

TĂNG ÁP ĐỘNG MẠCH PHỔI

Nasheena Jiwa, MD

TỔNG QUAN

MÔ TẢ

- Tăng áp động mạch phổi (PAH) là một nhóm tăng áp phổi (PH) đặc trưng bởi các bất thường ở các động mạch phổi nhỏ (PH trước mao mạch) gây tăng áp lực động mạch phổi (PAP) và sức cản mạch máu, cuối cùng dẫn đến suy tim phải. PAH là một bệnh lý tiến triển liên quan đến tăng tỷ lệ tử vong.
 - Trước đây, PH được phân loại thành PH nguyên phát (không rõ nguyên nhân, nay gọi là IPAH vô căn) hoặc PH thứ phát (có nguyên nhân hoặc bệnh lý đi kèm); hiện nay, rõ ràng là một số loại PH thứ phát có mô bệnh học, diễn tiến tự nhiên, và đáp ứng điều trị rất giống với PH nguyên phát (IPAH). Do đó, WHO phân loại PH thành 5 nhóm dựa trên cơ chế, với PAH là nhóm 1 trong phân loại này.
 - PAH được chẩn đoán bằng thông tim phải và được định nghĩa là PAP trung bình ≥ 20 mmHg lúc nghỉ và sức cản mạch máu phổi (PVR) ≥ 3 đơn vị Wood, khi các nhóm PH khác đã được loại trừ; áp lực mao mạch phổi bất ≤ 15 mmHg (loại trừ PH do bệnh tim trái; tức PH nhóm 2).
 - Bệnh phổi mạn tính nhẹ hoặc không có, hoặc các nguyên nhân khác gây giảm oxy máu (loại trừ PH do bệnh phổi hoặc giảm oxy máu; tức PH nhóm 3)
 - Không có bệnh thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (loại trừ PH huyết khối tắc mạch mạn tính [CTEPH]; tức PH nhóm 4)
 - Không có rối loạn toàn thân (như sarcoidosis), rối loạn huyết học (như bệnh tăng sinh tủy), và rối loạn chuyển hóa (như bệnh dự trữ glycogen) (loại trừ PH nhóm 5)
- PAH được chia thành các nhóm chính sau:
 - Vô căn: xảy ra lẻ tẻ, không có tiền sử gia đình hoặc yếu tố nguy cơ
 - Di truyền: IPAH có đột biến hoặc các ca gia đình có hoặc không có đột biến
 - Do thuốc hoặc độc chất: chủ yếu liên quan đến thuốc chán ăn (ví dụ: fenfluramine), dầu hạt cải, L-tryptophan, dasatinib (thuốc ức chế tyrosine kinase Bcr-Abl), và các chất gây nghiện như methamphetamine và cocaine
 - Liên quan: bệnh mô liên kết (ví dụ: lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, xơ cứng bì), nhiễm HIV, tăng áp tĩnh mạch cửa (HTN), bệnh tim bẩm sinh, bệnh sản mán (thiếu máu tan máu mạn tính được xếp thêm vào PH nhóm 5—cơ chế không rõ ràng/đa yếu tố) (1)
 - Bệnh tắc tĩnh mạch phổi (PVOD) và/hoặc u mạch máu mao mạch phổi (PCH) và tăng áp phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh (PPHN) được phân loại thành các nhóm riêng biệt do có nhiều khác biệt hơn là tương đồng với PAH.
 - PVOD và/hoặc PCH: nguyên nhân hiếm gặp gây PH, đặc trưng bởi tắc nghẽn lan tỏa rộng của các tĩnh mạch phổi (khác với PAH liên quan đến các tiêu động mạch phổi cơ nhỏ)

DỊCH TỄ HỌC

- Tuổi: có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi; tuổi trung bình là 37
- Giới tính (IPAH): nữ > nam (tỷ lệ nữ:nam dao động từ 1,7 đến 4,8:1,0)

Tỷ lệ mắc

- PAH nói chung: 5-52 ca trên 1 triệu người
- IPAH: thấp, ~2-6 trên 1 triệu
- PAH do thuốc: 1/25.000 với >3 tháng sử dụng thuốc chán ăn
- Liên quan HIV: 0,5/100

- Liên quan tăng áp tĩnh mạch cửa: 1-6/100
- Liên quan xơ cứng bì: 6-60%

Tỷ lệ hiện mắc

- PAH: ~15-50 ca trên 1 triệu người
- IPAH: ~6 ca trên 1 triệu người

CĂN NGUYÊN VÀ SINH LÝ BỆNH

- Về phổi: Viêm, co mạch, rối loạn chức năng nội mạc, và tăng sinh lớp nội mạc gây tái cấu trúc động mạch phổi do tăng sinh tế bào và giảm tỷ lệ chết theo chương trình (apoptosis), dẫn đến tắc nghẽn.
- Về tim mạch: Phì đại thất phải (RVH), cuối cùng dẫn đến suy tim phải và thiếu máu cục bộ thất phải (RV) do giảm dòng máu động mạch vành phải, gây tái cấu trúc RV liên quan đến PAH.
- IPAH: theo định nghĩa, chưa rõ nguyên nhân. IPAH thực sự phần lớn xảy ra lẻ tẻ hoặc đôi khi có tính chất gia đình.
- Tăng hoạt tính và co thắt các tiểu động mạch phổi, thuyên tắc huyết khối thâm lặn, hoặc cơ chế tự miễn (tần suất cao kháng thể kháng nhân)

Di truyền học

- 75% các ca PAH di truyền (HPAH) và 25% các ca IPAH có đột biến gen BMPR2 (di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường).
- Đột biến ALK1 và endoglin (di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường) cũng liên quan đến PAH.

YẾU TỐ NGUY CƠ

- Giới tính nữ
- Tiền sử sử dụng thuốc chẹn ăn
- Thuyên tắc phổi cấp gần đây
- Người thân thể hệ thứ nhất của bệnh nhân PAH gia đình

CÁC BỆNH LÝ THƯỜNG ĐI KÈM

Xem phần PAH liên quan đã trình bày ở trên.

CHẨN ĐOÁN

Triệu chứng của PAH không đặc hiệu, có thể dẫn đến bỏ sót hoặc chậm trễ chẩn đoán căn bệnh nghiêm trọng này.

BỆNH SỬ

Khó thở, yếu mệt, ngất, chóng mặt, đau ngực, đánh trống ngực, phù chi dưới.

KHÁM THỰC THỂ

- Thành phần phổi của tiếng T2 (nghe rõ ở mỏm tim ở >90% bệnh nhân)
- Nâng thất phải
- Tiếng click tâm thu sớm của van động mạch phổi
- Tiếng thổi toàn tâm thu của hở van ba lá
- Tiếng thổi tâm trương của hở van động mạch phổi (tiếng thổi Graham Steell)
- T3 hoặc T4 thất phải

- Phù biểu hiện bằng tĩnh mạch cổ nổi, cổ trướng, gan to, hoặc phù ngoại biên

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Các nguyên nhân khác gây khó thở:

- Bệnh nhu mô phổi như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh phổi kẽ, hoặc bệnh phổi hạn chế
- Bệnh mạch máu phổi như thuyên tắc huyết khối phổi
- Bệnh tim như bệnh cơ tim
- Các rối loạn chức năng hô hấp khác như ngưng thở khi ngủ

XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN & GIẢI THÍCH

- Điện tâm đồ (ECG): phì đại thất phải và trục lệch phải, hoặc dấu hiệu quá tải thất phải (tăng biên độ sóng P, dạng block nhánh phải không hoàn toàn, tỷ lệ R/S >1 ở chuyển đạo V1)
- Đo chức năng hô hấp: giảm khả năng khuếch tán
- Khí máu động mạch: giảm oxy máu động mạch, giảm CO₂ máu
- Xạ hình thông khí/tưới máu (V/Q): tìm huyết khối thuyên tắc động mạch phổi gần và CTEPH; loại trừ PH nhóm 4.
- Nghiệm pháp gắng sức: giảm tiêu thụ oxy tối đa, tăng thông khí phút, ngưỡng yếm khí thấp, tăng chênh lệch PO₂ phế nang-động mạch; tương quan với mức độ nặng của bệnh qua nghiệm pháp đi bộ 6 phút (6MWD)
- Kháng thể kháng nhân dương tính (tới 40% bệnh nhân)
- Xét nghiệm chức năng gan (LFT): đánh giá tăng áp cửa-phổi như một biến chứng của bệnh gan mạn tính.
- Xét nghiệm HIV, chức năng tuyến giáp, sàng lọc bệnh hồng cầu hình liềm
- Tăng peptide lợi niệu não (BNP) và N-terminal-proBNP có thể hữu ích để phát hiện sớm PAH ở bệnh nhân trẻ, khỏe mạnh có triệu chứng nhẹ. Cũng có thể dùng để đánh giá mức độ nặng và tiên lượng bệnh.
- X-quang ngực
 - Động mạch phổi trung tâm nổi rõ kèm giảm mạch máu ngoại biên của các nhánh động mạch phổi
 - Giãn thất phải là dấu hiệu muộn.
- Siêu âm tim Doppler
 - Nên thực hiện khi nghi ngờ PAH; siêu âm tim gợi ý, nhưng không chẩn đoán xác định, PAH; là công cụ sàng lọc thường được dùng nhất
 - Ước tính PAP trung bình và đánh giá cấu trúc, chức năng tim, loại trừ dị tật bẩm sinh
 - Giãn nhĩ phải và thất phải; hở van ba lá
 - Quan trọng để loại trừ bệnh tim nền như thông liên nhĩ kèm PH thứ phát hoặc hẹp van hai lá
- Ở bệnh nhân có nguy cơ HPAH, sàng lọc đột biến gen BMPR2.
- Đo đa ký giấc ngủ: khi nghi ngờ triệu chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn

Thủ thuật chẩn đoán/Khác

- Chụp động mạch phổi
 - Nên thực hiện nếu xạ hình V/Q gợi ý CTEPH
 - Thận trọng; có thể gây trụy tuần hoàn; nên dùng thuốc cản quang có áp lực thẩm thấu thấp, chụp mạch chọn lọc phần.
- Thông tim phải (tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán PAH)
- Cần thiết để xác định chẩn đoán và đánh giá mức độ nặng, tiên lượng bằng cách đo PAP và huyết động học
 - Loại trừ bệnh tim nền (ví dụ: bệnh tim trái) và đánh giá đáp ứng với liệu pháp giãn mạch.

- Sinh thiết phổi: không khuyến cáo trừ khi có bệnh nhu mô phổi nguyên phát
- 6MWD: phân loại mức độ nặng của PAH và ước tính tiên lượng

ĐIỀU TRỊ

- Điều trị các bệnh lý/tình trạng nền có thể gây PAH để giảm triệu chứng và cải thiện chất lượng cuộc sống, khả năng sống còn.
- Các mục tiêu điều trị hợp lý bao gồm:
 - Phân độ chức năng NYHA cải biên I hoặc II
 - ECG/CMR cho thấy kích thước và chức năng thất phải bình thường/gần bình thường
 - Các chỉ số huyết động cho thấy bình thường hóa chức năng thất phải (RAP <8 mmHg và chỉ số tim [CI] >2,5-3,0 L/phút/m²)
 - 6MWD >380-440 m
 - Nghiệm pháp gắng sức tim phổi, bao gồm tiêu thụ oxy đỉnh >15 mL/phút/kg và EqCO₂ <45 L/phút
 - Nồng độ BNP bình thường (2)[C]

BIỆN PHÁP CHUNG

- Tập luyện thể lực có giám sát (3)[A]
- Hỗ trợ tâm lý-xã hội (3)[C]
- Tránh hoạt động thể lực gắng sức (3)[C].
- Tránh mang thai (3)[C].
- Tiêm vắc-xin cúm và phế cầu (3)[C]
- Oxy—duy trì áp lực oxy máu động mạch >60 mmHg (3)[C]

ĐIỀU TRỊ THUỐC

- Nghiệm pháp giãn mạch cấp trong khi thông tim cho tất cả bệnh nhân có khả năng là ứng viên điều trị lâu dài bằng thuốc chẹn kênh canxi (CCB) đường uống (3)[C]
 - Sàng lọc khả năng đáp ứng/phản ứng giãn mạch phổi bằng khí nitric oxide hít; epoprostenol (IV) hoặc adenosine (IV): Đáp ứng dương tính có thể là một chỉ số tiên lượng.
 - Chống chỉ định trong suy tim phải hoặc mất ổn định huyết động
- Liệu pháp giãn mạch mạn tính
 - Nếu IPAH có đáp ứng dương tính với nghiệm pháp giãn mạch cấp (PAP trung bình giảm ≥ 10 mmHg và xuống giá trị <40 mmHg, với cung lượng tim không đổi/tăng), dùng CCB.
 - Đáp ứng đầy đủ được xác nhận sau 3-4 tháng điều trị
 - ~13% sẽ đáp ứng ban đầu. Đáp ứng lâm sàng lâu dài với liệu pháp CCB là nhỏ (~7%) (3)[C].
 - Các CCB bao gồm nifedipine (tác dụng kéo dài), diltiazem, và amlodipine.
 - Tránh verapamil do tác dụng giảm co bóp cơ tim đáng kể.
 - CCB chống chỉ định ở bệnh nhân có chỉ số tim <2 L/phút/m² hoặc áp lực nhĩ phải >15 mmHg nếu PAH có đáp ứng âm tính với nghiệm pháp giãn mạch cấp hoặc nặng lên khi điều trị; lựa chọn thuốc giãn mạch cụ thể dựa trên phân tầng nguy cơ (3)[C].
 - Bệnh nhân không đáp ứng với nghiệm pháp giãn mạch cấp và thuộc WHO-FC II nên được điều trị bằng một hợp chất đường uống (3)[B].
 - Bệnh nhân không đáp ứng vẫn duy trì hoặc tiến triển sang WHO-FC III nên được cân nhắc điều trị bằng bất kỳ thuốc PAH nào đã được phê duyệt (3)[B].

- Epoprostenol truyền tĩnh mạch liên tục được khuyến cáo là liệu pháp hàng đầu cho PAH WHO-FC IV do lợi ích về sống còn (NNT = 5) (3)[A].
- Trong trường hợp đáp ứng lâm sàng không đầy đủ, nên cân nhắc liệu pháp phối hợp tuần tự. Liệu pháp bao gồm ERA phối hợp thuốc ức chế phosphodiesterase type 5 (PDE5) hoặc prostanoid phối hợp ERA hoặc prostanoid phối hợp thuốc ức chế PDE5 (3)[A].
- Thuốc được phê duyệt cho PAH WHO-FC II: ambrisentan, bosentan, macitentan, riociguat, sildenafil, tadalafil (3)[B]
- Thuốc được phê duyệt cho PAH WHO-FC III: ambrisentan, bosentan, epoprostenol (IV), macitentan, riociguat, sildenafil, tadalafil, treprostinil (tiêm dưới da, hít) (3)[B]
- Thuốc được phê duyệt cho PAH WHO-FC IV: epoprostenol (IV) (3)[A]
- Các nhóm thuốc:
 - Prostacyclin: cải thiện khả năng gắng sức, huyết động tim phổi: epoprostenol (IV), treprostinil (IV, SC, hoặc hít), iloprost, beraprost
 - Chất chủ vận thụ thể IP của prostacyclin: selexipag
 - Thuốc đối kháng thụ thể endothelin: cải thiện khả năng gắng sức; đã ghi nhận giảm tỷ lệ tử vong (4)[A]: bosentan (PO), ambrisentan (PO), macitentan. Nhóm X trong thai kỳ; theo dõi chức năng gan hàng tháng.
 - Thuốc ức chế PDE5: gợi ý cải thiện khả năng gắng sức, huyết động tim phổi, và triệu chứng (3)[C]: sildenafil (PO), tadalafil (PO), vardenafil
 - Chất kích thích guanylate cyclase: kích thích thụ thể nitric oxide, cải thiện khả năng gắng sức: riociguat (PO)
- Chống đông
 - Ban đầu người ta cho rằng chỉ cải thiện sống còn ở bệnh nhân IPAH. Các nghiên cứu mới hơn cho thấy một số bằng chứng về tác dụng có lợi của chống đông đối với sống còn ở IPAH, HPAH, hoặc PAH liên quan đến thuốc chẹn ăn (3)[C].
 - Warfarin với INR từ 1,5-2,5 cho thấy lợi ích sống còn ở bệnh nhân trong nhiều nghiên cứu quan sát.
 - Chống chỉ định: Tránh dùng ở bệnh nhân có ngất hoặc ho ra máu đáng kể; cân nhắc tương tác thuốc.
- Thuốc lợi tiểu được chỉ định ở bệnh nhân quá tải thể tích thất phải (ví dụ: phù ngoại biên hoặc cổ trướng) (3)[B]
- Digoxin có ít dữ liệu dài hạn trong PAH: dùng trong suy thất phải và/hoặc rối loạn nhịp nhĩ, tăng cung lượng tim, và bảo tồn khả năng co bóp thất phải

VẤN ĐỀ CHUYÊN TUYẾN

Chuyển đến bác sĩ chuyên khoa hô hấp và/hoặc tim mạch để đánh giá/điều trị thêm nếu nghi ngờ PAH.

PHẪU THUẬT/THỦ THUẬT KHÁC

- Bệnh nhân có bệnh thuyên tắc huyết khối mạch máu lớn đã được ghi nhận nên được cân nhắc phẫu thuật lấy huyết khối động mạch phổi.
- Mở vách liên nhĩ bằng bóng cho PAH nặng kèm suy tim phải mặc dù đã tối ưu hóa điều trị nội khoa, nhằm giảm triệu chứng trước khi ghép phổi hoặc như một phương pháp điều trị độc lập
- Ghép tim-phổi hoặc ghép phổi

NHẬP VIỆN, ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ, VÀ LƯU Ý VỀ CHĂM SÓC ĐIỀU DƯỠNG

- Điều trị nội khoa chủ yếu mang tính giảm nhẹ.
- Cần nhập viện với theo dõi xâm lấn để sàng lọc khả năng đáp ứng giãn mạch và bắt đầu liệu pháp giãn mạch.

- Đã thiết lập sổ đăng ký quốc gia bởi Viện Tim, Phổi, và Máu Quốc gia (Hoa Kỳ).

CHĂM SÓC LIÊN TỤC

KHUYẾN CÁO THEO DÕI

- Vắc-xin phế cầu và cúm
- Vận động: đi bộ hoặc hoạt động thể dục nhịp điệu mức độ nhẹ, tùy theo khả năng dung nạp, khi đã ổn định; tập luyện hô hấp

Theo dõi bệnh nhân

Thường xuyên đánh giá tiến triển bệnh và hiệu quả điều trị. Các xét nghiệm đo lường đáp ứng điều trị bao gồm nghiệm pháp đi bộ 6 phút và nghiệm pháp gắng sức tim phổi.

CHẾ ĐỘ ĂN

Hạn chế dịch và muối, đặc biệt khi có suy thất phải.

GIÁO DỤC BỆNH NHÂN

Thảo luận về tiên lượng, thay đổi lối sống, và tất cả các lựa chọn điều trị (bao gồm ghép tạng).

TIÊN LƯỢNG

- Thời gian sống trung vị là 2-3 năm kể từ khi chẩn đoán; tỷ lệ sống 5 năm là 34% (theo sổ đăng ký NIH); dữ liệu mới hơn cho thấy tỷ lệ sống 5 năm ~70% với các phương pháp điều trị mới.
- Nguyên nhân tử vong: suy tim phải (phổ biến nhất), viêm phổi, đột tử, tử vong do tim
- Các yếu tố tiên lượng xấu
 - Triệu chứng tiến triển nhanh
 - Bằng chứng lâm sàng của suy thất phải
 - PAH độ chức năng IV theo WHO (hoặc độ chức năng III hoặc IV theo NYHA)
 - 6MWD <300 m
 - VO₂ đỉnh trong nghiệm pháp gắng sức tim phổi <10,4 mL/kg/phút
 - ECG có tràn dịch màng ngoài tim, giãn/rối loạn chức năng thất phải đáng kể, giãn nhĩ phải
 - Áp lực nhĩ phải trung bình >20 mmHg
 - Chỉ số tim <2 L/phút/m²
 - Tăng PAP trung bình
 - BNP và NT-proBNP tăng đáng kể; các dấu ấn khác cũng cho thấy triển vọng trong dự đoán sống còn: RDW, GDF-15, interleukin-6, creatinine.
 - Phổi bệnh xơ cứng bì

BIẾN CHỨNG

- Thuyên tắc huyết khối, suy tim, tràn dịch màng phổi, và đột tử
- Nên tránh mang thai do tỷ lệ tử vong mẹ cao (30-50%) và mất thai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(Suppl 25):D34–D41.

2. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(Suppl 25):D73–D81.
3. Galiè N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(Suppl 25):D60–D72.
4. Liu C, Chen J, Gao Y, et al. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(3):CD004434.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

Taichman DB, Ornelas J, Chung L, et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2014;146(2):449–475.

MÃ BỆNH (ICD10)

- I27.0 Tăng áp phổi nguyên phát
- I27.2 Tăng áp phổi thứ phát khác

ĐIỂM LÂM SÀNG QUAN TRỌNG

- PAH liên quan đến các bất thường ở động mạch phổi nhỏ (PH trước mao mạch) làm tăng PAP và sức cản mạch máu, dẫn đến suy tim phải. Chẩn đoán được thực hiện bằng thông tim phải.
- Đối với nghiệm pháp giãn mạch dương tính, CCB là thuốc hàng đầu để điều trị IPAH.
- Đối với bệnh nhân không đáp ứng, điều trị phụ thuộc vào WHO-FC.