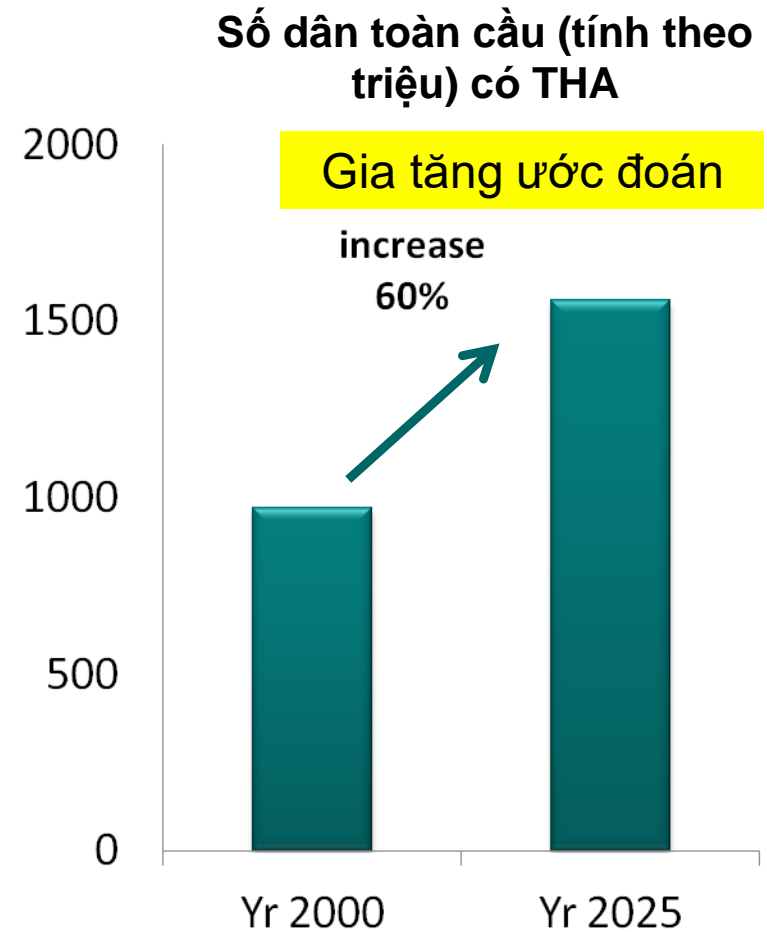
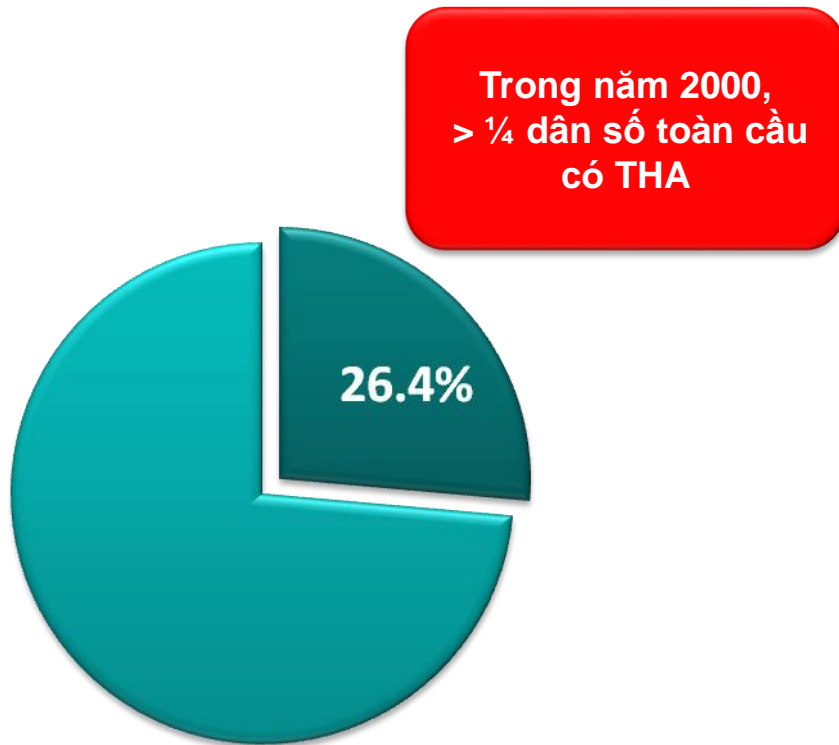


# **BIẾN THIÊN HUYẾT ÁP: MỘT YẾU TỐ CẦN QUAN TÂM TRONG ĐIỀU TRỊ CAO HUYẾT ÁP**

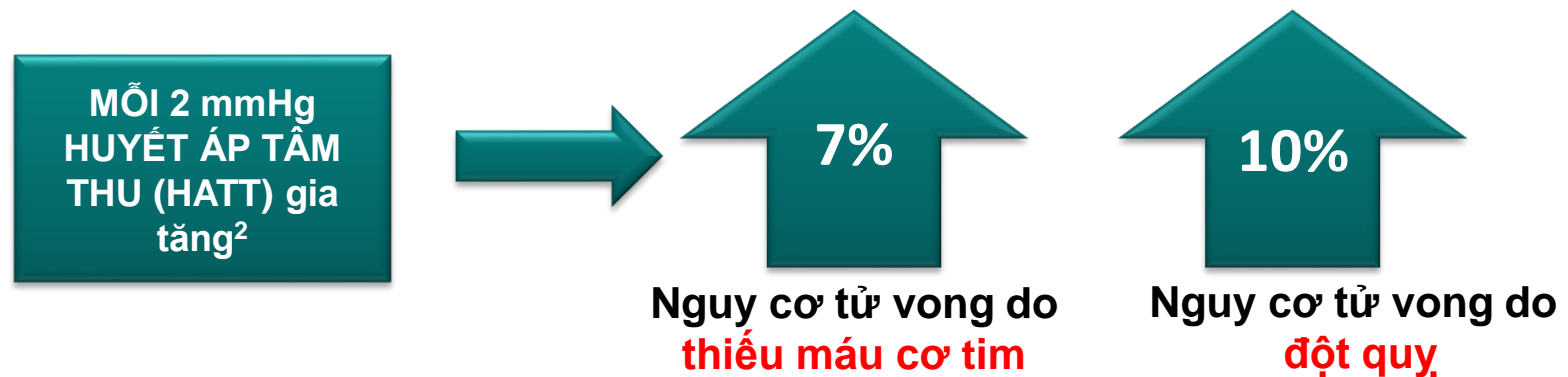
TS. BS Tôn Thất Minh  
Giám Đốc BV Tim Tâm Đức  
Chủ tịch Hội Nhịp Học TP. HCM

# THA là thách thức cho sức khỏe cộng đồng toàn cầu



# Giảm huyết áp (HA) làm thay đổi kết cục tim mạch của bệnh nhân THA

- Giảm HA trung bình đem đến lợi ích không thể nghi ngờ và được chứng minh trong việc **ngăn ngừa biến cố tim mạch** trên bệnh nhân THA<sup>1-3</sup>



- HA mục tiêu** trên bệnh nhân THA có hay không có nguy cơ tim mạch bổ sung đã **được thiết lập chặt chẽ trong các phác đồ về THA**<sup>1-3</sup>

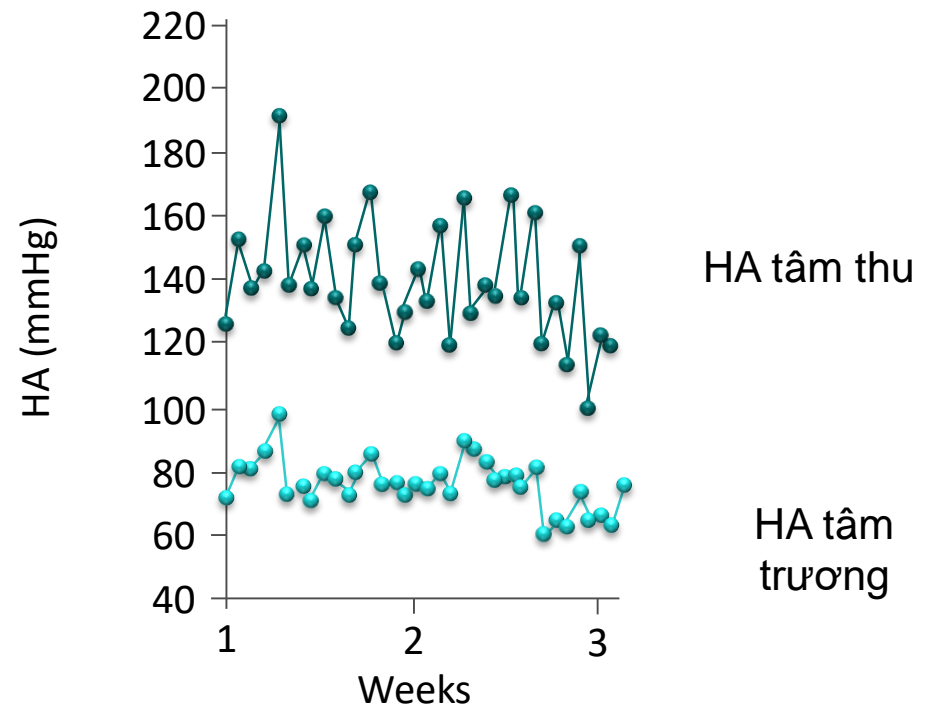
1. Mancia G, et al. *Eur Heart J*. 2007;28:1462-1536.  
2. NICE Hypertension guidelines 2011 <http://publications.nice.org.uk/hypertension-cg127>.  
3. Chobanian AV, et al. *JAMA*. 2003;289:2560-2572.

BP, blood pressure; CV, cardiovascular.

**Các chứng cứ gần đây cho rằng giảm **biến thiên HA** cũng ngăn ngừa các kết cục tim mạch**

- Cách làm giảm và duy trì HA có ý nghĩa lâm sàng quan trọng
- **Hạn chế sự trời sập HA** cũng như **giảm HA trung bình** gần đây được xem là mục tiêu tiềm năng trong việc kiểm soát THA nhằm làm **giảm biến cố tim mạch**, đặc biệt là **đột quy** <sup>1,2</sup>

## Mục tiêu giảm cả HA và biến thiên HA



1. Muntner P et al. *Hypertension*. 2011;57:160-166.

2. Rothwell PM. *Lancet*. 2010;375:938-948.

BP, blood pressure;  
BPV, BP variability; CV, cardiovascular.

# Biến thiên HA là gì?

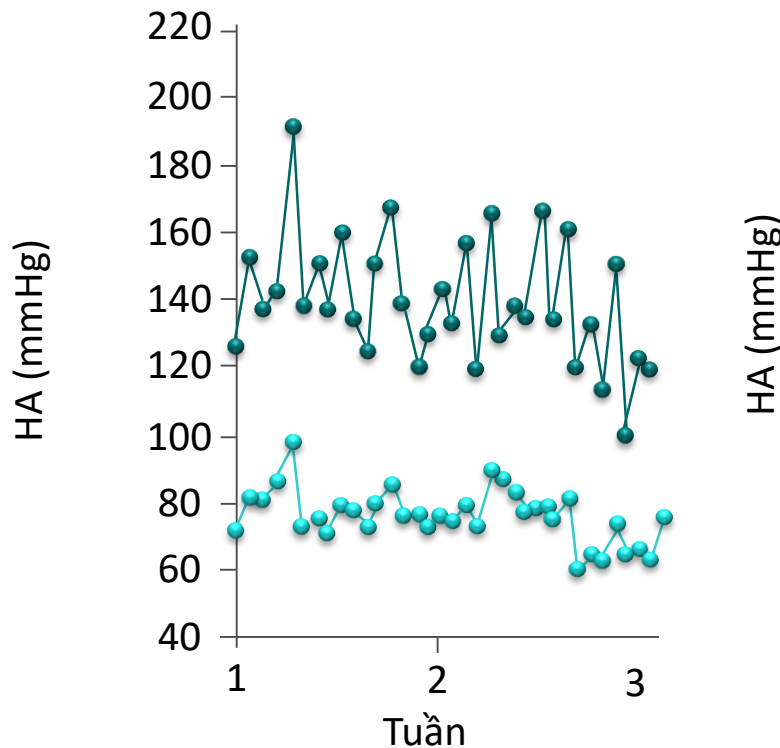
- HA thông thường **trồi sụt** trong ngày và thay đổi theo ngày do đáp ứng với thay đổi môi trường như stress, hoạt động, làm việc, v.v...<sup>1</sup>
- Trồi sụt đáng kể của HA có thể quan sát được trong ngắn hạn cũng như dài hạn.
- Biến thiên HA được quan sát:
  - Suốt 24 giờ với thiết bị theo dõi HA ngoại trú thể hiện thay đổi HA theo giờ
  - Giữa các lần thăm khám (biến thiên giữa lượt khám này đến lượt khám khác) trong ngắn và dài hạn
- THA chu kỳ rất phổ biến<sup>2</sup>
  - Trong 1 nghiên cứu đoàn hệ các bệnh nhân có **thiếu máu não thoáng qua**, chỉ **12%** có THA ổn định nhưng có đến **69%** THA chu kỳ (vài lần HATT đo dưới 140 mmHg, và vài lần trên 140 mmHg)

1. Schillaci G, et al. *Hypertension*. 2011;58:133-135.

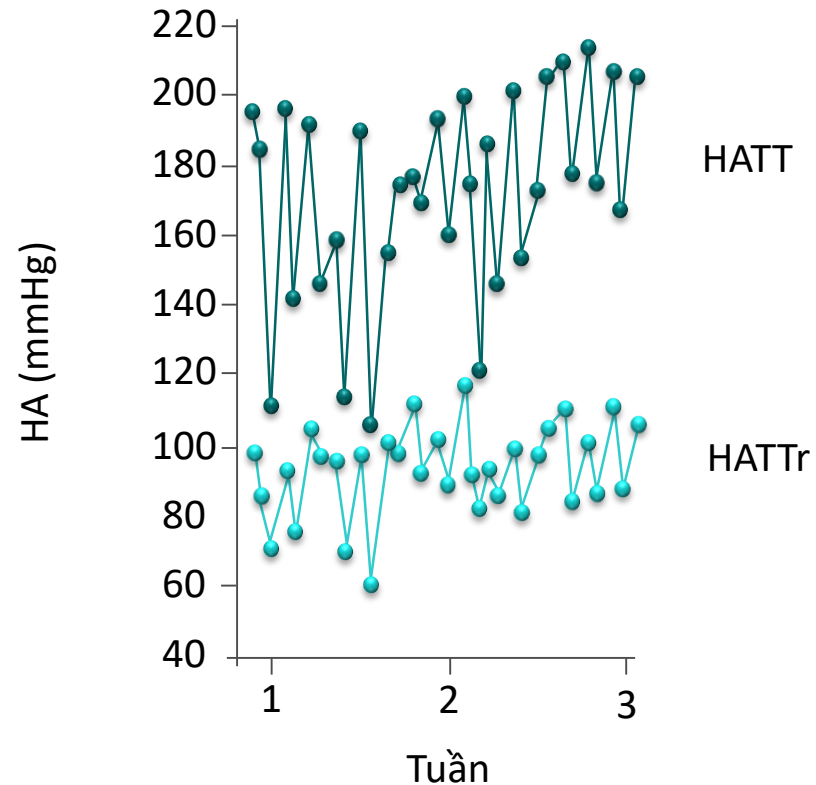
2. Rothwell PM. *Lancet*. 2010;375:938-948.

ABPM, ambulatory BP monitoring; BP, blood pressure;  
BPV, BP variability; TIA, transient ischemic attack.

# Ở phạm vi cá thể, biến thiên HA từng người theo thời gian cũng khác nhau



**Bệnh nhân 1 có biến thiên HA ít**



**Bệnh nhân 2 có biến thiên HA cao**

# Những yếu tố quyết định biến thiên HA cao

Theo dõi biến thiên HA 24h  
ngoại trú

Biến thiên HA theo lần khám

Bệnh nhân có THA, N = 577<sup>1</sup>  
Theo dõi biến thiên HA ngoại trú  
từ đầu

Khảo sát dân số NHANES III ,  
N = 956<sup>2</sup>  
Qua 3 lần thăm khám

- Tuổi
- HATT
- Biến thiên nhịp tim

- Tuổi
- Nữ
- HATT
- Áp lực mạch
- Tiền sử nhồi máu cơ tim
- Sử dụng ức chế men chuyển

1. Zhang Y, et al. *Hypertension*. 2011;58:155-160.  
2. Muntner P, et al. *Hypertension*. 2011; 57:160-166.

ABPM, ambulatory BP monitoring; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; BP, blood pressure; BPV, BP variability.

# Biến thiên HA gần như bị bỏ quên trong quá khứ

Within-individual BP variability has mostly been dismissed as “background noise”

Visit-to-visit BPV has been dismissed as random and an obstacle to the reliable estimation of usual BP

Clinical guidelines currently recommend no treatment for episodic hypertension

*Biến thiên theo từng cá nhân bị bỏ quên như là bệnh nền nguy hiểm*

*Biến thiên theo lần khám bị bỏ quên vì tính ngẫu nhiên như là trở ngại để đánh giá HA thường xuyên*

*Các khuyến cáo lâm sàng hiện nay chưa chú trọng điều trị THA chu kỳ*



# Tăng biến thiên huyết áp 24h làm tăng tổn thương tim mạch

- Trên bệnh nhân **tăng huyết áp nhẹ đến trung bình**, **biến thiên HA 24h** liên quan đến tỉ lệ và độ nặng của tổn thương cơ quan đích (TOD)<sup>1</sup>
  - Đối với mọi mức biến thiên huyết áp 24h, các bệnh nhân có biến thiên thấp có tỉ lệ và độ nặng TOD thấp so với các bệnh nhân biến thiên cao (108 BN,  $P < 0.05$ )
- **Tăng biến thiên huyết áp tâm thu lúc thức trong 24h** liên quan đến **TOD** dưới lâm sàng:
  - Độ dày nội mạch động mạch cảnh và khối lượng thất trái tăng tiến triển cùng với biến thiên huyết áp tâm thu lúc thức trong 24-h. (180 BN,  $P$  lần lượt 0.001 và 0.003)
  - Biến thiên huyết áp tâm thu lúc thức được xác định là yếu tố tiên đoán độc lập cho các kết cục trên<sup>2</sup>

1. Parati G, et al. *J Hypertens*. 1987;5:93-98.

2. Tatasciore A, et al. *Hypertension*. 2007;50:325-332.

# Biến thiên HA theo ngày là chỉ số tiên đoán độc lập của nguy cơ tim mạch

- N/C Ohasama quan sát 2455 cư dân Nhật kết luận biến thiên HA theo ngày là chỉ số tiên đoán của tử vong do tim mạch và đột quỵ sau khi hiệu chỉnh trị số HA bình quân
  - HA tại nhà và nhịp tim được theo dõi mỗi lần vào buổi sáng trong 26 ngày.
  - Tổng thời gian theo dõi trung bình là 11.9 năm

	*Độ chênh	P-value
Tác động tiền triệu của gia tăng biến thiên HATT của +1 độ lệch chuẩn giữa các cá thể		
Tử vong do tim mạch	1.27	0.002
Tử vong do đột quỵ	1.41	0.0009
Tử vong do tim	1.13	NS

\*Adjusted for sex, age, obesity, smoking and drinking, history of CV disease, diabetes mellitus, hyperlipidemia and treatment with antihypertensive drugs, systolic BP, and heart rate.

Kikuya M, et al. *Hypertension*. 2008;52:1045-1050.

BP, blood pressure; BPV, BP variability;  
CV, cardiovascular; HR, hazard ratio.

# Biến thiên HA lâu dài gây tăng nguy cơ bệnh mạch máu não

- WHICAP,\* một nghiên dịch tể 686 bệnh nhân không lú lẫn tuổi từ 65 trở lên, chỉ ra rằng biến cố mạch máu não gia tăng với HA và trôi sụt huyết áp
  - HA được đo mỗi 24h qua 3 lần thăm khám
  - Bệnh nhân chia làm 4 nhóm dựa theo trị số trung bình của HA và biến thiên HA
  - **Đậm độ chất trắng não** (liên quan suy giảm nhận thức và mất chức năng) **gia tăng** khi tăng HA và biến thiên HA
  - **Nhồi máu não gia tăng** khi tăng HA và biến thiên HA

\*WHICAP, Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project.

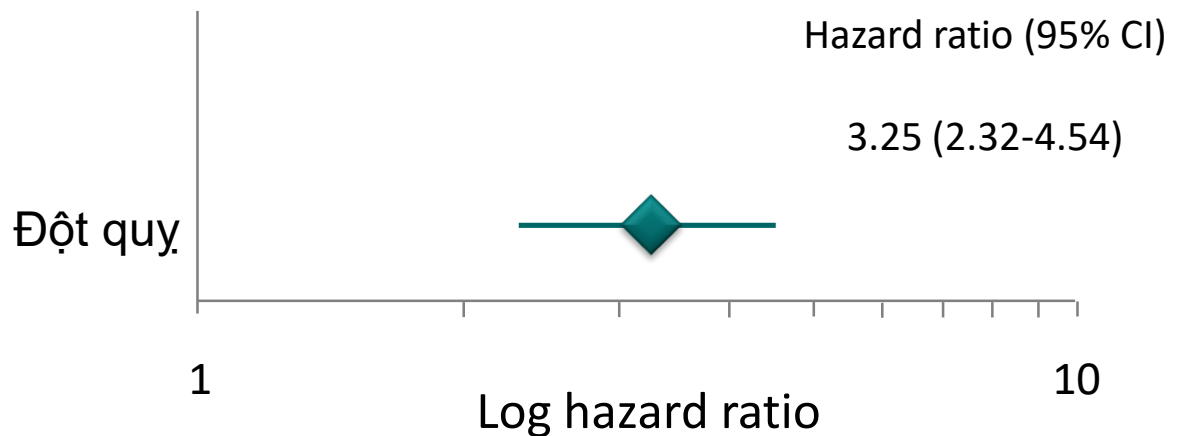
Brickman AM, et al. *Arch Neurol*. 2010;67:564-569.

BP, blood pressure; BPV, BP variability.

# Biến thiên HATT theo lần khám là yếu tố tiên đoán cho đột quy trên BN THA

- NC ASCOT-BPLA với 19,257 bệnh nhân tuổi 40 đến 79 có THA và ít nhất 3 nguy cơ tim mạch
  - Biến thiên HATT theo lần khám là yếu tố tiên đoán cho đột quy và biến cố mạch vành, độc lập với HATT trung bình tại phòng khám hay theo dõi 24h ngoại trú

Bệnh nhân có biến thiên HA cao so với nhóm biến thiên thấp

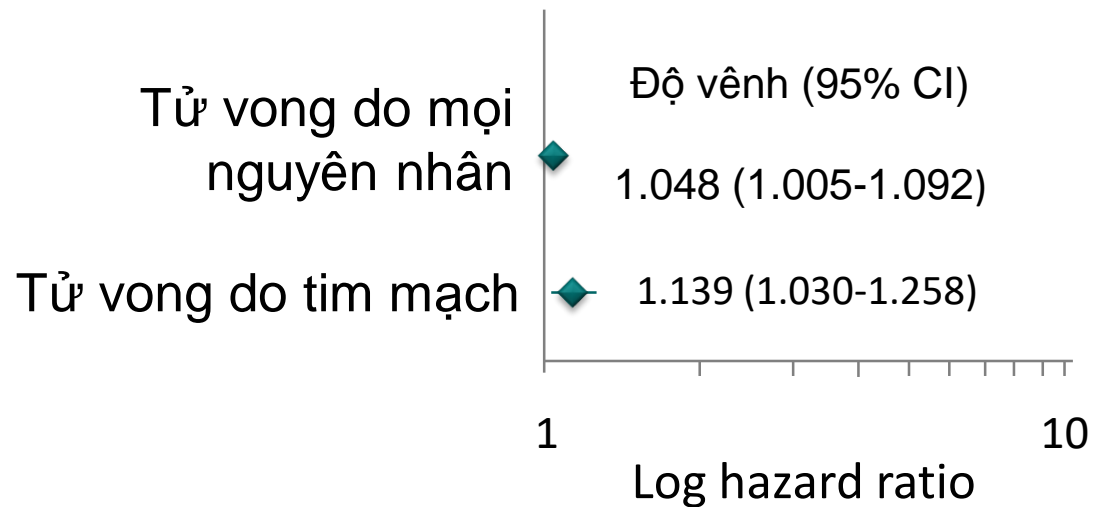


# **Biến thiên HATT theo lần khám** **là yếu tố tiên đoán cho tử vong tim mạch trên** **bệnh nhân tiểu đường**

- N/C đoàn hệ 2161 bệnh nhân có tiểu đường type 2 theo dõi 5.5 năm<sup>1</sup>

Gía trị tiên lượng của  
HATT

Gía trị tiên lượng  
của biến thiên  
HA

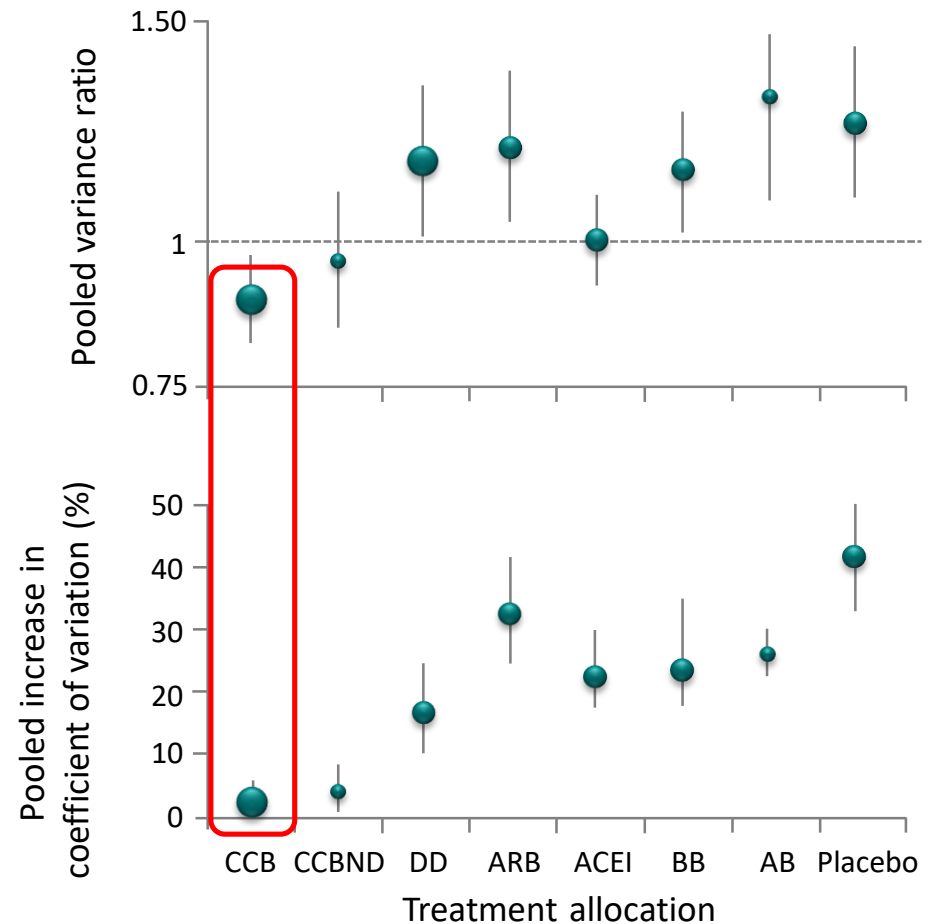


# Chọn kênh calci giảm biến thiên huyết áp tốt hơn các nhóm hạ áp khác: **phân tích gộp**

In a meta-analysis of 389 clinical trials, group systolic BPV was significantly reduced following treatment with CCBs

Pooled VR = 0.89; 95% CI, 0.82-0.97;  $P = 0.0062$

There was an increase in group systolic BPV with most other drug classes



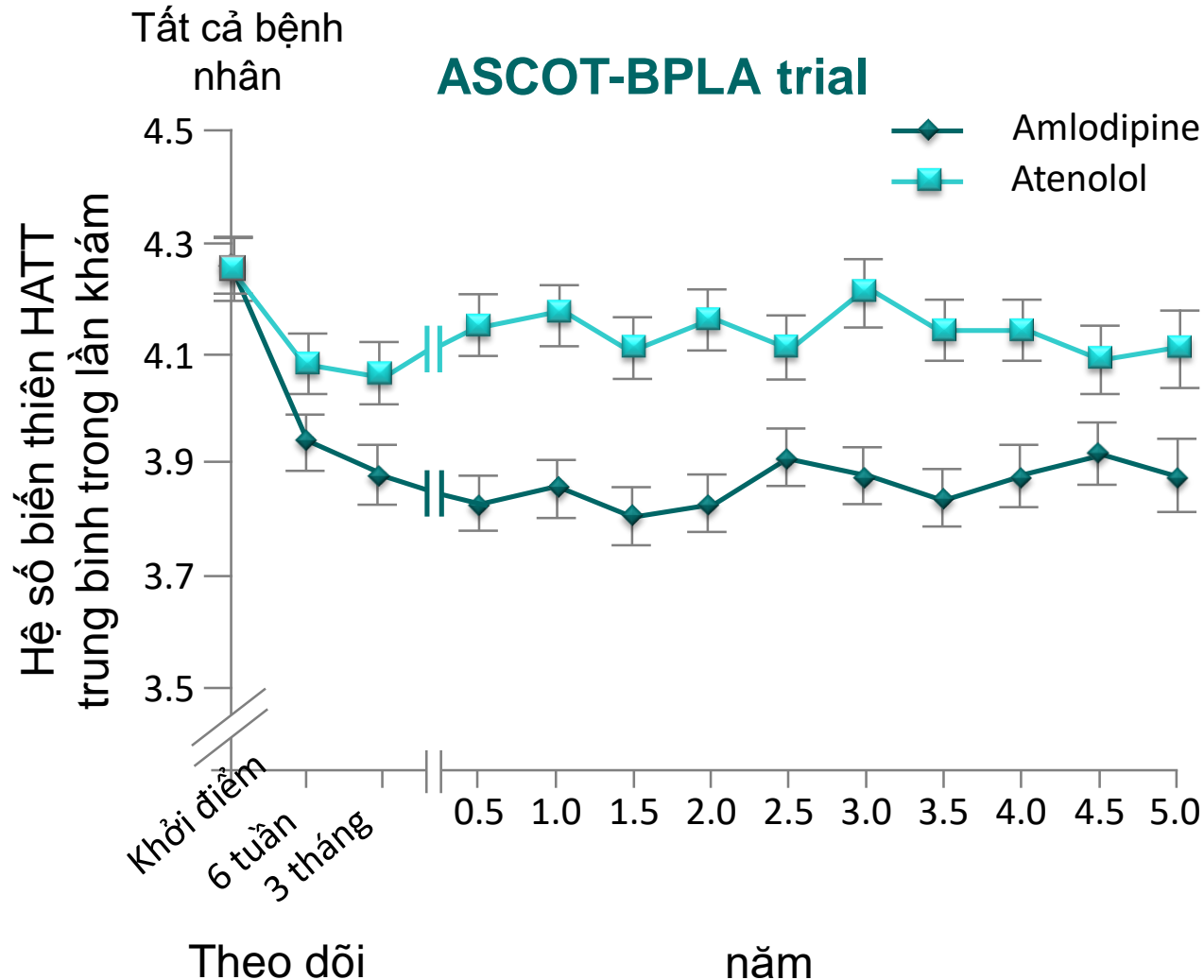
# Chọn kênh calci giảm biến thiên HATT giữa các cá thể tốt hơn các nhóm hạ áp khác

Phân tích gộp 389 N/C

Nhóm thuốc hạ áp	Tác động của điều trị lên biến thiên giữa các cá thể	Variance Ratio (95% CI)	P-value
Nhóm sử dụng so với tất cả các nhóm khác			
CCB	↓	0.81 (0.76-0.86)	<0.0001
Lợi tiểu phi-quai	↓	0.87 (0.79-0.96)	0.007
ACEI	↑	1.08 (1.02-1.15)	0.008
ARB	↑	1.16 (1.07-1.25)	0.0002
BB	↑	1.17 (1.07-1.28)	0.0007
CCB so giả dược	↓	0.76 (0.67-0.85)	<0.0001

- Trong tất cả N/C, tác động **giảm HATT và biến thiên HATT làm giảm nguy cơ đột quy**
- Nếu VR biến thiên HATT =  $\leq 0.80$ , nguy cơ tương đối của đột quy = 0.79; 95% CI, 0.71-0.87;  $P < 0.0001$

# Biến thiên HATT trong lần khám đối với bệnh nhân dùng amlodipine thấp hơn so với atenolol

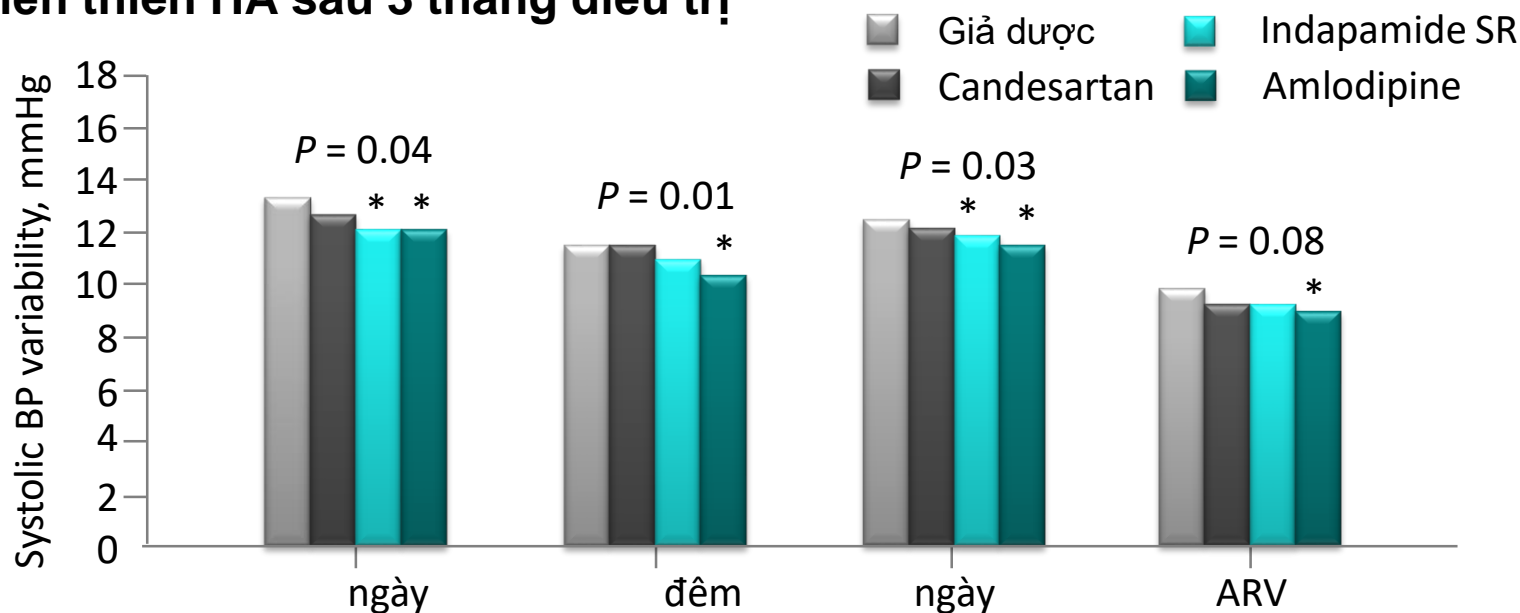




# Amlodipine và indapamide giảm biến thiên HATT theo ngày nhưng candesartan thì không

- N/C X-CELLENT <sup>1</sup>
  - Amlodipine làm giảm biến thiên HATT ngày, đêm, và 24h
  - Indapamide làm giảm biến thiên ngày và 24h.
  - Candesartan không có tác động giảm biến thiên HA

## Biến thiên HA sau 3 tháng điều trị



# Kết cục tim mạch liên quan biến thiên huyết áp và loại thuốc hạ áp

## N/cứu ASCOT-BPLA <sup>1</sup>

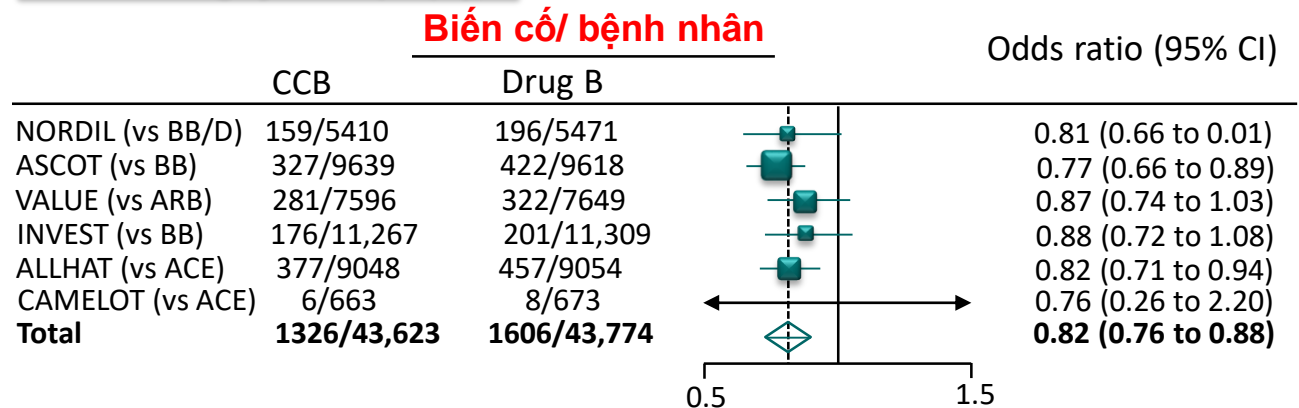
- **Nguy cơ đột quy ở nhóm amlodipine thấp hơn so với atenolol**  
**HR = 0.78; 95% CI, 0.67-0.90**
- Giảm một phần khi hiệu chỉnh với HATT trung bình
  - HR = 0.84; 95% CI, 0.72-0.98
- Mất đi khi hiệu chỉnh với biến thiên HATT trong từng cá thể
  - HR = 0.99, 95% CI, 0.85-1.16
- Thay đổi biến thiên HATT ban ngày ở nhóm amlodipine liên quan đến giảm nguy cơ tim mạch, nhưng giảm biến thiên HATT giữa các lần khám có hiệu quả hơn gấp nhiều lần

## N/cứu MRC <sup>1</sup>

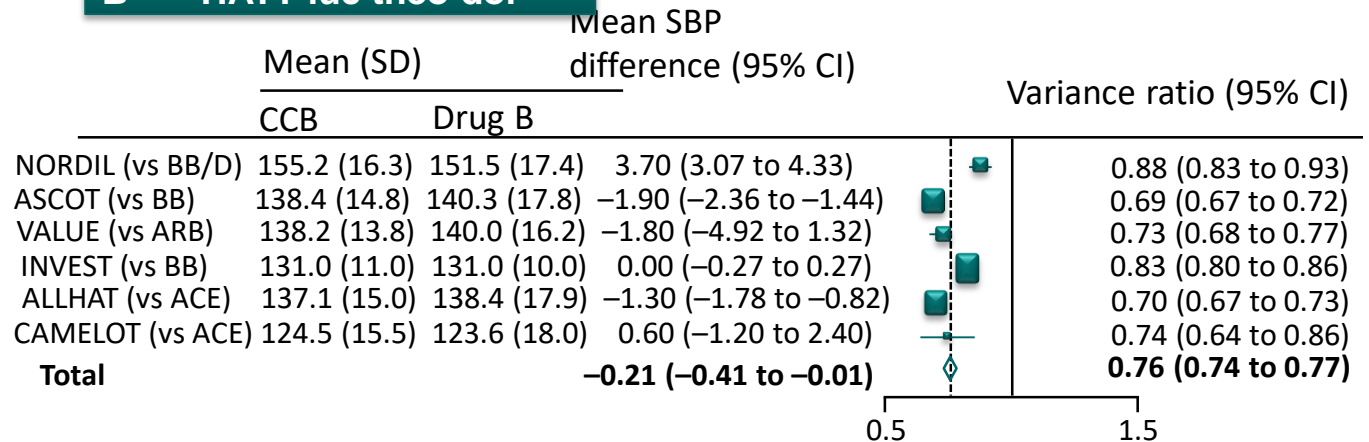
- Xu hướng biến thiên HA theo thời gian ở nhóm atenolol liên quan đến nguy cơ gia tăng đột quy
- Nguy cơ đột quy ở nhóm atenolol cao hơn giả được sau 2 năm đầu khi mà biến thiên HATT cao dù HATT trung bình thấp
  - HR = 1.31; 95% CI, 0.81-2.10
- Sau 2 năm, khi biến thiên HATT không khác gì giả được, HATT trung bình tiếp tục được giảm và nguy cơ đột quy ở nhóm atenolol cũng tiếp tục giảm
  - HR = 0.62; 95% CI, 0.40-0.94

# Biến thiên huyết áp thấp ở nhóm dùng chẹn kênh calci so với các nhóm khác giúp giảm đột quỵ dù huyết áp trung bình giống nhau

## A Nguy cơ đột quỵ



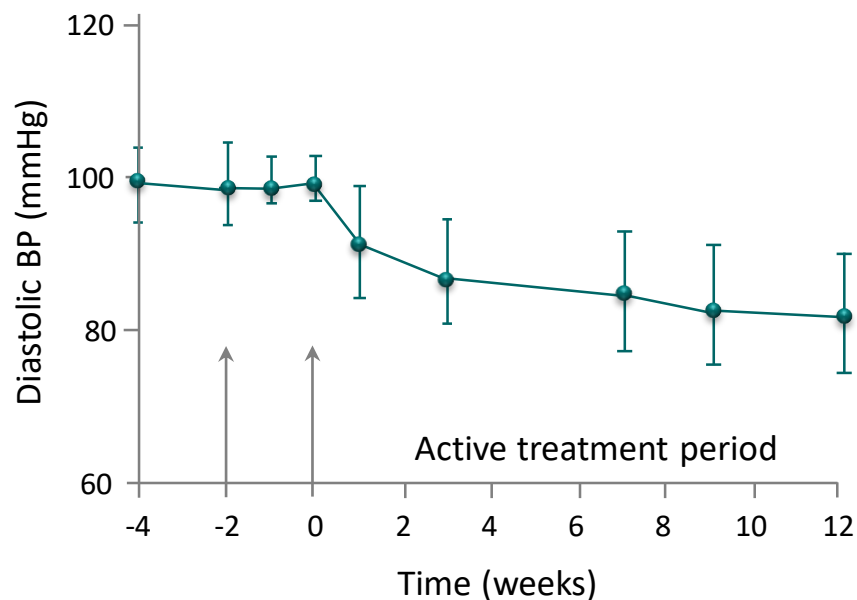
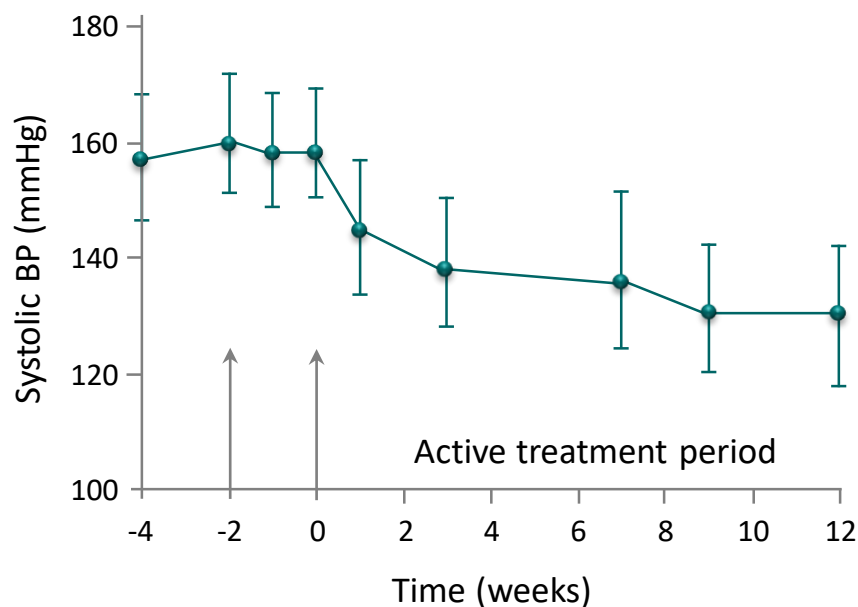
## B HATT lúc theo dõi



Các nghiên cứu ngẫu nhiên với CCBs so với BBs, ACEIs, hay ARBs với nguy cơ đột quỵ và biến thiên HATT được báo cáo

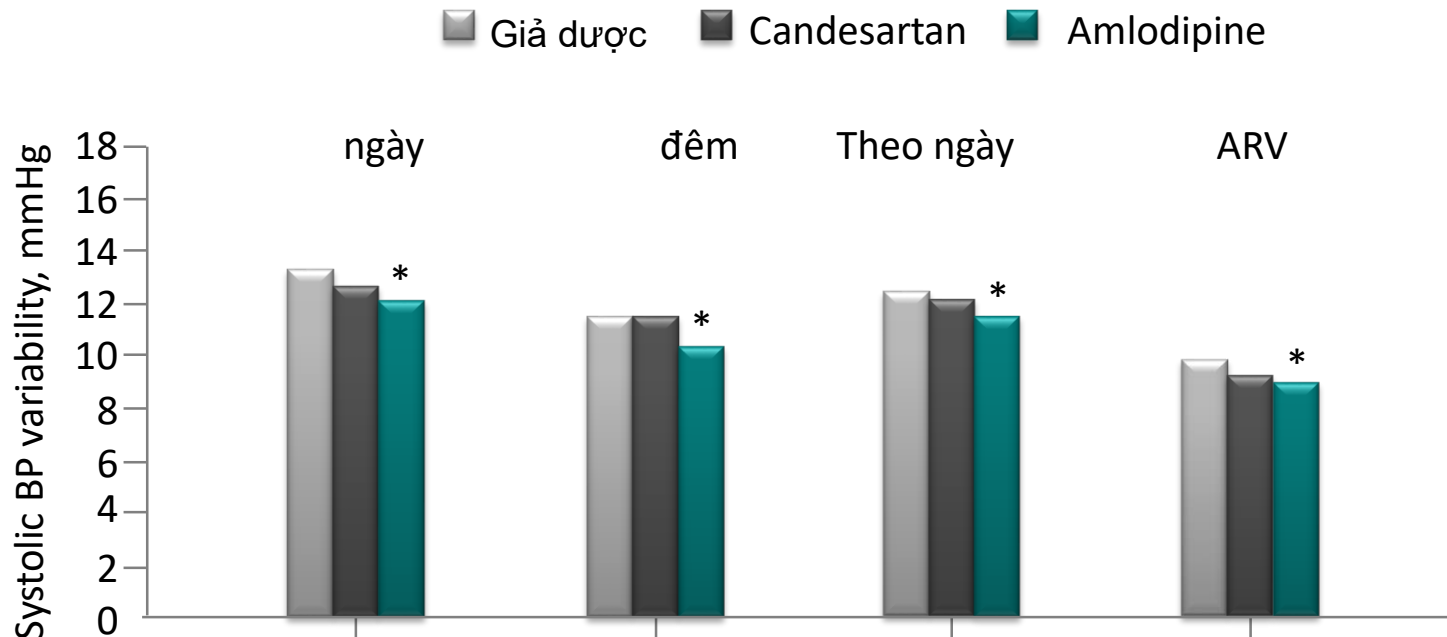
# Amlodipine làm giảm huyết áp hiệu quả

- Amlodipine là một CCB hiệu quả, tác động dài, dữ liệu đầy đủ
- Trên 79 BN ngoại trú với THA nhẹ đến trung bình, amlodipine giảm dần HA đến tuần thứ 12



# Amlodipine giảm biến thiên HA so với các nhóm hạ áp khác

- Theo dõi HA ngoại trú 24h trên 577 bn trước và sau 3 tháng dùng hạ áp, **amlodipine làm giảm biến thiên HA ngày, đêm, và biến thiên HATT theo ngày** trong khi **candesartan thì không**



\* $P < 0.05$  versus placebo.

# Tác động **trái ngược** của **amlodipin** so với **atenolol** trên biến thiên HA và **hiệu quả ngăn ngừa đột quy**

- Tác động **trái ngược** của amlodipine và atenolol trên biến thiên HATT có thể giải thích tác động có thể quan sát được trên **nguy cơ đột quy**
- Để ngăn **đột quy**, các tác nhân hạ áp ngoài việc làm giảm huyết áp trung bình **phải không làm tăng biến thiên HA**—và **amlodipine** làm được điều đó

# Kết luận

- Giảm biến thiên HA gần đây được xem là mục tiêu điều trị mới nhằm làm cải thiện kết cục tim mạch, đặc biệt là đột quy
- Tác động trái ngược của CCB và BB trên biến thiên HA giải thích sự khác biệt của nguy cơ đột quy
- Cách tiếp cận hiệu quả nhất trên ngăn ngừa đột quy là dùng tác nhân hạ áp vừa có tác dụng hạ HA vừa giảm biến thiên HA và tránh các thuốc làm tăng biến thiên HA dù có giảm HA trung bình tốt.



**XIN CHÂN THÀNH CẢM ƠN**  
**SỰ THEO DÕI CỦA QUÝ ĐỒNG NGHIỆP**