

## TĂNG ÁP PHỔI (PULMONARY HYPERTENSION)

### ĐỊNH NGHĨA

Chẩn đoán tăng áp phổi khi áp lực động mạch phổi (PA – pulmonary artery)  $\geq 25$  mmHg ở trẻ từ 3 tháng tuổi trở lên.

### NGUYÊN NHÂN

- [1] Tăng lưu lượng máu lên phổi: tim bẩm sinh có shunt trái – phải (hyperkinetic PH)
- [2] Thiếu oxy phế nang
- [3] Tăng áp lực tĩnh mạch phổi
- [4] Bệnh lý nguyên phát tại mạch máu phổi
- [5] Bệnh lý nhu mô phổi hoặc mạch máu phổi

### SINH LÝ TUẦN HOÀN PHỔI

#### Nội mô mạch máu phổi

Bình thường, cân bằng giữa giải phóng yếu tố giãn mạch (vasodilators) và co mạch (vasoconstrictors) ở tế bào nội mô là yếu tố chính trong điều hòa trương lực mạch máu phổi. 3 dòng thác tín hiệu nội mô được tìm hiểu: (1) NO-cGMP cascade, (2) prostanoids, và (3) endothelin-1 (ET-1).

- NO-cGMP cascade. NO – một chất gây giãn mạch, được tạo ra trong tế bào nội mô mạch máu từ tiền thân L-arginine nhờ enzyme endothelial NO synthase. Khi hình thành, NO khuếch tán vào tế bào cơ trơn lân cận và tổng hợp cGMP (bằng cách hoạt hóa guanylate cyclase), gây giãn cơ trơn. cGMP được phá hủy bởi họ phosphodiesterases (PDEs), nổi bật trong tuần hoàn phổi. Block sự phân giải cGMP (bằng PDE type 5 inhibitors) sẽ giúp duy trì giãn mạch.
- Prostanoids. Arachidonic acid chuyển hóa bên trong tế bào nội mô gây sản xuất PGI<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub> hay prostacyclin) và thromboxane (TXA<sub>2</sub>). PGI<sub>2</sub> là chất gây giãn mạch, và TXA<sub>2</sub> là chất gây co mạch.
- ET-1, hình thành trong tế bào nội mô mạch máu, là chất gây co mạch. (Đối vận thụ thể ET gây giãn mạch).

#### Đáp ứng của phổi với tình trạng thiếu oxy

Thiếu oxy phế nang gây co mạch máu phổi.

#### Kháng trở mạch máu phổi (PVR)

PVR được xác định chủ yếu qua CSA (cross-sectional area) của các động mạch nhỏ và tiểu động mạch. Hẹp hoặc huyết khối động mạch phổi làm tăng PVR. Các yếu tố khác tác động lên PVR bao gồm độ nhớt của máu, tổng khối lượng phổi (cắt phổi hoặc thiếu sản), và chèn ép từ bên ngoài lên mạch máu.

#### Tăng áp lực nhĩ trái

## BỆNH SINH TRONG TĂNG ÁP PHỔI

Áp lực (P) liên quan đến cả lưu lượng (F) và kháng trở mạch máu (R), như được thể hiện ở công thức bên dưới:

$$P = F \times R$$

Tăng lưu lượng, áp lực, hoặc cả hai đều gây tăng áp phổi (PH). Bất kể nguyên nhân, PH cuối cùng vẫn liên quan đến co thắt tiểu động mạch phổi, gây tăng PVR và phì đại thất phải (RVH).

### Hyperkinetic Pulmonary Hypertension

Tăng áp phổi liên quan đến các tổn thương shunt trái-phải lớn, như trong thông liên thất (VSD), còn ống động mạch (PDA), được gọi là *hyperkinetic pulmonary hypertension*. Nó gây tăng lưu lượng máu lên phổi, trực tiếp đưa áp lực hệ thống lên động mạch phổi, và tăng PVR bằng cách co mạch máu phổi bù trừ. Nếu không co mạch, tăng lưu lượng máu nhiều hơn, và gây suy tim sung huyết.

Nếu tổn thương shunt trái-phải (eg., VSD, PDA, AVSD) không được điều trị, cấu trúc giường mạch máu phổi không thể phục hồi được, gây tăng áp phổi nặng và tím tái, đảo chiều shunt - giai đoạn này được gọi là hội chứng Eisenmenger's hoặc PVOD (pulmonary vascular obstructive disease), không phẫu thuật vào giai đoạn này.

### Thiếu oxy phế nang

- Giảm O<sub>2</sub> phế nang (oxygen tension) cấp hoặc mạn đều gây đáp ứng co mạch phổi mạnh mẽ.
- Nội mô mạch máu giải phóng ra hai chất vasoactive quan trọng, là ET (co mạch) và NO (giãn mạch).
- Các nguyên nhân: bệnh lý nhu mô, tắc nghẽn đường thở, inadequate ventilatory drive (CNS), thành ngực hoặc cơ hô hấp, và độ cao.

### Tăng áp tĩnh mạch phổi (PVH - pulmonary venous hypertension)

- Tăng áp lực trong tĩnh mạch phổi gây phản xạ co mạch ở động mạch phổi, làm tăng áp lực PA đủ cao để duy trì chênh áp giữa động mạch và tĩnh mạch ở phổi.
- Cơ chế co mạch chưa rõ ràng, có thể liên quan đến neuronal component.
- Khi tăng áp lực PV: gây hẹp và đóng đường thở nhỏ, dẫn đến thiếu oxy phế nang và gây co mạch.
- Các nguyên nhân bao gồm: hẹp 2 lá, TAPVR có tắc nghẽn, suy tim trái mạn tính

### Tăng áp phổi nguyên phát

Thay đổi mạch máu không phục hồi được, tiến triển giống trong hội chứng Eisenmenger nhưng không có tổn thương trong tim.

- Giảm CSA - do tăng sinh lớp intimal gây tắc bán phần hoặc hoàn toàn mạch máu, huyết khối thuyên tắc, kết tập tiểu cầu.

- Cơ chế: do rối loạn chức năng nội mô và tăng hoạt động của tiểu cầu. Bình thường, tế bào nội mô (1) Điều chỉnh trương lực cơ trơn mạch máu thông qua các chất NO, ET, prostacyclin; (2) Kiểm soát tăng sinh cơ trơn; (3) Tương tác với tiểu cầu, giải phóng các yếu tố kháng đông.
- PH gây sản xuất quá mức ET (gây co mạch, tăng sinh, viêm, phì đại và xơ hóa)
- Đối vận thụ thể ET (eg, bosentan): gây giãn mạch

## BỆNH SINH

Ba cơ chế: co mạch, tăng sinh tế bào, huyết khối (thông qua các chất ET, serotonin và thromboxane A<sub>2</sub>)

### [1] Hyperkinetic PH: CHD shunt trái-phải

- Độ I: Phì đại lớp media của phần cơ mạch máu nhỏ
- Độ II: Tăng sản lớp intima
- Độ III: Tăng sản và xơ hóa lớp intima gây hẹp lòng mạch

Từ độ 1-3: Phục hồi được

- Độ IV: Giãn và hình thành các tổn thương plexiform phần cơ động mạch phổi
- Độ V: Complex plexiform, angiomatous và tổn thương cavernous và hyalinization của intimal fibrosis
- Độ VI: Viêm mạch hoại tử

Từ độ 4-6: không phục hồi được (không phẫu thuật)

### [2] Tăng áp TM phổi: ĐM phổi cho thấy phì đại và xơ hóa lớp intimal

## SINH LÝ BỆNH

1. Thành RV mỏng: Không dung nạp được mức áp lực quá mức 40-50 mmHg. Nếu tăng áp phổi nặng, đột ngột, có thể gây phát triển suy tim phải. Trong những trường hợp (1) tắc nghẽn đường hô hấp trên cấp tính; (2) thuyên tắc phổi ổ lớn
2. Nếu PH tiến triển dần, phì đại RV và thành tâm thất có thể dung nạp mức áp lực khoảng 50 mmHg.
3. Tăng áp phổi, có giảm cung lượng tim:
  - a. Quá tải thể tích và áp lực RV, gây suy chức năng tim. Chủ yếu do giảm tưới máu mạch vành (do phì đại và giãn thất phải) và giảm chức năng thất trái. Giảm chức năng thất trái leftward shift vách liên thất do tăng thể tích trong RV. Giãn RV cũng làm thay đổi cấu trúc và giảm sức đàn của thất trái, làm tăng cả áp lực thất trái cuối thì tâm trương và áp lực nhĩ trái.
  - b. Đột ngột tăng PVR: làm giảm pulmonary venous trở về nhĩ trái, gây tụt huyết áp.
4. Phù phổi
  - Chủ yếu do phá vỡ thành các tiểu động mạch nhỏ do co thắt
5. Khí máu xấu đi

- Thiếu oxy máu, toan máu: do sung huyết phổi hoặc phù phổi, chèn ép đường thở nhỏ, hoặc shunt trong tim.

## BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

### Hỏi bệnh

1. Khó thở và mệt khi gắng sức
2. Ngất, suýt ngất hoặc đau ngực khi gắng sức
3. Tiền sử dị tật tim hoặc CHF (hầu hết các trường hợp hội chứng Eisenmenger's)
4. Các đợt khô khè hoặc ho
5. Ho ra máu (nhồi máu phổi thứ phát do huyết khối)

### Thăm khám

1. Tím tái, có thể có ngón tay dùi trống hoặc không. Tĩnh mạch cổ nổi và sóng a nổi bật.
2. RV lift hoặc tap
3. S2 đơn. Click tổng máu và âm thổi decrescendo đầu thì tâm trương trong trào ngược van động mạch phổi dọc giữa bờ trái xương ức. Âm thổi toàn thì tâm thu trong trào ngược van 3 lá dọc dưới bờ trái xương ức.
4. Triệu chứng của suy tim phải: gan to, phù
5. Rối loạn nhịp (late stage)

### Điện tim

1. Trục lệch phải và RVH
2. Phù đại nhĩ phải

### X-quang

1. Kích thước tim bình thường hoặc lớn nhẹ
2. Động mạch phổi nổi bật và giãn mạch máu rốn phổi, phế trường sáng
3. Đợt cấp, có thể gây phù phổi

*Các cận lâm sàng khác: Siêu âm tim, test gắng sức (6-minute walk test)*

## CHẨN ĐOÁN

1. Thông tin cần thiết để: xác định chẩn đoán, đánh giá mức độ bệnh, đánh giá đáp ứng giãn mạch máu phổi (AVT - acute vasoreactive test) trước khi bắt đầu điều trị.
2. Sau khi xác định chẩn đoán, test AVT để đánh giá đáp ứng giường mao mạch phổi với thuốc giãn mạch đặc hiệu. Hít NO (20-80 ppm) ± tăng O<sub>2</sub> trong 10 phút. HOẶC dùng O<sub>2</sub> 100%, prostacyclin dạng hít hoặc TM, hoặc Adenosine TM.

### Đánh giá đáp ứng:

- (1) Giảm ít nhất 10 mmHg mean PA xuống dưới 40 mmHg (cung lượng tim bình thường hoặc tăng, HOẶC
- (2) Giảm ít nhất 20% mean PA hoặc PVR (cung lượng tim không thay đổi hoặc tăng)

## ĐIỀU TRỊ

### Điều trị chung

- Cung cấp oxy khi cần
- Tránh dùng các thuốc co mạch
- Bệnh nhân nên được tư vấn không mang thai. Mang thai làm tăng thể tích tuần hoàn và tiêu thụ oxy, có thể tăng nguy cơ thuyên tắc phổi do huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc dịch ối, và có thể gây ngất và ngừng tim. Thuốc tránh thai đường uống có thể làm nặng hơn tình trạng tăng áp phổi.
- Bệnh nhân CHF được điều trị với digoxin và lợi tiểu, kèm chế độ ăn ít muối. Digoxin có thể cải thiện khả năng co bóp thất phải. Lợi tiểu giúp làm giảm triệu chứng bằng cách giảm thể tích nội mạch, giảm sung huyết gan và phổi.
- Bệnh nhân rối loạn nhịp nên được điều trị với thuốc chống rối loạn nhịp.
- Khuyến cáo tiêm vaccine cúm hàng năm
- Nitroglycerine trong đau ngực nên tránh vì có thể làm đau ngực nặng nề hơn.

### Điều trị kháng đông

- Kháng đông với warfarin (Coumadin) được khuyến cáo sử dụng rộng rãi trên bệnh nhân có huyết khối thuyên tắc và có thể mang lại lợi ích ở những bệnh nhân PH từ nhiều nguyên nhân khác nhau. INR đích từ 2.0 đến 2.5
- Một số khuyến cáo thuốc kháng tiểu cầu (aspirin) thay cho warfarin trong phòng ngừa vi thuyên tắc tuần hoàn phổi.

### Điều trị dùng thuốc

Thuốc được dùng để làm giảm co mạch máu phổi có thể chia thành endothelial-based và smooth muscle-based drugs

#### *Endothelial-based drug*

- Hít NO
- Ức chế PDE-5 (sildenafil, tadalafil)
- Prostacyclin analogues (epoprostenol, treprostinil, iloprost, beraprost)
- Đối vận thụ thể ET (bosentan, sitasentan, ambrisentan)

#### *Smooth muscle-based drug*

- Calcium channel blockers (CCBs)

### "Acute responders"

#### 1. Nifedipine

- Nifedipine - CCB, là một trong những thuốc lâu đời nhất được sử dụng. Đối với "acute responders" có PH nguyên phát được điều trị với CCB, tỉ lệ sống sót lên đến 97% và 81% ở thời điểm 1 năm và 10 năm, tương ứng. CCBs chống chỉ định ở trẻ

không được test AVT, nhóm nonresponders, hoặc có suy RV bất kể có "acute response".

- Liều Nifedipine đường uống là 0.25-0.5 mg/kg/ngày chia 3 lần. Tác dụng phụ chủ yếu là tụt huyết áp.
- Các CCBs khác: diltiazem liều 1.5-2 mg/kg/ngày và amlodipine 2.5-10 mg/ngày. Diltiazem làm chậm nhịp tim, nên nó thường được dùng ở trẻ nhỏ có tần số tim nhanh hơn. Verapamil chống chỉ định vì tác dụng "negative inotropic".

## 2. Prostacyclin

- Prostacyclin là chất gây giãn mạch (phổi và toàn thân) cùng với tác động antiplatelet. Prostacyclin analogues cho thấy cải thiện chất lượng cuộc sống và tỉ lệ sống sót trên những bệnh nhân PPH, hội chứng Eisenmenger's và bệnh phổi mạn.
- a. Epoprostenol: là một prostacyclin tổng hợp và có thời gian bán hủy rất ngắn (1-2 phút), cần truyền TM liên tục qua đường truyền trung tâm. Liều khởi đầu là 2 ng/kg/phút, tăng dần 2 ng/kg/phút mỗi 15 phút cho đến khi đạt liều mong muốn; trung bình liều sau cùng từ 9-11 ng/kg/phút.
- b. Prostacyclin analog khác: được FDA cấp phép dùng đường TM hoặc dưới da (treprostinil), dạng hít (iloprost) với liều 5 mcg mỗi 2 đến 3 giờ, hoặc đường uống (beraprost).

## 3. Đối vận thụ thể ET

- Bosentan - khóa thụ thể ET không chọn lọc, dùng đường uống với liều 125 mg chia 2 lần/ngày trong 16 tuần. Ở trẻ PPH hoặc hội chứng Eisenmenger's, bosentan đường uống với liều 31.25 mg chia 2 lần/ngày ở trẻ có cân nặng dưới 20 kg; liều 62.5 mg BID ở trẻ có cân nặng từ 20-40 kg; liều 125 mg BID ở trẻ có cân nặng trên 40 kg, trong thời gian 14 tháng giúp cải thiện chức năng ở khoảng 50% các trường hợp.

## 4. Sildenafil

- Sildenafil - một PDE inhibitor, ngăn ngừa phá vỡ cGMP, tác dụng giãn mạch máu phổi. Sildenafil dùng đường uống với liều 0.25 đến 1 mg/kg x 4 lần/ngày, khởi đầu với liều thấp.

## 5. NO

- NO inhalation có hiệu quả trong làm giảm áp lực PA ở bệnh nhân có hội chứng suy hô hấp, PPH, và PH dai dẳng ở trẻ sơ sinh. NO chỉ có thể dùng dạng hít vì nó bị hemoglobin bất hoạt.

## "Nonresponders"

### 1. Hít NO

- NO inhalation và phối hợp với prostacyclin (prostaglandin I<sub>2</sub>) truyền TM liên tục hoặc khí dung có thể giúp giãn mạch máu phổi.

### 2. Phẫu thuật cắt vách/phá vách liên nhĩ

### 3. Ghép phổi