ liệu các lần điều trị trước đây với thuốc chẹn canxi có kết hợp với thuốc ức chế hệ renin angiotensin (RAS) không – điều này được biết là làm giảm phù do thuốc chẹn canxi gây ra. Bệnh nhân đã được hướng dẫn dùng thuốc chẹn canxi trong trường hợp phù có triệu chứng rõ rệt và đến phòng khám bác sĩ đa khoa.

4.2 Theo dõi: tái khám lần 1 sau 6 tuần

Khi tái khám, bệnh nhân không có triệu chứng.

Ông đã dùng thuốc theo chỉ định trong 1 tuần, nhưng sau đó đã ngừng dùng lercanidipine do phù.

Ông đã đo huyết áp thường xuyên và giá trị HA tại nhà trung bình là 140/85 mmHg.

Ông chỉ cải thiện lối sống một chút bằng cách giảm lượng muối và bắt đầu thỉnh thoảng đi bộ, và cân nặng không thay đổi.

Thăm khám lâm sàng

- Cân nặng: 98 kg
- Chiều cao: 177 cm
- BMI: 31.3 kg/m^2
- Chu vi vòng eo: 106 cm
- Mạch khi nghỉ: nhịp đều 76 lần/phút
- Không phù
- Các thông số lâm sàng khác không thay đổi

Dữ liệu HA

- HA tại nhà (trung bình): 150/94 mmHg (trung bình của những lần đo vào buổi sáng và buổi tối)
- HA tư thế ngồi tại phòng khám: 156/98 mmHg
- HA tư thế đứng: 152/98 mmHg sau 1 phút

Điều trị hiện tại

- ✓ Viên kết hợp liều cố định Perindopril 10 mg + indapamide 2.5mg một lần/ngày lúc 08.00 am
- ✓ Atorvastatin 20 mg một lần/ngày lúc 22 pm

Microalbumin niệu

Tỷ Albumin/creatinine 19 mg/g

Siêu âm tim

Siêu âm tim cho thấy kích thước bên trong, độ dày và khối cơ thất trái (LV) bình thường (khối cơ LV 160 g, chỉ số khối LV $34 \text{ g/m}^{2.7}$; độ dày thành tương đối 0,28) (Fig. 4.2). Chức năng tâm thu bảo tồn (EFLV 55%). Việc đánh giá các chỉ số Doppler của chức năng tâm trương với cả Doppler thông thường và Doppler mô cho thấy LV relaxation giảm (thời gian thư giãn đồng thể tích 107 msec), không có dấu hiệu tăng áp lực đổ đầy LV (tỷ E/A 0,97, E dec time 190 msec, E/Em 9) (Fig. 4.3). Thể tích nhĩ trái ($23,3 \text{ ml/m}^2$) và kích thước của gốc động mạch chủ là bình thường. Van hai lá, van động mạch chủ và van ba lá bị trào ngược mức độ nhẹ. Áp lực động mạch phổi tâm thu là 28 mmHg. Tĩnh mạch chủ dưới không giãn.

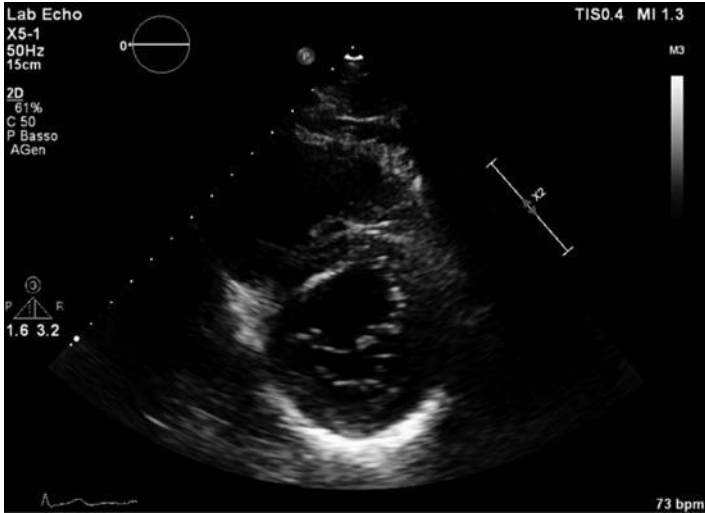


FIGURE 4.2 Echocardiogram: parasternal short axis view

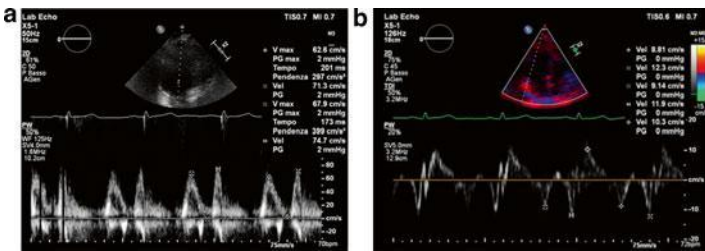


FIGURE 4.3 Echocardiogram: transmitral flow and tissue Doppler analysis

Siêu âm đánh giá động mạch cảnh (Fig. 4.4)

Không có bằng chứng hẹp.

Có các mảng xơ vữa, với bề mặt đều đặn và độ dày tối đa 1,7 mm, tại chỗ phân nhánh của động mạch cảnh cả hai bên.

Động mạch đốt sống: dòng chảy bình thường.

Nguy cơ tim mạch toàn thể của bệnh nhân này là gì sau khi đánh giá thêm về tổn thương cơ quan?

Câu trả lời có thể là:

1. Thấp
2. Trung bình - cao
3. Cao
4. Rất cao



FIGURE 4.4 Carotid ultrasound

Theo ESH/ESC 2013, nguy cơ tim mạch ít nhất là cao ở bệnh nhân này. Trên thực tế, một lượng lớn dữ liệu chỉ ra rằng sự hiện diện của các mảng xơ vữa động mạch cảnh xác định bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao [1, 2] (Fig. 4.5).

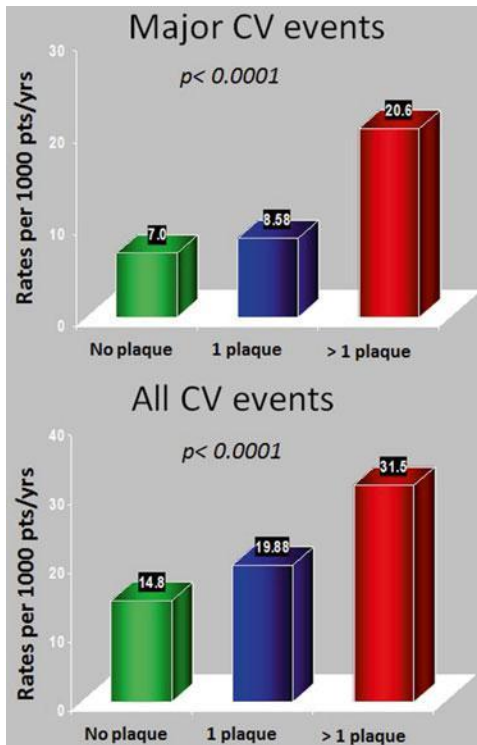


FIGURE 4.5 Incidence of cardiovascular events according to the presence of carotid plaques in ELSA study

Chẩn đoán

- Tăng huyết áp nguyên phát, độ 2, với kiểm soát HA không đạt yêu cầu do không dung nạp thuốc.
- Tổn thương cơ quan tiền lâm sàng (mảng bám nhỏ ở động mạch cảnh)
- Không dung nạp thuốc chẹn canxi (phù chân)
- Không dung nạp doxazosin (phù chân nhẹ)

- **Hen**
- **Béo phì trung tâm (độ 1, BMI 31)**
- **Tăng cholesterole máu**
- **Thói quen ít vận động**

Điều trị với dihydropyridine thế hệ mới, mặc dù thường được dung nạp tốt hơn so với các phân tử thế hệ đầu tiên, nhưng không thành công ở bệnh nhân này: thực tế là phù chân nhanh chóng xuất hiện. Do đó, sự không dung nạp thuốc, cùng với sự hiện diện của bệnh đi kèm (hen suyễn), hạn chế đáng kể sự lựa chọn thuốc ở bệnh nhân này

Điều trị đánh giá

- ✓ Điều trị với ACEi/lợi tiểu được duy trì.
- ✓ Theo dõi huyết áp lưu động 24 giờ sau 4 tuần đã được lên kế hoạch, để xác nhận kiểm soát HA không đầy đủ mặc dù thay đổi lối sống.
- ✓ Doxazosin không được bắt đầu dùng lại, vì bệnh nhân đã nhận thấy phù nhẹ khi dùng thuốc chẹn alpha (hiện tại phù đã hoàn toàn biến mất).

Thuốc cụ thể

- Viên kết hợp liều cố định Perindopril 10 mg + indapamide 2.5mg một lần/ngày 08.00 am

Y lệnh

- ✓ Đánh giá HA tại nhà định kỳ theo khuyến cáo của guidelines
- ✓ Hoạt động thể chất thường xuyên, tiêu thụ lượng calo và muối thấp. Chế độ ăn giàu trái cây và rau quả
- ✓ Xét nghiệm creatinine, natri và kali máu trước lần tái khám tiếp theo (có thể bổ sung thuốc kháng aldosterone trong trường hợp HA không kiểm soát được)

4.3 Theo dõi: tái khám lần 2 sau 4 tuần nữa

Khi tái khám, bệnh nhân vẫn ổn.

Ông bắt đầu theo một lối sống lành mạnh hơn. Ông ấy đã giảm lượng calo và chất béo và hoạt động thể chất nhẹ thường xuyên, ba lần mỗi tuần. Cân nặng được cải thiện đôi chút (giảm 3 kg trong 6 tuần).

Thăm khám lâm sàng

- Cân nặng: 95 kg
- Chiều cao: 177 cm
- BMI: 30.3 kg/m^2
- Chu vi vòng eo: 104 cm
- Mạch lúc nghỉ: nhịp đều 72 lần/phút
- Các thông số khác không thay đổi

Dữ liệu HA

- HA tại nhà (trung bình): 144/88 mmHg (sáng sớm)
- HA tư thế ngồi tại phòng khám: 150/100 mmHg (trung bình của 3 lần đo ở tư thế ngồi)
- HA tư thế đứng: 146/90 mmHg

Theo dõi HA lưu động 24h

- HA 24-h: 138/96 mmHg; nhịp tim: 74 lần/phút.
- Daytime BP: 138/99 mmHg; nhịp tim: 77 lần/phút.
- Night-time BP: 139/88 mmHg; nhịp tim: 70 lần/phút.
- Không có sự giảm giá trị HA tâm thu trong đêm. Biến đổi huyết áp không tăng (độ lệch chuẩn của HA tâm thu ban đêm là 8,9 mmHg).

Dữ liệu HA lưu động 24h được minh họa trong hình Fig. 4.6.

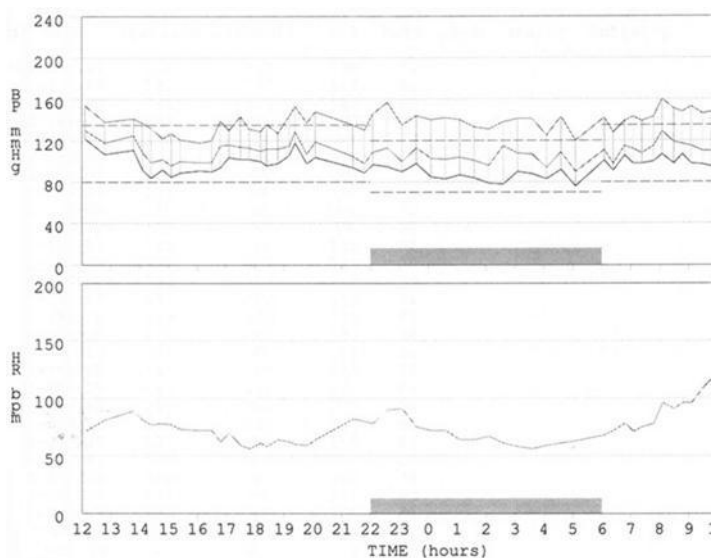


FIGURE 4.6 24-hour blood pressure profile at second follow-up visit

Chức năng thận

- Creatinine 1.1 mg/dL; (eGFR) (EPI formula: 70 mL/phút/1.73 m²)
- Điện giải đồ: Na 141 mEq/L; K 4.0 mEq/L

Điều trị hiện tại

- Viên kết hợp liều cố định Perindopril 10 mg + indapamide 2.5mg một lần/ngày lúc 08.00 am
- Atorvastatin 20 mg lúc 22 pm

Điều trị đánh giá

- ✓ Một thuốc chẹn thụ thể mineralocorticoid đã được thêm vào.
- ✓ Viên kết hợp ACEI và lợi tiểu được duy trì.

Thuốc cụ thể

- ✓ Viên kết hợp liều cố định Perindopril 10 mg + indapamide 2.5mg một lần/ngày lúc 08.00 am
- ✓ Canrenone 25 mg một lần/ngày lúc 08.00 am
- ✓ Atorvastatin 20 mg lúc 22 pm

Y lệnh

- ✓ Kiểm soát creatinine, natri và kali sau 3 và 8 tuần (sử dụng thuốc lợi giữ kali) và thường xuyên sau đó.
- ✓ Đo HA tại nhà định kỳ theo khuyến cáo của guidelines
- ✓ Khám theo dõi thường xuyên tại phòng khám của bác sĩ đa khoa (nếu HA không được kiểm soát tốt, đánh giá thêm tại Phòng khám Tăng huyết áp, sau ít nhất 6 tuần điều trị và thay đổi lối sống)

4.4 Theo dõi: tái khám lần 3 sau 3 tháng

Bệnh nhân đã đến Phòng khám Tăng huyết áp để tái khám.

Ông đã thường xuyên đo HA bằng một thiết bị cánh tay tự động được công nhận.

Ông cũng đã được bác sĩ gia đình đến khám nhiều lần. Ông ấy ở trong tình trạng lâm sàng tốt, và lối sống đã được cải thiện: ông ấy đã thực hiện các hoạt động thể chất cường độ nhẹ 3 - 4 lần mỗi tuần và đang cố gắng hạn chế muối, calo và thực phẩm chất béo, tăng rau và trái cây.

Thăm khám lâm sàng

- Cân nặng: 91 kg
- BMI: 29.1 kg/m²
- Cườm vi vòng eo: 99 cm
- Mạch khi nghỉ: nhịp đều 66 lần/phút
- Không phù chân
- Các thông số khác không thay đổi

Dữ liệu HA

- HA tại nhà (trung bình): 136/84 mmHg
- HA tư thế ngồi: 140/90 mmHg
- HA tư thế đứng: 138/92 mmHg

Chức năng thận

- Creatinine 1.1 mg/dL; eGFR (EPI formula: 70 mL/phút/1.73 m²)
- Điện giải đồ: Na 140 mEq/L; K 4.5 mEq/L

12-Lead Electrocardiogram

Điện tâm đồ không thay đổi đáng kể, cho thấy nhịp xoang và không có bất thường đoạn ST hay dấu hiệu LVH.

Điều trị hiện tại

- ✓ Viên kết hợp liều cố định Perindopril 10 mg + indapamide 2.5mg một lần/ngày lúc 08.00 am
- ✓ Canrenone 25 mg một lần/ngày lúc 08.00 am
- ✓ Atorvastatin 20 mg lúc 22 pm

Điều trị đánh giá

- ✓ Không thay đổi liệu pháp hiện tại

Y lệnh

- ✓ Mục tiêu chính của bệnh nhân này sẽ là cải thiện hơn nữa lối sống, cố gắng giảm hơn nữa lượng calo và lượng muối và tăng hoạt động thể chất.

- ✓ Đo HA tại nhà định kỳ theo khuyến cáo của guidelines.
- ✓ Kiểm soát creatinine, natri và kali tại các khoảng thời gian đều đặn (khoảng 2 - 3 tháng).

4.5 Thảo luận

Điều trị thích hợp bệnh nhân tăng huyết áp là một trong những mục tiêu chính để phòng ngừa bệnh tim mạch. Mặc dù nhận thức ngày càng tăng về hậu quả nghiêm trọng của HA cao, nhưng một tỷ lệ lớn bệnh nhân không đạt được các mục tiêu HA.

Trường hợp lâm sàng này mô tả tốt những khó khăn trong việc đạt được mục tiêu HA trong thực hành hàng ngày. Trên thực tế, ở một số bệnh nhân, trang bị có sẵn để điều trị tăng huyết áp không được dự trữ tốt như thuốc. Thật vậy, không dung nạp thuốc không phải là hiếm. Việc sử dụng chẹn canxi, một trong những thuốc hạ huyết áp hiệu quả nhất, thường bị hạn chế do sự xuất hiện của phù chân. Cơ chế tác dụng phụ này có liên quan đến việc giảm sức cản của tiểu động mạch, dẫn đến thay đổi áp lực thủy tĩnh trong tuần hoàn tiền mao mạch (precapillary circulation), do đó làm tăng dịch tiết ra từ khoang nội mao mạch (intracapillary space) vào mô kẽ. Sự xuất hiện của phù chân thường xuyên hơn ở phụ nữ và với độ tuổi cao, có thể là do tác dụng bảo vệ của độ đàn hồi tốt hơn của da và mô dưới da ở bệnh nhân trẻ tuổi; tình trạng ẩm có thể góp phần làm phù nề nặng hơn. Phù liên quan đến chẹn canxi là phụ thuộc vào liều; tuy nhiên, người ta đã chứng minh rằng ở liều tương đương, điều này ít rõ rệt hơn với dihydro-pyridine thế hệ mới, như lercanidipine, barnidipine lacidipine hoặc manidipine [2-4]. Vì lý do này, ở bệnh nhân này, một thử nghiệm ngắn về chẹn canxi thế hệ mới đã được thực hiện. Thuốc chẹn kênh canxi được kết hợp với ức chế men chuyển: tác động phù thường gặp liên quan đến thuốc chẹn canxi, sẽ ít gặp hơn khi thuốc chẹn canxi được kết hợp với thuốc

ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin, có thể do các đặc tính giãn mạch của những thuốc này [3, 4]. Đáng lưu ý, tác dụng thuận lợi của thuốc chẹn RAS đối với loại phù này là vượt trội so với thuốc lợi tiểu [4].

Bệnh nhân được mô tả trong trường hợp lâm sàng này không dung nạp được thuốc chẹn canxi thế hệ mới, ngay cả khi kết hợp với thuốc ức chế men chuyển và thuốc lợi tiểu. Trong những trường hợp này, lựa chọn duy nhất được thể hiện bằng việc ngừng thuốc. Do đó, không thể tận dụng tác dụng hiệp đồng của thuốc chẹn kênh canxi với thuốc chẹn RAS và thuốc lợi tiểu. Sự kết hợp này có lẽ đại diện cho sự kết hợp hiệu quả nhất và được nghiên cứu kỹ lưỡng của ba loại thuốc để điều trị tăng huyết áp. Sự hiện diện của bệnh hen suyễn càng hạn chế sự lựa chọn thuốc. Trên thực tế, hen suyễn đại diện cho một trong số ít các chống chỉ định tuyệt đối với thuốc chẹn beta [2]. Hơn nữa, cũng cần phải ngừng doxazosin, do phù nề, tác dụng phụ có thể xảy ra của thuốc chẹn alpha [5]. Do đó, một loại thuốc khác có hiệu quả hạ huyết áp đã được chứng minh không thể được sử dụng ở bệnh nhân này.

Do đó, sự lựa chọn của thuốc thứ ba đã được thực hiện theo kinh nghiệm. Thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid không phải là một trong những thuốc được khuyến cáo hàng đầu cho bệnh tăng huyết áp, do dữ liệu hạn chế từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có sẵn, nhưng cũng được chỉ định trong Guidelines ESH/ESC về tăng huyết áp, có thể được sử dụng như thuốc hàng thứ ba hoặc thứ tư, là một trong những thuốc hạ huyết áp bổ sung hiệu quả nhất, miễn là các tác dụng phụ có thể có đối với chức năng thận được theo dõi thích hợp [2, 6, 7]. Khi sử dụng thuốc chẹn thụ thể mineralocorticoid ở bệnh nhân tăng huyết áp, nên sử dụng liều thấp, để giảm thiểu tác dụng phụ có thể xảy ra như gynecomastia (nữ hóa tuyến vú), bất lực hoặc giảm ham muốn ở nam giới hoặc thay đổi kinh nguyệt và đau vú ở bệnh nhân nữ.

Take-Home Messages

- Không dung nạp thuốc là tương đối phổ biến và có thể là một trở ngại cho việc đạt được mục tiêu HA ở bệnh nhân tăng huyết áp.
- Trong số các tác dụng phụ phổ biến nhất của thuốc hạ huyết áp là phù ngoại biên, ho, co thắt phế quản, rối loạn chuyển hóa, block AV, phù mạch và thay đổi nội tiết tố.
- Phù ngoại biên tương đối thường gặp ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chẹn canxi, đây là một trong những thuốc hạ huyết áp hiệu quả nhất và đặc biệt hiệu quả trong liệu pháp phối hợp. Cơ chế gây ra tác dụng phụ này có liên quan đến việc giảm sức cản tiểu động mạch và thay đổi áp lực thủy tĩnh trong tuần hoàn tiền mao mạch, dẫn đến sự thoát dịch vào mô kẽ.
- Ngoài ra các nhóm thuốc khác có thể góp phần gây phù ngoại biên: thuốc chẹn alpha hoặc loại ít sử dụng hơn như thuốc giãn tiểu động mạch trực tiếp: minoxidil và hydralazine.
- Điều trị được cá thể hóa theo đặc điểm của bệnh nhân là đặc biệt quan trọng khi không dung nạp thuốc, vì nó có thể cho phép đạt được huyết áp mục tiêu.

References

1. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palù C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P, European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation*. 2002; 106(19):2422–7.

2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281–357.
3. De la Sierra A. Mitigation of calcium channel blocker-related oedema in hypertension by antagonists of the renin-angiotensin system. *J Hum Hypertens.* 2009;23(8):503–11.
4. Messerli FH. Vasodilatory edema: a common side effect of anti-hypertensive therapy. *Curr Cardiol Rep.* 2002;4(6):479–82.
5. Chapman N, Chang CL, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR, ASCOT Investigators. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation.* 2008;118(1):42–8.
6. Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2007;49:839–45.
7. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salsbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ, British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015;386: 2059–68.

Case lâm sàng 5

Bệnh nhân THA giả kháng trị

5.1 Case lâm sàng

Một phụ nữ da trắng 60 tuổi, nữ nhân viên bán hàng đã nghỉ hưu, đến Phòng khám Tăng huyết áp để thăm khám.

Cô đến đây vì mặc dù đã dùng liệu pháp kết hợp, nhưng giá trị huyết áp vẫn tăng cao trong hầu hết thời gian.

Cô ấy thực sự không có triệu chứng, ngoại trừ đánh trống ngực nhẹ, chỉ khi nghỉ ngơi.

Tiền sử gia đình

Mẹ cô 92 tuổi, bị tăng huyết áp và bị đái tháo đường tít 2. Cha cô qua đời ở tuổi 78 vì sức nhiễm trùng; ông mắc bệnh Alzheimer từ năm 72 tuổi. Cô có một anh trai và một chị gái (lần lượt 65 và 62 tuổi), cả hai đều bị tăng huyết áp và rối loạn lipid máu. Cô độc thân, sống với mẹ và chị gái.

Tiền sử bản thân

Cô hút thuốc (khoảng 20 điếu mỗi ngày trong độ tuổi từ 16 đến 50; khi cô ấy 60 tuổi, cô ấy đã giảm số lượng thuốc lá xuống còn khoảng 10 điếu mỗi ngày). Cô không uống rượu.

Cô ít vận động, và chế độ ăn uống của cô rất giàu rau; lượng muối ăn không thấp.

Tăng huyết áp đã được chẩn đoán khi cô 52 tuổi, khoảng 1 năm sau khi mãn kinh. Cô đã từng ở phòng khám của bác sĩ đa khoa vì các giá trị HA được ghi lại bằng thiết bị đeo tay tự động đã tăng lên.

Bác sĩ đa khoa đã ghi nhận các giá trị trong phạm vi độ 2 và sau khoảng thời gian khoảng 2 tháng quan sát với các biện pháp thay đổi lối sống, đã bắt đầu điều trị bằng clonidine dán da.

Sau một thời gian kiểm soát HA tốt, khoảng 3 năm trước, giá trị HA đã tăng dần và bác sĩ đa khoa đã bổ sung candesartan, ban đầu với liều 16 mg và sau vài tuần là 32 mg.

Siêu âm bụng 1 năm trước khi đau bụng thoáng qua là rất bình thường.

Bệnh đồng mắc

- Loét tá tràng (được chẩn đoán năm 2005; *Helicobacter pylori* đã bị tiệt trừ và sau đó cô đã không có triệu chứng).
- Phẫu thuật thoát vị bẹn 2002.
- Hội chứng Gilbert.
- Một vài năm trước đó đã được chẩn đoán trầm cảm. Sau một thời gian điều trị bằng thuốc chống trầm cảm, tâm trạng của cô đã được cải thiện và việc điều trị đã được dừng lại.

Không có yếu tố nguy cơ tim mạch hay các tình trạng lâm sàng liên quan hoặc không liên quan đến tim mạch nào khác.

Thăm khám lâm sàng

- Cân nặng: 74 kg
- Chiều cao: 162 cm
- BMI: 28.2 kg/m²
- Chu vi vòng eo: 86 cm
- Hô hấp: 12 lần/phút
- Nghe tim: T1-T2 đều, không âm thổi
- Mạch khi nghỉ: nhịp đều 72 lần/phút
- Động mạch cánh: không âm thổi
- Động mạch đùi và bàn chân: sờ được
- Phổi trong
- Phù chi dưới
- Những thăm khám còn lại bình thường

Xét nghiệm

- Haemoglobin: 12.9 g/dL
- MCV: 85
- WBC $6.7 \times 10^3/\mu\text{L}$
- PLT $325 \times 10^3/\mu\text{L}$
- Fasting plasma glucose: 88 mg/dL
- Fasting lipids: total cholesterol 200 mg/dL, HDL 82 mg/dL, LDL 95 mg/dL, triglycerides 113 mg/dL
- Điện giải: Na 141 mEq/L; K 4.6 mEq/L
- Uric acid: 5.0 mg/dL
- Chức năng thận: creatinine 0.85 mg/dL, eGFR CKD-EPI 74 mL/phút/1.73 m²
- Phân tích nước tiểu (dipstick): bình thường
- Albumin niệu: tỷ albumin/creatinine: không có sẵn
- Chức năng gan bình thường
- TSH: không làm

Dữ liệu HA

Cô đo huyết áp tại nhà (1-2 lần mỗi tuần, với một thiết bị tự động đo ở cổ tay).

Các lần đo cho thấy các giá trị nằm trong khoảng từ 140 đến 165 mmHg đối với tâm thu và từ 85 đến 100 đối với tâm trương.

- HA tư thế ngồi tại phòng khám: 156/90 mmHg; không khác biệt giữa 2 tay
- HA tư thế đứng: 144/90 mmHg sau 1 phút
- Theo dõi HA lưu động 24h: không có

ECG 12 chuyển đạo

Điện tâm đồ cho thấy nhịp xoang, không có bằng chứng phì đại thất trái và tái cực bình thường (Fig. 5.1).

Điều trị hiện tại

- Clonidine dán da (TTS 1, 2.5 mg) 1 tấm/tuần
- Candesartan 32 mg một lần/ngày (h 08.00)

Nguy cơ tim mạch toàn thể của bệnh nhân này là gì?

Câu trả lời có thể là:

1. Thấp
2. Trung bình
3. Cao
4. Rất cao

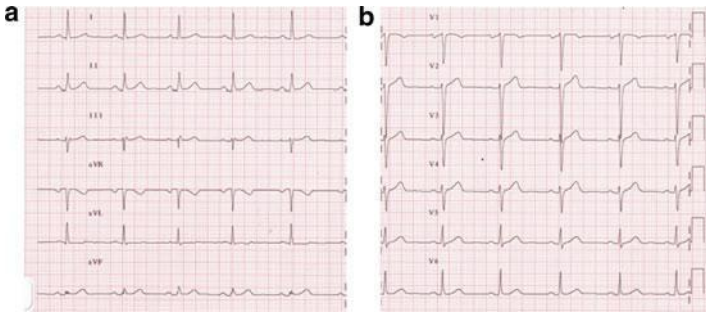


FIGURE 5.1 (a, b) Electrocardiogram

Global Cardiovascular Risk Stratification

Theo ESH/ESC 2013 [1], bệnh nhân này có nguy cơ trung bình (THA độ 1 với 1 yếu tố nguy cơ tim mạch).

Kiểm tra

Tiền sử gia đình mạnh về tăng huyết áp và mức tăng HA vừa phải gợi ý tăng huyết áp nguyên phát. Siêu âm tim được chỉ định để đánh giá tổn thương tạng tốt hơn.

Điều trị đánh giá

- ✓ Clonidine đã được rút. Trên thực tế, nó không nằm trong số các thuốc hàng đầu điều trị tăng huyết áp theo guideline hiện hành [1], và hơn nữa, do có thể ảnh hưởng lên các triệu chứng trầm cảm, nó không phải là một lựa chọn lý tưởng cho bệnh nhân này.
- ✓ Candesartan được duy trì, nhưng được dùng dưới dạng phối hợp liều cố định với hydrochlorothiazide. Nifedipine chrono cũng được thêm vào..

Đơn thuốc cụ thể

- Candesartan 32 mg/hydrochlorothiazide 25 mg 1 cp 1 lần/ngày (h 08.00)
- Nifedipine chrono 30 mg 1 lần/ngày (h 08.00)

Y lệnh

- ✓ Thay đổi lối sống đã được khuyến cáo, đặc biệt là chế độ ăn ít muối, giàu trái cây và rau quả và hoạt động thể chất vừa phải một cách đều đặn.
- ✓ Cần tuân thủ điều trị.
- ✓ Bệnh nhân được hướng dẫn đo HA tại nhà theo phương pháp tiêu chuẩn (ngồi ít nhất 5 phút trong căn phòng yên tĩnh, lặp lại 2-3 lần đo và ghi lại giá trị trung bình).
- ✓ Siêu âm tim và Holter ECG (đánh trống ngực) cũng được chỉ định.

5.2 Theo dõi: tái khám lần 1 sau 6 tuần

Khi tái khám, bệnh nhân không có triệu chứng.

Cô đã tăng số đo huyết áp. Giá trị trung bình ở nhà vẫn tăng và rất cao.

Trọng lượng cơ thể không thay đổi.

Bệnh nhân tuân thủ điều trị.

Không có tác dụng phụ liên quan đến thuốc.

Thăm khám lâm sàng

- Cân nặng: 74 kg
- Chiều cao: 162 cm
- BMI: 28.2 kg/m²

- Mạch khi nghỉ: đều 76 lần/phút
- Các thông số lâm sàng khác không thay đổi

Đữ liệu HA

- HA tư thế ngồi tại phòng khám: 150/88 mmHg
- HA tư thế đứng: 146/90 mmHg sau 1 phút

Điều trị hiện tại

- Candesartan 32 mg/hydrochlorothiazide 25 mg 1 cp 1 lần/ngày (h 08.00)
- Nifedipine chrono 30 mg 1 lần/ngày (h 08.00)

Xét nghiệm

- Albumin niệu: tỷ albumin/creatinine 12 mg/g

Siêu âm tim

Siêu âm tim cho thấy kích thước bên trong, khối lượng và hình thái LV bình thường (LVMI $35 \text{ g/m}^{2.7}$, RWT 0.27) (Fig. 5.2), với chức năng tâm thu bảo tồn. Đường kính và thể tích nhĩ trái bình thường (thể tích 25 mL/BSA). Thông số tâm trương LV bình thường; TDI: E/E¹ 6.2.

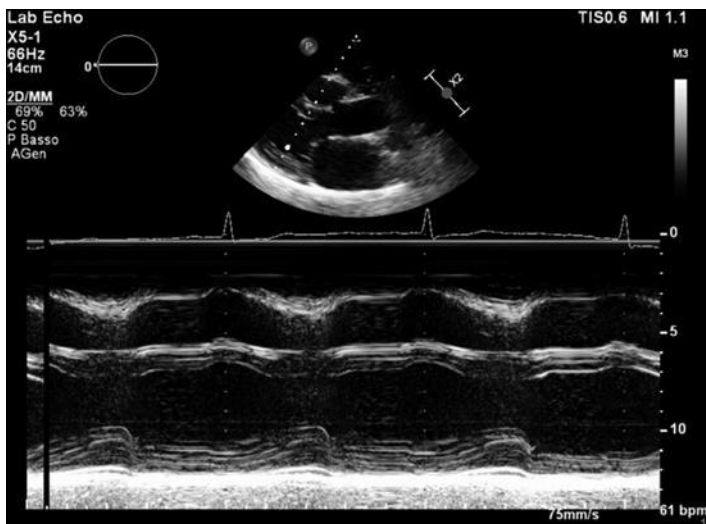


FIGURE 5.2 Echocardiogram

Vận tốc sóng mạch cảnh-đùi (Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity)

Vận tốc sóng mạch bình thường: 8 m/s (cut-off cho tổn thương cơ quan theo ESH/ESC >10 m/s).

Holter ECG

Nhịp xoang; thỉnh thoảng có ngoại tâm thu trên thất (trong một lần tương ứng với đánh trống ngực được báo cáo trên nhật ký bệnh nhân). Kết quả bình thường.

Điều trị đánh giá

- ✓ Điều trị với sự kết hợp của ba loại thuốc được duy trì và liều thuốc chẹn canxi được tăng lên.

Thuốc cụ thể

- Candesartan 32 mg/hydrochlorothiazide 25 mg 1 cp 1 lần/ngày (h 08.00)
- Nifedipine chrono 60 mg 1 lần/ngày (h 08.00)

Y lệnh

- ✓ Hoạt động thể chất thường xuyên và lượng calo thấp được khuyến khích..
- ✓ Đánh giá HA định kỳ tại nhà ở cánh tay theo khuyến cáo của guidelines.
- ✓ Cần tuân thủ điều trị.

5.3 Theo dõi: tái khám lần 2 sau 12 tuần

Khi tái khám sau 12 tuần, bệnh nhân đã khỏe và không có triệu chứng.

Cô đã cải thiện hơn nữa lối sống của mình.

Tuy nhiên, cân nặng của cô không thay đổi.

Tuân thủ điều trị tốt.

Không có tác dụng phụ liên quan đến thuốc.

Thăm khám lâm sàng

- Cân nặng: 74 kg
- Chiều cao: 162 cm
- BMI: 28.2 kg/m²
- Mạch khi nghỉ: đều 72 lần/phút
- Các thông số lâm sàng khác không thay đổi

Điều trị hiện tại

- Candesartan 32 mg/hydrochlorothiazide 25 mg 1 cp 1 lần/ngày (h 08.00)
- Nifedipine chrono 60 mg 1 lần/ngày (h 08.00)

Dữ liệu HA

- HA tư thế ngồi tại phòng khám: 144/82 mmHg
- HA tư thế đứng: 142/88 mmHg sau 1 phút
- HA tại nhà (trung bình): 134/82 mmHg

Dữ liệu theo dõi huyết áp lưu động 24 giờ cho thấy giá trị HA dưới ngưỡng, cả ban ngày và ban đêm, cho thấy đạt được kiểm soát HA đầy đủ với điều trị hiện tại.

- 24-h BP: 120/78 mmHg; nhịp tim: 62 bpm
- Daytime BP: 125/82 mmHg; nhịp tim: 66 bpm
- Night-time BP: 112/71 mmHg; nhịp tim: 54 bpm

Phân tích dữ liệu huyết áp 24 giờ cho thấy sự thay đổi HA tăng vào ban ngày, nhưng độ biến thiên của HA không tăng vào ban đêm (độ lệch chuẩn của HA tâm thu vào ban đêm: 8,15).

HA ngày-đến-đêm giảm 10.5 %.

Figure 5.3 minh họa dữ liệu HA lưu động 24h.

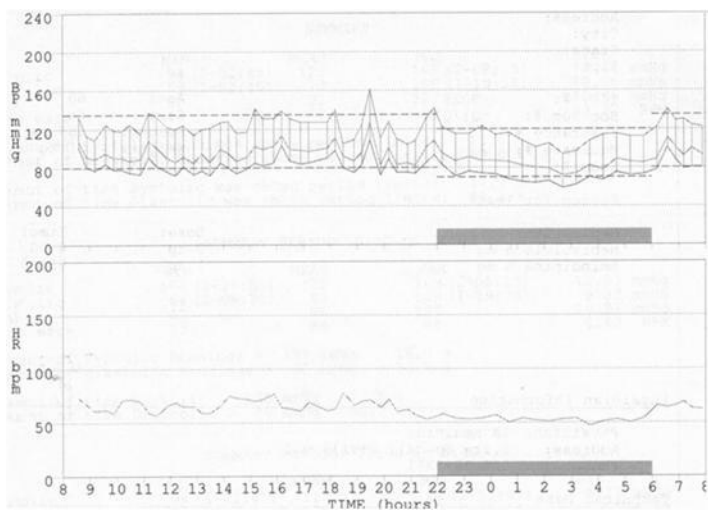


FIGURE 5.3 24-hour blood pressure profile

Điều trị hiện tại

- Candesartan 32 mg/hydrochlorothiazide 25 mg 1 cp 1 lần/ngày (h 08.00)
- Nifedipine chrono 60 mg 1 lần/ngày (h 08.00)

Điều trị đánh giá

- ✓ Sự kết hợp của một ARB; thuốc lợi tiểu và chẹn canxi được duy trì.

Đơn thuốc cụ thể

- Candesartan 32 mg/hydrochlorothiazide 25 mg 1 cp 1 lần/ngày (h 08.00)
- Nifedipine chrono 60 mg 1 lần/ngày (h 08.00)

Y lệnh

- ✓ Bệnh nhân được hướng dẫn tiếp tục cải thiện lối sống và bỏ thuốc lá.
- ✓ Đo HA tại nhà được khuyến nghị, cùng với đo HA định kỳ tại phòng khám của bác sĩ đa khoa.

5.4 Theo dõi: tái khám lần 3 sau 6 tháng

Bệnh nhân đến Phòng khám Tăng huyết áp để kiểm tra.
Cô không có triệu chứng.
Lối sống của cô đã được cải thiện một cách rời rạc.
Cân nặng của cô đã giảm nhẹ.
Cô đang tiếp tục hoạt động thể chất vừa phải.

Thăm khám lâm sàng

- Cân nặng: 71 kg
- Chiều cao: 162 cm
- BMI: 27.05 kg/m^2
- Mạch khi nghỉ: đều 72 lần/phút

Dữ liệu HA

- HA tư thế ngồi tại phòng khám: 144/84 mmHg
- HA tư thế đứng: 138/88 mmHg sau 1 phút
- HA tại nhà (trung bình): 132/82 mmHg

Điều trị hiện tại

- Candesartan 32 mg/hydrochlorothiazide 25 mg 1 cp 1 lần/ngày (h 08.00)
- Nifedipine chrono 60 mg 1 lần/ngày (h 08.00)

Điều trị đánh giá

- ✓ Sự kết hợp của ARB/thuốc lợi tiểu + chẹn canxi không thay đổi.

Đơn thuốc cụ thể

- Candesartan 32 mg/hydrochlorothiazide 25 mg 1 cp 1 lần/ngày (h 08.00)
- Nifedipine chrono 60 mg 1 lần/ngày (h 08.00)

Y lệnh

- ✓ Khuyến nghị về lối sống đã được tăng cường (hoạt động thể chất thường xuyên và tiêu thụ lượng calo thấp, tăng trái cây và rau quả, giảm lượng natri).
- ✓ Đo HA tại nhà được khuyến cáo.

5.5 Thảo luận

Trường hợp lâm sàng này mô tả một bệnh nhân bị tăng huyết áp không kiểm soát được. Điều này khá phổ biến, vì dữ liệu có sẵn chỉ ra rằng phần lớn bệnh nhân không đạt được giá trị HA phù hợp mặc dù điều trị. Trong nghiên cứu EURIKA năm 2009, bao gồm 7641 bệnh nhân ngoại trú từ 12 quốc gia châu Âu, độ tuổi ≥ 50 và không mắc CVD lâm sàng, trong số các bệnh nhân tăng huyết áp được điều trị (94,2% tổng số), chỉ có 38,8% đạt được mục tiêu huyết áp (Fig. 5.4).

Ở bệnh nhân này, sự kết hợp ban đầu của các loại thuốc là không tối ưu: clonidine không nằm trong số các thuốc hàng đầu được khuyến cáo theo guidelines điều trị tăng huyết áp [2], và hơn nữa, trầm cảm là một chống chỉ định cho loại thuốc này. Mặc dù có sự thay đổi thích hợp trong phác đồ điều trị trong các

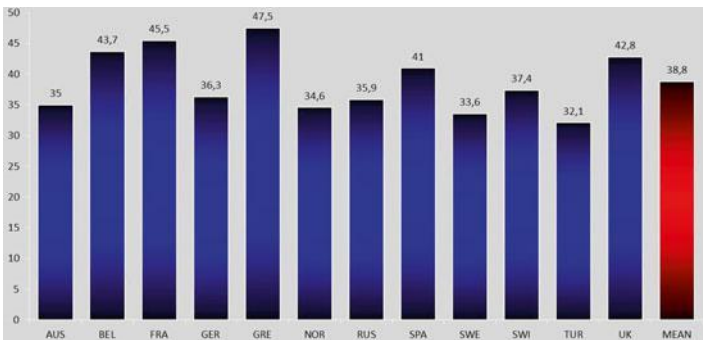


FIGURE 5.4 Achievement of blood pressure goal in Europe among treated patients, by country. Data from [1]

lần khám sau (ARB + lợi tiểu và sau đó, cũng là thuốc chẹn canxi), mục tiêu HA (<140/90 mmHg) dường như vẫn không đạt được

Khi bệnh nhân không đạt được mục tiêu HA, một khía cạnh quan trọng của việc đánh giá là xác nhận sự tăng liên tục của các giá trị HA thực sự mặc dù điều trị.

Trên thực tế, việc đánh giá chính xác hơn các giá trị HA có thể cho phép xác định một tập hợp con của những bệnh nhân bị tăng huyết áp giả kháng trị [2, 3]. Sự thay đổi đáng kể của các giá trị HA tại nhà được báo cáo bởi bệnh nhân này có thể chỉ ra rằng các phép đo HA đã không được thực hiện đúng. Trong thực hành lâm sàng hàng ngày, bệnh nhân tăng huyết áp lo lắng bởi các giá trị HA tăng cao thường là kết quả của kiến thức không đầy đủ về phương pháp đo HA. Do đó, trong lúc thăm khám, các bác sĩ nên giải thích kỹ thuật tự đo HA chính xác (và xác minh việc sử dụng các thiết bị đo HA đã được xác nhận, hiệu chuẩn đúng). Ngoài ra, khi nghi ngờ tăng huyết áp kháng trị, theo dõi HA lưu động là một phần quan trọng của việc kiểm tra, cho phép xác nhận khả năng kháng trị thực sự. Trong nghiên cứu Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry [4], Trong đó bao gồm khoảng 70.000 bệnh nhân tăng huyết áp được điều trị, có 12% tăng huyết áp kháng trị, được xác định là HA tại phòng khám ≥ 140 mmHg và/hoặc ≥ 90 mmHg trong khi dùng ≥ 3 loại thuốc hạ huyết áp. Trong nghiên cứu này, sau khi được theo dõi HA lưu động (ABPM), chỉ có khoảng hai phần ba số bệnh nhân ban đầu được xác định là THA “kháng trị” là “kháng trị thật sự”, có 38% được chẩn đoán là “THA áo choàng trắng”. Nghiên cứu này, cũng như một số nghiên cứu khác [5], cũng đã chỉ ra rằng những bệnh nhân bị tăng huyết áp kháng trị thực sự có tỷ lệ mắc chứng phì đại thất trái trên ECG và siêu âm tim, cũng như tổn thương mạch máu và thận cao hơn, điều này có thể giải thích sự gia tăng nguy cơ tim mạch ở những bệnh nhân này nhưng cũng có thể làm tăng huyết áp khó kiểm soát hơn. Việc không có tổn thương cơ quan ở những bệnh nhân được quy cho là tăng huyết áp kháng trị sẽ làm tăng sự nghi ngờ về tình trạng “giả kháng thuốc”, và nhắc nhở việc thực hiện ABPM (đo HA tại nhà có thể là một biện pháp thay thế nếu đo HA đúng cách, với một thiết bị tự động được xác nhận) [2]. Điều thú vị là, việc tìm thấy các giá trị HA 24 giờ được

kiểm soát (còn được gọi là THA kháng trị “giả mạo”, hoặc “áo choàng trắng có liên quan đến tiên lượng tốt hơn [6–8]. Vì lý do này, ABPM phải luôn được thực hiện trước khi chẩn đoán tăng huyết áp kháng trị được xác nhận [9].

Take-Home Messages

- Khoảng một phần ba số bệnh nhân được cho là tăng huyết áp kháng trị có các giá trị HA được kiểm soát tốt khi đo ABPM.
- Bệnh nhân được điều trị với THA không được kiểm soát khi đo “tại phòng khám” nhưng được kiểm soát khi đo “ngoài phòng khám” (24 giờ hoặc HA tại nhà) được xác định là THA kháng trị “giả mạo” hoặc “áo choàng trắng”.
- Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng tăng huyết áp kháng trị “giả mạo” (hoặc “áo choàng trắng”) có liên quan đến tiên lượng tốt hơn so với tăng huyết áp kháng trị thực sự.
- Nên xác nhận tăng huyết áp bằng ABPM ở tất cả các bệnh nhân trước khi chẩn đoán tăng huyết áp kháng trị được xác nhận.

References

1. Banegas J, Lopez-Garcı E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox J, Borghi C, Masso Gonzalez E, Jimenez F, Perk J, Steg P, De Backer G, Rodriguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–357.

3. Calhoun D, Booth J, Oparil S, Irvin M, Shimbo D, Lackland D, Howard G, Safford M, Muntner P. Refractory hypertension determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63:451–8.
4. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57: 898e902.
5. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Painsi A, Agabiti-Rosei C, Aggiusti C, Agabiti RE. Resistant hypertension and target organ damage. *Hypertens Res*. 2013;36(6):485–91.
6. Salles G, Cardoso C, Muxfeldt E. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2008;168:2340–6.
7. Muxfeldt ES, Cardoso CRL, Salles G. Prognostic value of the nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2009;169:874–80.
8. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, Caldarella MP, Neri M, Cuccurullo F, Mezzetti A. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18:1422–8.
9. Persu A, O'Brien E, Verdecchia P. Use of ambulatory blood pressure measurement in the definition of resistant hypertension: a review of the evidence. *Hypertens Res*. 2014;37(11):967–72.

Case lâm sàng 6

THA kháng trị thứ phát do bệnh đồng mạch

6.1 Case lâm sàng

D. M., một người đàn ông da trắng 67 tuổi, là nông dân, đã đến Phòng khám Tăng huyết áp để thăm khám.

Ông được bác sĩ đa khoa giới thiệu vì giá trị huyết áp (HA) tăng cao mặc dù đã điều trị hạ huyết áp bằng ba loại thuốc: thuốc ức chế men chuyển, thuốc lợi tiểu thiazide và thuốc chẹn beta.

Ông đã báo cáo giảm nhẹ khả năng tập thể dục, nhưng test gắng sức chạy bộ (treadmill exercise test) gần đây là trong giới hạn.

Tiền sử gia đình

Mẹ ông 89 tuổi, bị tăng huyết áp và bị rung nhĩ vĩnh viễn. Cha ông qua đời ở tuổi 72 vì ung thư dạ dày và bị tăng huyết áp. Ông có một chị gái (65 tuổi) đang điều trị bằng statin vì tăng cholesterol máu. Ông sống với vợ, người có sức khỏe tốt, và họ có một cô con gái khỏe mạnh.

Tiền sử bản thân

Ông từng hút thuốc (ít nhất 10 điếu thuốc mỗi ngày trong độ tuổi từ 17 đến 55). Nghiện rượu (khoảng 1 L rượu vang mỗi ngày và, “thỉnh thoảng” là rượu mạnh).

Ông ít vận động, và chế độ ăn uống rất giàu thịt và muối, nghèo rau.

Ông bị thừa cân từ khi còn nhỏ, và trọng lượng cơ thể có xu hướng tăng nhẹ cho đến khi 35 tuổi; Sau tuổi đó, tăng cân đã nhanh hơn, liên tục trong nhiều năm.

Tăng huyết áp được chẩn đoán khi ông 50 tuổi. Lúc đó ông đến phòng khám của bác sĩ đa khoa vì bị viêm phế quản cấp tính; HA đã được đo, và tăng huyết áp độ 3 đã được chẩn đoán. Ông đã không thể báo cáo các giá trị HA trước đó (“...tôi chưa bao giờ đo HA), nhưng các lần đo HA tiếp theo đã xác nhận chẩn đoán tăng huyết áp độ 3.

Một sự kiểm tra cho tăng huyết áp thứ phát đã được thực hiện. Không có nguyên nhân rõ ràng của tăng huyết áp do nội tiết. Siêu âm bụng và Doppler màu của động mạch thận là rất bình thường. Điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển đã được bắt đầu. Sau một vài tháng, một thuốc beta đã được thêm vào.

Khoảng 8 tháng trước, một loại thuốc lợi tiểu đã được thêm vào, vì kiểm soát HA không đầy đủ.

Bệnh đồng mắc

- Viêm thực quản trào ngược (được chẩn đoán năm 2009)
- Mổ nội soi cắt bỏ túi mật

Không có yếu tố nguy cơ tim mạch, các tình trạng lâm sàng liên quan hoặc không liên quan đến tim mạch nào khác.

Thăm khám lâm sàng

- Cân nặng: 110 kg
- Chiều cao: 175 cm
- BMI: 36 kg/m^2
- Chu vi vòng eo: 120 cm
- Hô hấp: 12 lần/phút
- Nghe tim: T1-T2 đều, không âm thổi
- Mạch khi nghỉ: nhịp đều 66 lần/phút
- Động mạch cánh: không âm thổi
- Động mạch đùi và bàn chân: sờ được
- Phổi trong
- Không phù chi dưới
- Các thăm khám còn lại bình thường

Xét nghiệm

- Haemoglobin: 14.4 g/dL
- Mean corpuscular volume: 88
- WBC $7.5 \times 10^3/\mu\text{L}$
- PLT $310 \times 10^3/\mu\text{L}$
- Fasting plasma glucose: 112 mg/dL
- Fasting lipids: total cholesterol 240 mg/dL, HDL 42 mg/dL, LDL 170 mg/dL, triglycerides 140 mg/dL
- Điện giải đồ: Na 140 mEq/L; K 4.8 mEq/L
- Uric acid: 6.0 mg/dL
- Chức năng thận: creatinine 1.25 mg/dL, eGFR CKD-EPI $59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
- Phân tích nước tiểu (dipstick): không có gì đáng chú ý
- Albumin niệu: tỷ albumin/creatinine không sẵn có (đã từng làm 1 lần năm 2011: ACR = 20 mg/g)
- Chức năng gan bình thường
- TSH: không test

Dữ liệu HA

Ông Đ.M. không đo huyết áp thường xuyên ở nhà. Tuy nhiên, một vài lần đo cho thấy kiểm soát huyết áp kém: các giá trị rất khác nhau, nhưng hầu như luôn vượt quá mức giới hạn được đề xuất, dao động từ 145 đến 170 mmHg đối với tâm thu và từ 75 đến 85 đối với tâm trương.

- HA tư thế ngồi tại phòng khám: 172/82 mmHg; không khác biệt giữa 2 tay. Nhịp tim 66 lần/phút
- HA tư thế đứng: 164/90 mmHg sau 1 phút
- Theo dõi HA lưu động 24h: không làm

ECG 12 chuyển đạo

Điện tâm đồ được thực hiện vài tháng trước khi đến khám cho thấy nhịp xoang và không có bằng chứng nào về chứng phì đại thất trái (Fig. 6.1).

Siêu âm mạch máu

Siêu âm Doppler động mạch cảnh cho thấy các mảng nhỏ với bề mặt đều ở chỗ phân nhánh của động mạch cảnh và của các động mạch cảnh trong (Fig. 6.2a, b).

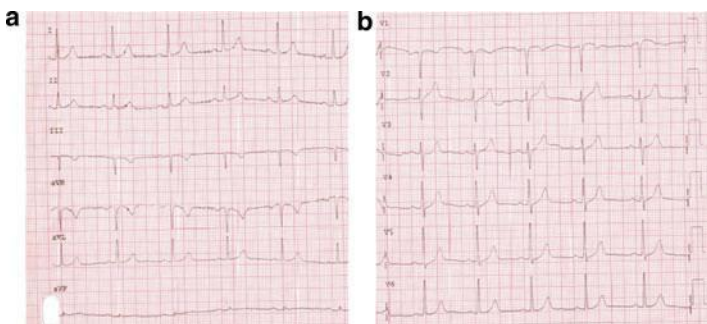


FIGURE 6.1 (a, b) Electrocardiogram

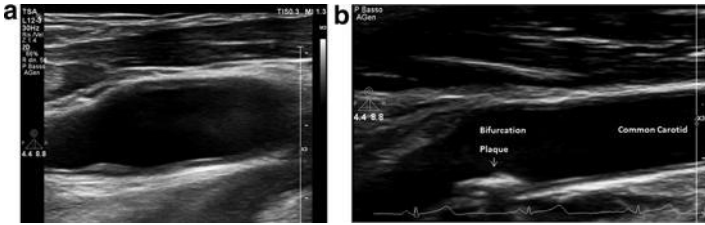


FIGURE 6.2 (a, b) Ultrasound scan of the carotid arteries

Dòng chảy trong các động mạch đột sống bình thường.

Như đã nói trước đó, sàng lọc tăng huyết áp thứ phát và tìm nguyên nhân cụ thể của bệnh thận mạn đã được thực hiện tại thời điểm chẩn đoán tăng huyết áp.

Một siêu âm bụng mới được thực hiện khoảng 5 năm trước cho đau bụng thoáng qua là rất bình thường.

Một lần nữa, trong lần đến khám, khả năng của chứng ngưng thở khi ngủ đã được đánh giá, bao gồm cả người vợ bệnh nhân trong cuộc phỏng vấn. Thang điểm STOP-Bang (The STOP-Bang Questionnaire score) là trung bình (=4).

Điều trị hiện tại

- Ramipril 10 mg 1 lần/ngày (h 08.00)
- Atenolol 100 mg 1 lần/ngày (h 08.00) (gần đây đã tăng liều)
- Hydrochlorothiazide 25 mg (h 8.00)

Nguy cơ tim mạch toàn thể của bệnh nhân này là gì?

Câu trả lời có thể là:

1. Thấp
2. Trung bình
3. Cao
4. Rất cao

Phân tầng nguy cơ tim mạch toàn thể

Theo ESH/ESC 2013 [1], bệnh nhân này có nguy cơ cao (THA độ 2 với ≥ 3 yếu tố nguy cơ tim mạch), tổn thương cơ quan tiền lâm sàng.

Kiểm tra

Đối với bệnh nhân này, chẩn đoán tạm thời là “tăng huyết áp kháng trị”, vì HA bệnh nhân không nằm trong mục tiêu (HA chủ yếu là $\geq 140/90$ mmHg) mặc dù sử dụng ba loại thuốc với liều lượng tối đa. Tăng huyết áp kháng trị thực sự tại thời điểm đó không được xác nhận, vì các giá trị HA tại nhà đặc biệt thay đổi, có thể là do đo lường không chính xác và việc theo dõi HA lưu động chưa bao giờ được thực hiện.

Trong lần thăm khám này, tầm quan trọng của việc thay đổi lối sống, việc giảm tiêu thụ rượu và chế độ ăn uống lành mạnh đã được nhấn mạnh.

Điều trị đánh giá

✓ Tiếp tục liệu trình điều trị hạ huyết áp. Một statin đã được thêm vào.

Đơn thuốc cụ thể

- Ramipril 10 mg 1 lần/ngày (h 08.00)
- Atenolol 100 mg 1 lần/ngày (h 08.00)
- Hydrochlorothiazide 25 mg (h 8.00)
- Atorvastatin 40 mg (h 20.00)

Y lệnh

- ✓ Thay đổi lối sống đã được khuyến nghị, đặc biệt nhấn mạnh vào chế độ ăn ít calo, ít chất béo và ít muối, giàu trái cây và rau quả.
- ✓ Cần tuân thủ điều trị.
- ✓ Theo dõi huyết áp lưu động 24h đã được lên kế hoạch trong vòng 2 tuần.
- ✓ Bệnh nhân được hướng dẫn đo HA tại nhà theo phương pháp tiêu chuẩn (ngồi ít nhất 5 phút trong căn phòng yên tĩnh, lặp lại 2-3 lần đo và ghi lại giá trị trung bình).
- ✓ Siêu âm tim và đo albumin niệu, TSH huyết thanh và cortisol niệu cũng được chỉ định.

6.2 Theo dõi: tái khám lần 1 sau 4 tuần

Khi tái khám, bệnh nhân không có triệu chứng, ngoại trừ không dung nạp gắng sức nhẹ.

Ông đã bắt đầu đo HA thường xuyên hơn.

Giá trị trung bình ở nhà vẫn còn tăng.

Lối sống của ông dường như không được cải thiện đáng kể (vẫn uống nhiều rượu và hoạt động thể chất thấp, chế độ ăn uống không lành mạnh).

Trọng lượng cơ thể không thay đổi.

Bệnh nhân tuân thủ điều trị thuốc.

Không có tác dụng phụ liên quan đến thuốc.

Thăm khám lâm sàng

- Cân nặng: 110 kg
- Chiều cao: 175 cm
- BM: 36 kg/m^2
- Chu vi vòng eo: 120 cm
- Mạch khi nghỉ: nhịp đều 82 lần/phút
- Các thông số khác không thay đổi

Dữ liệu HA

- HA tại nhà (trung bình): 162/74 mmHg
- HA tư thế ngồi tại phòng khám,: 172/82 mmHg
- HA tư thế đứng: 166/90 mmHg sau 1 phút

Dữ liệu theo dõi huyết áp lưu động 24 giờ cho thấy tăng, với các giá trị vượt quá ngưỡng đề xuất cả ban ngày và ban đêm.

- HA 24-h: 169/70 mmHg
- Daytime BP: 169/69 mmHg
- Night-time BP: 170/72 mmHg

Phân tích dữ liệu huyết áp 24 giờ cho thấy độ biến thiên HA tăng, được biểu thị bằng độ lệch chuẩn của các giá trị HA (độ lệch chuẩn của HA tâm thu 24 giờ ngày-đêm: 14.6).

Sự giảm HA ngày-đêm không có. Do đó, theo dõi huyết áp lưu động cho thấy các đặc điểm liên quan đến tăng nguy cơ tim mạch [2].

Figure 6.3 minh họa dữ liệu HA lưu động 24h.

Polysomnography (đo đa ký giấc ngủ) đã được thực hiện, và ngưng thở khi ngủ đã được loại trừ.

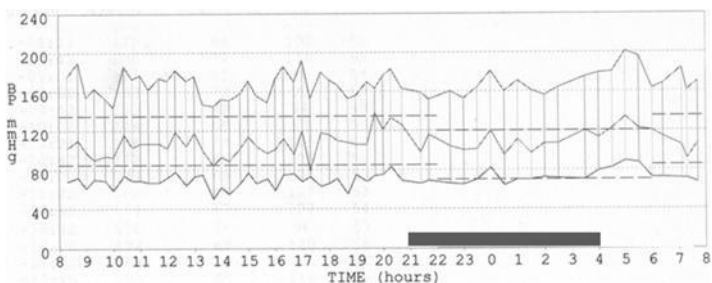


FIGURE 6.3 24-hour blood pressure profile at first follow-up visit

Điều trị hiện tại

- Ramipril 10 mg 1 lần/ngày (h 08.00)
- Atenolol 100 mg 1 lần/ngày (h 08.00)
- Hydrochlorothiazide 25 mg (h 8.00)
- Atorvastatin 40 mg (h 20.00)

Xét nghiệm

- Glycosylated haemoglobin: 42 mmol/mol (6 %).
- Albumin niệu: tỷ albumin/creatinine: 24 mg/g.
- TSH bình thường.
- Cortisol niệu 24h: 15 μ g/24h.

Siêu âm tim

Siêu âm tim cho thấy phì đại thất trái lệch tâm không giãn (LVMI 59 $\text{g}/\text{m}^{2.7}$, RWT 0.40) (Fig. 6.4), với chức năng tâm thu bảo tồn. Thể tích nhĩ trái bình thường (25 mL/BSA). Không có dấu hiệu tăng áp lực đổ đầy LV (TDI: E/E¹ 6.0).

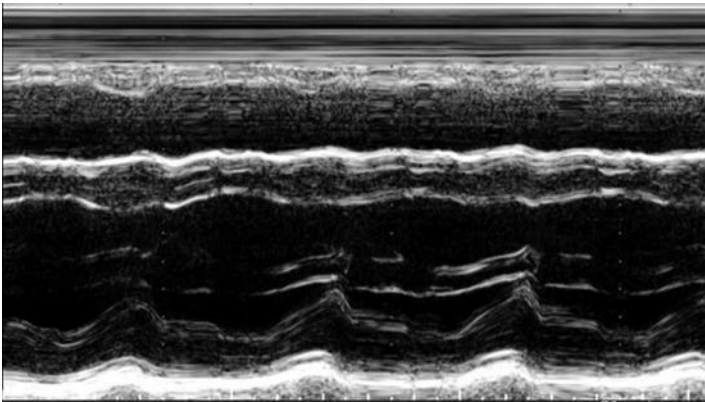


FIGURE 6.4 Echocardiogram

Chẩn đoán

Chẩn đoán chính xác là gì?

Câu trả lời có thể là

1. Isolated office hypertension (THA ở phòng khám đơn độc)
2. Hội chứng ngưng thở khi ngủ với tăng huyết áp động mạch
3. Tăng huyết áp trong hội chứng Cushing
4. Tăng huyết áp, kháng điều trị do sự hiện diện của bệnh đồng mắc và không tuân thủ điều chỉnh lối sống (uống quá nhiều rượu, calo và muối)

Chẩn đoán: THA (độ 2, nguy cơ tim mạch cao) đề kháng điều trị (do bệnh đồng mắc – béo phì – và tuân thủ kém thay đổi lối sống).

Điều trị đánh giá

- ✓ Điều trị với sự kết hợp của bốn loại thuốc đã được bắt đầu. Một thuốc ức chế thụ thể angiotensin mạnh, tác dụng kéo dài ở liều tối đa đã được bắt đầu, cùng với một thuốc chẹn canxi mạnh và tác dụng dài ở liều trung bình (1 viên thuốc kết hợp duy nhất). Một viên thuốc kết hợp liều cố định của thuốc chẹn beta thế hệ mới và thuốc lợi tiểu cũng được thêm vào.

Đơn thuốc cụ thể

- Olmesartan 40 mg/amlodipine 5 mg lúc 8h
- Nebivolol 5 mg/hydrochlorothiazide 25 mg lúc 8h
- Atorvastatin 40 mg lúc 20h

Y lệnh

- ✓ Một cuộc phỏng vấn mới với bệnh nhân đã được thực hiện, để cố gắng đạt được sự tuân thủ lối sống.
- ✓ Bệnh nhân được gửi đến một bác sĩ dinh dưỡng..
- ✓ Hoạt động thể chất thường xuyên và lượng calo thấp được khuyến khích.
- ✓ Đánh giá HA tại nhà định kỳ theo khuyến nghị của guidelines.
- ✓ Tuân thủ điều trị được khuyến nghị (thảo luận thêm về tầm quan trọng của việc tuân thủ kế hoạch điều trị để tối đa hóa bảo vệ tim mạch).

6.3 Theo dõi: tái khám lần 2 sau 2 tháng

Lần tái khám sau 2 tháng, bệnh nhân đã khỏe và không có triệu chứng.

Ông ta chỉ sửa đổi một phần lối sống của mình, đã giảm lượng rượu xuống còn khoảng 3/4 lít rượu mỗi ngày và đã ngừng uống rượu mạnh. Ông vẫn ít vận động nhưng có tăng nhẹ hoạt động thể chất. Chế độ ăn uống không thay đổi.

Cân nặng của anh chỉ giảm nhẹ (-3 kg từ lần khám đầu tiên).

Tuân thủ điều trị tốt.

Ông mô tả việc giảm số lượng thuốc là một điều rất thích thú.

Không có tác dụng phụ liên quan đến thuốc.

Thăm khám lâm sàng

- Chiều cao: 175 cm
- Cân nặng: 107 kg
- BMI: 35 kg/m²
- Chu vi vòng eo: 117 cm

- Mạch khi nghỉ: nhịp đều 80 lần/phút
- Không phù mắt cá chân
- Các thông số khác không thay đổi

Dữ liệu HA

- HA tại nhà (trung bình): 144/74 mmHg
- HA tư thế ngồi tại phòng khám: 156/78 mmHg
- HA tư thế đứng: 154/82 mmHg sau 1 phút

Điều trị hiện tại

- Olmesartan 40 mg/amlodipine 5 mg lúc 8h
- Nebivolol 5 mg/hydrochlorothiazide 25 mg lúc 8h
- Atorvastatin 40 mg lúc 20h

Điều trị đánh giá

- ✓ Sự kết hợp của thuốc ARB, chẹn canxi, chẹn beta và lợi tiểu đã được duy trì.
- ✓ Liều dùng của chẹn canxi đã tăng lên, vì bệnh nhân không có tác dụng phụ nào được báo cáo

Đơn thuốc cụ thể

- Olmesartan 40 mg/amlodipine 10 mg lúc 8h
- Nebivolol 5 mg/hydrochlorothiazide 25 mg lúc 8h
- Atorvastatin 40 mg lúc 20h

Y lệnh

- ✓ Các nhân viên y tế củng cố các khuyến nghị về lối sống và cố gắng giáo dục bệnh nhân về lối sống đúng đắn.

- ✓ Đo HA tại nhà được khuyến nghị, cùng với đo HA định kỳ tại phòng khám của bác sĩ đa khoa..
- ✓ Một lần tái khám tiếp theo sau 40 ngày đã được lên lịch.

6.4 Theo dõi: tái khám lần 3 sau 3 tháng

Bệnh nhân đến Phòng khám Tăng huyết áp để tái khám.

Ông ta không có triệu chứng, và tình trạng không dung nạp gắng sức nhẹ được cải thiện.

Lối sống của ông ấy đã được cải thiện một cách rời rạc.

Ông đang tiếp tục hoạt động thể chất vừa phải. Chế độ ăn kiêng của anh vẫn không tối ưu, nhưng đã giảm lượng rượu. Trên thực tế, ông ta đã uống khoảng ½ lít rượu vang mỗi ngày (không có đồ uống có cồn nào khác).

Thăm khám lâm sàng

- Chiều cao: 175 cm
- Cân nặng: 105 kg
- BMI: 34 kg/m²
- Mạch khi nghỉ: nhịp đều 72 lần/phút
- Phù mắt cá chân rất nhẹ
- Các thông số khác không thay đổi

Xét nghiệm

- Điện giải đồ: K 4.9 mEq/L
- Chức năng thận: creatinine 1.3 mg/dl, eGFR CKD-EPI 56 mL/phút/1.73 m²
- Fasting plasma glucose: 110 mg/dL
- Fasting lipids: total cholesterol 170 mg/dL, HDL 42 mg/dL, triglycerides 125 mg/dL, LDL 103 mg/dL

Dữ liệu HA

- HA tại nhà (trung bình): 140/70 mmHg
- HA tư thế ngồi tại phòng khám: 148/76 mmHg
- HA tư thế đứng: 148/80 mmHg sau 1 phút

Điện tâm đồ không thay đổi đáng kể.

Điều trị hiện tại

- Olmesartan 40 mg/amlodipine 10 mg lúc 8h
- Nebivolol 5 mg/hydrochlorothiazide 25 mg lúc 8h
- Atorvastatin 40 mg lúc 20h

Điều trị đánh giá

- ✓ Sự kết hợp hai viên thuốc phối hợp liều cố định: ARB/chẹn canxi và chẹn beta/lợi tiểu không thay đổi, và doxazosin đã được thêm vào.

Đơn thuốc cụ thể

- Olmesartan 40 mg/amlodipine 10 mg lúc 8h
- Nebivolol 5 mg/hydrochlorothiazide 25 mg lúc 8h
- Doxazosin 2 mg vào buổi tối (giảm liều còn 1mg trong 3 tối đầu tiên)
- Atorvastatin 40 mg lúc 20h

Y lệnh

- ✓ Khuyến nghị về lối sống đã được củng cố (hoạt động thể chất thường xuyên và lượng calo thấp, tăng trái cây và rau quả, giảm lượng natri).
- ✓ Các cuộc hẹn tiếp theo với bác sĩ dinh dưỡng đã được sắp xếp.
- ✓ Đo HA tại nhà được khuyến nghị.

6.5 Theo dõi: tái khám lần 4 sau 6 tháng

Bệnh nhân tái khám lần thứ tư tại Phòng khám Tăng huyết áp trong 6 tháng.

Ông không có triệu chứng, và tình trạng không dung nạp gắng sức nhẹ được cải thiện.

Lối sống đã được cải thiện một cách rõ rệt.

Ông đang tiếp tục hoạt động thể chất vừa phải. Chế độ ăn kiêng vẫn không tối ưu, nhưng đã giảm lượng rượu. Trên thực tế, ông ta đã uống khoảng ½ lít rượu vang mỗi ngày (không có đồ uống có cồn nào khác).

Thăm khám lâm sàng

- Chiều cao: 175 cm
- Cân nặng: 100 kg
- BMI: 32.6 kg/m²
- Mạch khi nghỉ: nhịp đều 72 lần/phút
- Phù mắt cá chân nhẹ

Dữ liệu HA

- HA tại nhà (trung bình): 135/70 mmHg
- HA tư thế ngồi tại phòng khám: 144/74 mmHg
- HA tư thế đứng: 142/78 mmHg sau 1 phút

Điều trị hiện tại

- Olmesartan 40 mg/amlodipine 10 mg lúc 8h
- Nebivolol 5 mg/hydrochlorothiazide 25 mg lúc 8h
- Doxazosin 2 mg buổi tối
- Atorvastatin 40 mg buổi tối

Điều trị đánh giá

- ✓ Sự kết hợp hai viên thuốc phối hợp liều cố định: ARB/canxi và chẹn beta/ lợi tiểu không thay đổi, và doxazosin đã được tăng liều.

Đơn thuốc cụ thể

- Olmesartan 40 mg/amlodipine 10 mg lúc 8h
- Nebivolol 5 mg/hydrochlorothiazide 25 mg lúc 8h
- Doxazosin 4 mg buổi tối
- Atorvastatin 40 mg buổi tối

Y lệnh

- ✓ Khuyến nghị về lối sống đã được củng cố (hoạt động thể chất thường xuyên và lượng calo thấp, tăng trái cây và rau quả, giảm lượng natri).
- ✓ Đo HA tại nhà được khuyến nghị..
- ✓ Bệnh nhân được yêu cầu siêu âm tim, điện tâm đồ và đo HA lưu động 24h trong vòng 6 - 12 tháng

6.6 Thảo luận

Trường hợp lâm sàng này mô tả một tình trạng phổ biến: trong thực hành hàng ngày, bệnh nhân tăng huyết áp không thường xuyên không đạt được mức HA mục tiêu do sự hiện diện của bệnh đi kèm [1, 3]. Ở những bệnh nhân này, khi HA không được kiểm soát, ban đầu nên đánh giá chính xác hơn giá trị HA với mục đích xác định bệnh nhân bị tăng huyết áp "kháng trị" [1]. Điều thú vị là việc phát hiện chứng phì đại thất trái ở bệnh nhân được mô tả trong trường hợp lâm sàng này cho thấy sự gia tăng bền vững của các giá trị HA. Ngoài ra, việc giảm nhẹ eGFR, cùng giá trị nằm ở giới hạn trên của albumin niệu, cho thấy tăng huyết áp do tổn thương thận.

Một số nghiên cứu [4, 5] đã chỉ ra rằng những bệnh nhân bị tăng huyết áp kháng trị thực sự có tỷ lệ bị phì đại thất trái thể hiện trên điện tim và siêu âm tim, cũng như tổn thương mạch máu và thận cao hơn, chúng có thể giải thích sự gia tăng nguy cơ tim mạch ở những bệnh nhân này và tăng huyết áp khó kiểm soát hơn.

Thật vậy, các khía cạnh khác có thể giải thích những khó khăn trong việc kiểm soát HA ở bệnh nhân này. Thứ nhất, mặc dù có tác dụng có lợi cho hệ thống tim mạch khi uống rượu mức độ vừa phải, nhưng uống quá nhiều rượu (bao gồm cả uống say bí tỉ) có liên quan đến việc tăng giá trị HA và tăng huyết áp kháng trị. Do đó, cần kiểm tra cẩn thận việc tăng nồng độ cồn quá mức ở tất cả các bệnh nhân bị tăng huyết áp kháng thuốc, và khi có mặt nó, cần nỗ lực để ngăn chặn việc uống rượu [1]. Thứ hai, ở những bệnh nhân này, sự hiện diện của béo phì dường như đóng vai trò chính trong việc kháng trị. Ở lần khám đầu tiên, béo phì độ 2 đã được chẩn đoán và sự gia tăng đáng kể về chu vi vòng bụng đã được ghi nhận. Béo phì và thừa cân là phổ biến ở bệnh nhân tăng HA, hiện diện ở khoảng 75% bệnh nhân tăng huyết áp được chẩn đoán bởi các bác sĩ đa khoa hoặc bác sĩ chuyên khoa [6]. Một số bất thường có thể giải thích sự phát triển hoặc duy trì tăng huyết áp ở những người béo phì và thừa cân [7]. Hoạt động quá mức của hệ thống thần kinh giao cảm đã được mô tả trong béo phì, cả trong mô hình động vật và ở người. Ngoài ra, rất nhiều bằng chứng cho thấy tình trạng béo phì đã hoạt hóa hệ thống renin-angiotensin. Hơn nữa, một số thay đổi trong cấu trúc và chức năng thận có thể gây ra tình trạng giữ muối bất thường và làm tăng áp lực động mạch ở bệnh nhân béo phì và thừa cân. Một khía cạnh quan trọng nữa là hội chứng ngưng thở khi ngủ [1, 7, 8], thường gặp ở bệnh nhân béo phì và liên quan chặt chẽ đến tăng huyết áp (đặc biệt, nhưng không chỉ riêng tăng huyết áp về đêm) và sự đề kháng với điều trị. Giá trị HA tăng cao vào ban đêm sẽ làm tăng sự nghi ngờ về hội chứng ngưng thở khi ngủ, đặc biệt là ở những bệnh nhân béo phì. Đánh giá chính xác các triệu chứng như ngáy và ngủ ban ngày là bắt buộc ở bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị, có thể bao gồm cả việc sử dụng những bộ câu hỏi có giá trị.

Liệu pháp thở áp lực dương liên tục là một công cụ hữu ích để giảm ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn và dữ liệu hiện tại cho thấy nó cũng có khả năng làm giảm giá trị HA ở những bệnh nhân này, đặc biệt ở những bệnh nhân buồn ngủ ban ngày; dữ liệu về việc giảm các biến cố tim mạch có thể có, nhưng khan hiếm.

Ở bệnh nhân này, hội chứng ngưng thở khi ngủ đã được loại trừ bởi đo đa ký giấc ngủ (polysomnography). Chiến lược điều trị được lựa chọn dựa trên việc kết hợp liều tối đa của ARB tác dụng dài, thuốc chẹn kênh canxi, thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta và doxazosin, với việc sử dụng những viên thuốc kết hợp liều cố định, để tối đa hóa việc tuân thủ để điều trị. Sự lựa chọn thay thế ramipril bằng olmesartan được quyết định bởi sự gia tăng giá trị HA được quan sát thấy trong những giờ cuối cùng của thời gian ban đêm: thực tế ở những bệnh nhân tăng huyết áp ở người cao tuổi, olmesartan có hiệu quả hơn trong việc giảm giá trị HA 24 giờ [9], và tác dụng này đã được tìm thấy đặc biệt rõ ràng trong những giờ cuối cùng trước khi uống thuốc. Một thuốc đối kháng thụ thể minerlocorticoid có thể đã được lựa chọn một cách hợp lý cho bệnh nhân này [1, 8], do hiệu quả đã được chứng minh của nhóm thuốc này trong tình trạng tăng huyết áp kháng thuốc và sự đóng góp có thể của việc tăng nồng độ aldosterol trong tăng HA ở bệnh nhân béo phì. Tuy nhiên, lựa chọn này đã bị loại bỏ, do sự hiện diện của sự tăng nồng độ kali trong máu và doxazosin đã được kê đơn, một loại thuốc khác có hiệu quả điều trị ở bệnh nhân tăng huyết áp kháng thuốc.

Thật vậy, chiến lược hiệu quả nhất để đạt được kiểm soát HA ở bệnh nhân này sẽ được đạt được bằng việc thay đổi tích cực lối sống như chấm dứt hoàn toàn việc uống rượu, hạn chế muối, tăng cường hoạt động thể chất và kiểm soát cân nặng. Tuy nhiên, người ta biết rằng kiểm soát cân nặng không dễ dàng đạt được trong thực hành hàng ngày và thừa cân và béo phì góp phần đáng kể vào việc tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch ở bệnh nhân tăng huyết áp.

Take-Home Messages

- Thừa cân và béo phì là phổ biến ở bệnh nhân tăng huyết áp, hiện diện ở khoảng 75% bệnh nhân tăng huyết áp được các bác sĩ xác định.
- Béo phì, thường liên quan đến việc sử dụng quá nhiều muối và/hoặc rượu, là một nguyên nhân gây tăng huyết áp kháng trị thứ phát không thường gặp.
- Ở bệnh nhân tăng huyết áp, mức tiêu thụ ethanol mỗi ngày không được vượt quá 20-30 g ở nam và 10-20 g ở nữ.
- Khi tăng huyết áp kháng trị và béo phì cùng hiện diện, chiến lược hiệu quả nhất để đạt được kiểm soát HA là tích cực thay đổi lối sống, với việc hạn chế (có thể chấm dứt) uống rượu, hạn chế muối và tăng cường hoạt động thể chất.
- Khi không có chống chỉ định, thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid có thể được coi là thuốc hàng thứ ba ở những bệnh nhân này, do vai trò của việc tăng nồng độ aldosterone trong cơ chế bệnh sinh của sự đề kháng với điều trị.

References

1. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281–357.
2. Reboldi G, Angeli F, Verdecchia P. Ambulatory blood interpretation of pressure profile for risk stratification. Keep it simple. *Hypertension.* 2014;63:913–4.
3. Calhoun D, Booth J, Oparil S, Irvin M, Shimbo D, Lackland D, Howard G, Safford M, Muntner P. Refractory hypertension determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension.* 2014;63:451–8.

4. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57: 898–902.
5. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Pains A, Agabiti-Rosei C, Aggiusti C, Agabiti RE. Resistant hypertension and target organ damage. *Hypertens Res*. 2013;36(6):485–91.
6. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, Kirch W, Boehler S, Lehnert H, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens*. 2004;17:904–10.
7. Rojas E, Velasco M, Bermúdez V, Israili Z, Bolli P. Targeting hypertension in patients with cardiorenal metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(5):397–402.
8. Jordan J, Schlaich M, Redon J, Narkiewicz K, Luft FC, Grassi G, Dixon J, Lambert G, Engeli S, for the European Society of Hypertension Working Group on Obesity and the Australian and New Zealand Obesity Society. European society of hypertension working group on obesity: obesity drugs and cardiovascular outcomes. *J Hypertens*. 2011;29:189–93.
9. Malacco E, Omboni S, Volpe M, Auteri A, Zanchetti A, ESPORT Study Group. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate essential hypertension: the ESPORT study. *J Hypertens*. 2010;28(11):2342–50.