



Hạ huyết áp tư thế đứng

TS.BS. Nguyễn Ngọc Quang^{1*}, PGS.TS.BS. Nguyễn Trọng Hưng²

¹ Bộ môn Tim mạch, ĐHY Hà Nội, Viện Tim mạch Việt Nam

² Bộ môn Thần kinh, ĐHY Hà Nội, Bệnh viện Lão khoa Trung Ương

* Email liên hệ: quangtm@gmail.com

Tóm tắt: Hạ huyết áp tư thế đứng (HHATT) là tình trạng bệnh lý hay gặp ở người cao tuổi, và thường kèm theo các triệu chứng ngất/thiu cũng như giảm chất lượng sống. Sinh lý bệnh của HHATT có liên quan đến rối loạn các cơ chế điều hoà huyết áp và rối loạn thần kinh tự động. Thăm khám toàn diện, trong đó chú trọng đến các triệu chứng của bệnh lý thần kinh tự động, rất cần thiết cho chẩn đoán. Đối với người thường xuyên có HHATT, nên xét nghiệm để phát hiện các rối loạn phản xạ thần kinh tự động. Điều trị HHATT nên theo từng bước, khởi đầu bằng các biện pháp không dùng thuốc như loại trừ các thuốc gây HHATT, chế độ ăn nhiều muối và các biện pháp hỗ trợ cơ học. Nếu các biện pháp này chưa đủ hiệu quả, có thể dùng thêm thuốc như fludrocortisone hay midodrine. Mục đích điều trị chủ yếu để cải thiện triệu chứng để người bệnh có thể đi lại được hơn là để đạt đến một con số huyết áp nào đó.

Từ khoá: hạ huyết áp tư thế đứng, rối loạn thần kinh tự động, tuổi cao, tăng huyết áp,

Ổn định huyết động ở tư thế đứng được duy trì nhờ vào các đáp ứng nhanh chóng của hệ tim mạch, vốn được dẫn dắt bởi các tác động của thần kinh tự động. Ở người bình thường, tư thế đứng kích thích đường hướng tâm của thần kinh tự động, giảm tải trên các thụ thể áp lực, hậu quả là tăng dẫn truyền giao cảm lý tâm và co mạch, thúc đẩy máu tĩnh mạch trở về tim và duy trì huyết áp bình thường. Rối loạn các cơ chế điều hoà này sẽ gây ra hạ huyết áp khi thay đổi tư thế. Hạ huyết áp tư thế đứng (HHATT) được định nghĩa là trạng thái giảm huyết áp tâm thu ≥ 20 mmHg hoặc giảm huyết áp tâm trương ≥ 10 mmHg trong vòng 3 phút sau khi đứng hoặc sau khi nâng cao đầu ít nhất 60 độ.¹

Tần suất gặp HHATT tăng theo tuổi, liên quan với các thuốc do bệnh nền (chẹn- α -giao cảm, lợi tiểu, chống trầm cảm ba vòng), các bệnh lý nền gây rối loạn thần kinh tự động ngoại vi (đái tháo đường, amyloidosis) và một số ít các trường hợp có bệnh lý thoái hoá thần kinh tiên phát (bệnh Parkinson, rối loạn thần kinh tự động đơn thuần hoặc bệnh teo đa hệ thống của hệ thần kinh trung ương).² Ở người tuổi trung niên, tỷ lệ HHATT chiếm khoảng 5%, ở người tuổi trên 65, tỷ lệ HHATT gặp khoảng 16%, tỷ lệ này tăng lên nhanh chóng theo tuổi, chủ yếu ở nam giới, phản ánh bối cảnh người cao tuổi hay có các yếu tố nguy cơ của HHATT song hành (như bệnh lý thoái hoá thần kinh, bệnh mạn tính phải dùng nhiều các thuốc hoạt mạch).³ Đối với bệnh nhân Parkinson, cần chú ý phát hiện HHATT vì tỷ lệ gặp không nhỏ từ 15-60%, và HHATT ở những đối tượng này hay do thuốc kể cả levodopa.⁴ Tỷ lệ gặp HHATT ở người đái tháo đường tít 1 và tít 2 trong cộng đồng lần lượt là 8,4 và 7,4%.⁵ Hạ huyết áp tư thế đứng thường biểu hiện bằng tiền triệu và triệu chứng ngất/thiu, gây giảm nặng nề chất lượng sống. Ngay cả khi không biểu hiện triệu chứng, HHATT cũng là một yếu tố nguy cơ độc lập của ngã quy, biến cố tim mạch, bệnh thận mạn tính và cả tử vong chung nhất là ở người trung niên hoặc cao tuổi.^{3,6} Như vậy xác định kịp thời và xử trí HHATT hợp lý rõ ràng rất quan trọng ở những người cao tuổi.



Trong hoàn cảnh bình thường, tư thế đứng thẳng không gây ảnh hưởng đáng kể đến huyết áp nhờ sự phối hợp của hệ thần kinh tự động, tuần hoàn và các đáp ứng thần kinh-thể dịch. Tư thế đứng gây ứ trệ xấp xỉ 700 ml máu ở chi dưới, ở tiểu tuần hoàn và các mạch tạng, đồng thời cũng gây di chuyển dịch từ trong lòng mạch vào khoảng kẽ.⁷ Sự dịch chuyển này làm giảm máu tĩnh mạch đổ về tim, cản trở đổ đầy thất, do đó gây giảm thoáng qua thể tích tổng máu. Điều này sẽ kích thích các thụ thể áp lực ở động mạch, làm tăng hoạt tính giao cảm và hệ quả là tăng sức cản đại tuần hoàn, tăng máu tĩnh mạch đổ về tim và tăng cung lượng tim. Đáp ứng bù trừ này gây giảm huyết áp tâm thu (5-10 mmHg), giảm tương đương huyết áp tâm trương và tăng nhịp tim (10-25 chu kỳ/phút). Ngoài ra còn có các cơ chế khác liên quan đến đáp ứng do kích thích hệ renin-angiotensin-aldosterone, kích thích sợi trục thần kinh tại chỗ, phản xạ tiểu động mạch-tĩnh mạch và các đáp ứng ở cơ.

Nguyên nhân gây hạ huyết áp tư thế đứng

Đa số các trường hợp hạ huyết áp tư thế đứng thường có nhiều nguyên nhân (Bảng 1). Thuốc chống trầm cảm ba vòng, ức chế α_1 giao cảm để điều trị phì đại tiền liệt tuyến, thuốc chữa bệnh Parkinson, thuốc hạ áp (lợi tiểu, ức chế hạch giao cảm hay giãn mạch trực tiếp) có thể khởi phát hoặc khuếch đại tình trạng HHATT.⁸ Hơn nữa, HHATT có thể xảy ra do bất kỳ tình trạng bệnh lý nào gây suy giảm đáp ứng huyết động như giảm thể tích tuần hoàn, giảm quá mức cung lượng tim hoặc giảm lượng máu tĩnh mạch đổ về tim... Người cao tuổi đặc biệt nhạy cảm với tình trạng HHATT do giảm sút lúc tuổi cao về độ nhạy của các thụ thể áp lực, về trương lực phó giao cảm, về khả năng co mạch của các thụ thể α_1 , về độ giãn nở của tim và hệ tĩnh mạch, làm ảnh hưởng đến khả năng bù trừ bình thường với tình trạng biến đổi thể tích lòng mạch ở tư thế đứng.⁹ Người cao tuổi cũng hay có suy giảm cảm giác khát, giảm khả năng giữ muối/nước, làm tăng nguy cơ mất nước và giảm thể tích tuần hoàn, tất cả góp phần thúc đẩy HHATT. Ngoài ra, rối loạn hệ thần kinh tự động cũng góp phần thúc đẩy HHATT do ảnh hưởng đến khả năng co mạch và các đáp ứng thần kinh thể dịch, bình thường vốn hỗ trợ duy trì huyết áp khi đứng. Những rối loạn này có thể là nguyên phát do bệnh lý thần kinh tự động hoặc thứ phát do hậu quả của đái tháo đường hoặc bệnh lý cận u (ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh lý kháng thể đơn dòng, amyloidosis...).

Bảng 1. Nguyên nhân cấp và mạn tính gây hạ huyết áp tư thế đứng (HHATT)

Hạ huyết áp tư thế đứng cấp	Hạ huyết áp tư thế đứng mạn
<p>Do thuốc</p> <ul style="list-style-type: none"> Thuốc chống trầm cảm ba vòng Thuốc chẹn α_1-giao cảm Thuốc chữa Parkinson Thuốc hạ huyết áp <p>Do giảm thể tích nội mạch</p> <ul style="list-style-type: none"> Mất nước, nôn, ỉa chảy Mất máu <p>Do nguyên nhân tim mạch</p> <ul style="list-style-type: none"> Nhồi máu cơ tim, suy tim ứ huyết <p>Do nguyên nhân nội tiết</p>	<p>Rối loạn liên quan đến tuổi cao</p> <ul style="list-style-type: none"> Giảm độ nhạy của các phản xạ áp lực và chức năng phó giao cảm Rối loạn khả năng co mạch qua α_1-giao cảm Giảm khả năng giãn của tim và tĩnh mạch Giảm nhận thức khát và giảm khả năng giữ muối và nước <p>Bệnh lý thần kinh tự động tiên phát</p> <ul style="list-style-type: none"> Rối loạn thần kinh tự động đơn thuần Teo đa hệ thống của hệ thần kinh trung ương Bệnh Parkinson, Sa sút trí tuệ thể Lewy <p>Bệnh lý thần kinh tự động thứ phát</p> <ul style="list-style-type: none"> Đái tháo đường (týp 1 và týp 2)



- | | |
|--|---|
| • Suy thượng thận, giảm tiết aldosterone | • Rối loạn cận u (amyloidosis, ung thư phổi tế bào nhỏ)
• Bệnh lý tự miễn hạch thần kinh tự động |
|--|---|

Rối loạn thần kinh tự động nguyên phát là dạng thoái hoá thần kinh khá hiếm gặp, liên quan đến các tổn thương tế bào do xuất hiện các thể vùi giàu α -synuclein nội bào. Hai bệnh cảnh chính của dạng thoái hoá này liên quan đến vị trí của các thể vùi nội bào. Trong bệnh cảnh teo đa hệ thống (MSA, *multiple system atrophy*) của hệ thần kinh trung ương, các thể vùi nội bào nói trên tập trung trong các tế bào thần kinh đệm thuộc hệ bào vên sẽ gây ra các triệu chứng run kiểu Parkinson, tập trung ở hệ thống trám cầu tiểu não sẽ gây ra thất điều thân thể hoặc tập trung ở thân não gây ra các rối loạn điều hoà thần kinh tự động.¹⁰ Ngược lại, đối với bệnh cảnh rối loạn thần kinh tự động đơn thuần (PAF, *pure autonomic failure*), các thể vùi nội bào tạo thành thể Lewy trong các sợi sau hạch giao cảm ngoại vi.¹¹ Mặc dù thể Lewy thường gắn liền với bệnh Parkinson, bệnh cảnh rối loạn thần kinh tự động đơn thuần không rối loạn về vận động kèm theo. Rối loạn thần kinh tự động tiên phát thường nổi bật bằng tình trạng HHATT nặng nề kèm theo giảm tưới máu não đến mức gây ra triệu chứng khiến người bệnh chỉ có thể đứng thẳng trong một vài giây. Người bệnh này cũng không còn phản xạ của các thụ thể áp lực động mạch, khiến họ không thể có đáp ứng tăng nhịp tim tương xứng khi HHATT.^{10,11}

Nếu triệu chứng rối loạn thần kinh tự động khởi phát cấp tính hoặc bán cấp, cần chẩn đoán phân biệt với bệnh lý hạch thần kinh tự động do tự miễn hoặc hội chứng cận u. Trong bệnh lý hạch thần kinh tự động tự miễn, xuất hiện các tự kháng thể kháng trực tiếp với thụ thể nicotinic acetylcholine ở hạch thần kinh tự động, gây ra HHATT và rối loạn nặng nề chức năng thần kinh tự động.¹² Gần đây, một số nghiên cứu đã xác định được các kháng thể tự thân với các thụ thể β_2 -giao cảm và M_3 -muscarinic ở mạch máu và tác dụng giãn mạch của chúng trong một số trường hợp HHATT có triệu chứng, gợi ý cho thấy nhóm HHATT được coi là vô căn có thể có căn nguyên tự miễn và hứa hẹn các phương thức điều trị mới cho HHATT.¹³

Các nghiên cứu gần đây cho thấy mối liên quan giữa một số biến dị gen với HHATT như: gen GNAS1 và GNB3 quy định kiểu hình của protein G ảnh hưởng đến khả năng phản ứng và trương lực giao cảm của hệ tim mạch; biến thể gen NEDD4L, tiền chất thần kinh điều hoà tái hấp thu natri ở ống lượn xa của thận; các gene điều hoà huyết áp; vùng gene gần locus gene EBF1 liên quan đến hội chứng Sjögren.¹⁴ Ngay cả đối với rối loạn thần kinh tự động nguyên phát (MSA), một số nghiên cứu gần đây cũng tìm thấy mối liên quan của HHATT với các biến dị gene như gene SNCA tổng hợp α -synuclein; biến dị M129V của gene PRNP; các gene liên quan đến quá trình oxy hoá và viêm.¹⁵

Một số trường hợp hiếm gặp có rối loạn gen lặn nhiễm sắc thể thường gây thiếu hụt dopamine β -hydroxylase, vốn có tác dụng chuyển dạng dopamine thành norepinephrine, đưa đến bệnh cảnh lâm sàng suy giảm chọn lọc tuỷ thượng thận (giao cảm noradrenergic) trong khi chức năng phó giao cảm và giao cảm cholinergic vẫn bình thường với các triệu chứng như HHATT nặng, sa mi mắt, nghẹt mũi và các bất thường về xét nghiệm như nồng độ norepinephrine/epinephrine huyết tương giảm thiểu hoặc không còn trong khi nồng độ dopamine huyết tương bình thường. Những trường hợp này phải uống droxidopa (L-DOPS), tiền chất tổng hợp của norepinephrine để điều trị HHATT và các triệu chứng khác.¹⁶

Chẩn đoán hạ huyết áp tư thế đứng



Nên tìm kiếm các biểu hiện của HHATT ở mọi bệnh nhân có tiền triệu và biểu hiện của ngất/thiu. Triệu chứng điển hình của giảm tưới máu não bao gồm: chóng mặt, hoa mắt, nhìn mờ, mệt, đau đầu, rối loạn nhận thức, đau mơ hồ vùng cổ vai: tất cả đều đỡ đi khi nằm. Phát hiện HHATT dựa vào việc đo huyết áp và nhịp tim ở tư thế nằm ngửa (ít nhất nằm 5 phút) và sau đó ở tư thế đứng (2 mốc thời gian: đứng được 1 phút và đứng được 3 phút). Thông thường, người bệnh được đo huyết áp ở tư thế ngồi và một số người được đo thêm ở tư thế đứng: mặc dù đo thêm ở tư thế đứng tốt hơn là chỉ đo đơn thuần ở tư thế ngồi, song có tới 2/3 các trường hợp HHATT sẽ bị bỏ sót nếu không được đo huyết áp ở tư thế nằm.¹⁷

Các triệu chứng HHATT thường nặng lên vào buổi sáng, do đó, nên hướng dẫn người bệnh đo huyết áp hàng ngày theo quy trình trong vài ngày và vào một số thời điểm trong ngày để tăng khả năng phát hiện HHATT. Một số ít bệnh nhân biểu hiện HHATT muộn, xuất hiện sau khi đứng lâu trên 3 phút, có thể biểu hiện tình trạng rối loạn thần kinh tự động nhẹ hoặc ở giai đoạn rất sớm.¹⁸

Nếu người bệnh không thể dung nạp tư thế đứng hoặc khi nghi ngờ HHATT dù các thông số đo bình thường, nên tiến hành nghiệm pháp bàn nghiêng (ít nhất 60 độ) để xác định chẩn đoán HHATT.¹⁹ Tuy nhiên, trái với quy trình chẩn đoán ngất/thiu do trung gian thần kinh, không nên thử dùng thuốc nitrate ngậm dưới lưỡi hoặc isoproterenol truyền tĩnh mạch trong nghiệm pháp bàn nghiêng ở người nghi ngờ HHATT vì nhóm bệnh này có tăng nhạy cảm với các thuốc giãn mạch.

Ngoài ra có thể theo dõi huyết áp 24 giờ để phát hiện HHATT nếu ghi nhận được mối liên quan giữa biến thiên huyết áp với thay đổi tư thế.

Khi đã xác định chẩn đoán HHATT, cần thăm khám lâm sàng kỹ để xác định nguyên nhân gây ra hoặc thúc đẩy HHATT tăng nặng (Bảng 1). Các triệu chứng liên quan đến hệ thần kinh tự động cần chú ý bao gồm bí tiểu, táo bón, ít mồ hôi, rối loạn cương dương, mặc dù các triệu chứng này không đặc hiệu ở người cao tuổi. Cần chú ý tìm kiếm và khảo sát bệnh lý thần kinh ngoại vi ở bệnh nhân bị nhiễm bột - amyloidosis (như xét nghiệm điện di protein máu, nước tiểu, sinh thiết mô mỡ), bệnh nhân có bệnh lý ác tính (như xét nghiệm kháng thể cận u), bệnh nhân tiểu đường (như nghiệm pháp dung nạp đường huyết) hoặc bệnh nhân thiếu vitamin B12 (như định lượng vitamin B12). Cần khám kỹ hệ thần kinh để phát hiện các biểu hiện sớm về rối loạn vận động, gặp trong bệnh Parkinson hoặc teo đa hệ thống của hệ thần kinh trung ương.

Biểu hiện tụt áp sâu do tư thế (>30mmHg) không kèm bù trừ tăng nhịp tim tương xứng (< 15 chu kỳ/phút) gợi ý tình trạng rối loạn thần kinh tự động nguyên phát: đối với những bệnh nhân này, cần tiến hành các xét nghiệm khảo sát rối loạn thần kinh giao cảm hay phó giao cảm như đánh giá đánh ứng về nhịp tim và huyết áp (đo ở cánh tay hoặc đo liên tục) khi có các rối loạn nhịp xoang, nghiệm pháp Valsalva, cơ cơ tĩnh (nắm bóp bàn tay) hoặc với kích thích áp lực-lạnh.²⁰

Điều trị hạ huyết áp tư thế đứng

Điều trị từng bước HHATT bao gồm các biện pháp dùng thuốc và không dùng thuốc (Bảng 2). Mục tiêu điều trị HHATT nhằm cải thiện triệu chứng và cơ năng hơn là nâng cao số đo huyết áp. Đa số các biện pháp điều trị này được tổng kết thông qua các nghiên cứu cắt ngang, cỡ mẫu nhỏ mà chưa được kiểm chứng đầy đủ qua các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, cỡ mẫu lớn, thời gian theo đủ lâu, vì thế hiệu quả lâu dài của các biện pháp này vẫn còn nhiều điểm chưa rõ ràng.²¹



Bảng 2. Các biện pháp điều trị hạ huyết áp tư thế đứng (HHATT)

Các biện pháp không dùng thuốc	Các biện pháp dùng thuốc
<p>Dừng các thuốc thúc đẩy tình trạng HHATT: thuốc chống trầm cảm ba vòng, chẹn α_1 giao cảm, lợi tiểu</p> <p>Biện pháp cơ học giảm ứ trệ máu tĩnh mạch:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tránh đứng lên quá nhanh hoặc đứng bất động lâu• Đứng bắt chéo chân• Ngồi xổm và căng cơ chi dưới chủ động <p>Thiết bị làm giảm ứ trệ máu tĩnh mạch</p> <ul style="list-style-type: none">• Vớ/tất ép vùng eo (30-40 mmHg) hoặc ép bụng <p>Tăng thể tích tuần hoàn trung tâm: ăn thêm muối, uống thêm nước, nâng đầu cao 15-20cm khi ngủ trong đêm để tránh tăng quá huyết áp và tránh tác dụng lợi niệu trong đêm</p>	<p>Thuốc tăng thể tích tuần hoàn:</p> <ul style="list-style-type: none">• Fludrocortisone (uống 0,1–0,3 mg/ngày) <p>Thuốc co mạch (hoạt mạch):</p> <ul style="list-style-type: none">• Midodrine (uống 2,5–10 mg)• Atomoxetine (uống 18 mg)• Yohimbine (uống 5,4 mg)• Pyridostigmine (uống 60 mg)• Octreotide (tiêm dưới da 12,5–25 μg)• Pseudoephedrine (uống 30 mg) <p>Phối hợp thuốc:</p> <ul style="list-style-type: none">• Fludrocortisone + midodrine• Midodrine hoặc pseudoephedrine + uống nước (0,5 L)

Các biện pháp không dùng thuốc: lựa chọn điều trị hàng đầu đối với HHATT là các biện pháp không dùng thuốc (Bảng 2). Đầu tiên, cần ngừng ngay các thuốc thúc đẩy hoặc làm nặng HHATT. Người bệnh tăng huyết áp có kèm theo HHATT nên tránh dùng một số nhóm thuốc hạ áp, song không phải vì thế mà ngừng luôn điều trị huyết áp. Tiếp đó, người bệnh nên được hướng dẫn về các biện pháp để đối phó với tình trạng ứ trệ tuần hoàn ở chi dưới theo trọng lực như thay đổi từ tư thế nằm ngửa sang tư thế đứng; tránh đứng bất động lâu; đứng bắt chéo chân, ngồi xổm hoặc căng chủ động chi dưới kéo dài. Những biện pháp đơn giản này hoàn toàn có thể cải thiện tức thời tình trạng HHATT. Ngoài ra có thể sử dụng các thiết bị làm giảm ứ máu tĩnh mạch như tất/vớ ép đùi, ép hông, bó bụng (có thể ép với áp lực 30-40 mmHg lên phần dưới của cơ thể) song các thiết bị này thường khó mặc và không thoải mái khi áp dụng trong đời sống hàng ngày.²² Cuối cùng, nên khuyến khích người bệnh áp dụng các biện pháp để nâng cao thể tích dịch lưu hành như ăn thêm muối (có thể tăng từ 6 đến 9 g muối mỗi ngày, thậm chí có thể uống thêm viên 1g muối NaCl trong mỗi bữa ăn nếu cần). Tuy nhiên, ăn thêm muối đơn thuần không đủ để điều trị HHATT mà thường phải phối hợp với fludrocortisone để thúc đẩy quá trình giữ muối. Nên uống thêm nước 2-3 lít mỗi ngày, trong đó uống nước nhanh (khoảng 0,5 lít trong vòng 3-4 phút) có thể dùng như một biện pháp khẩn cấp để tăng huyết áp tạm thu và làm giảm tình trạng HHATT. Hiệu quả lên huyết áp khi uống nước đạt cực đại sau khoảng 30 phút và có thể kéo dài 2 giờ nhờ đáp ứng do kích hoạt thần kinh giao cảm.²³ Đối với người bệnh có tăng huyết áp, ngủ trên giường dốc đầu cao hoặc kê gối cao 15-20cm là biện pháp có thể áp dụng để ngăn ngừa tình trạng giảm thể tích tuần hoàn vì giảm tác dụng lợi niệu về đêm do huyết áp.²⁴ Nói chung, các biện pháp không dùng thuốc rất có ưu thế về giá thành/hiệu quả và đóng vai trò quan trọng trong chiến lược điều trị HHATT.

Các biện pháp dùng thuốc: người HHATT nặng, khi không cải thiện nhờ các biện pháp không dùng thuốc, cần dùng thêm các thuốc (Bảng 2). Thuốc đầu tay để điều trị HHATT ở người không có tăng huyết áp hoặc suy tim là fludrocortisone (liều



khởi đầu 0,1mg/ngày, có thể tăng tới 0,3mg/ngày), có tác dụng tăng thể tích tuần hoàn do kích thích tái hấp thu natri ở thận.²⁵ Tác dụng tăng thể tích tuần hoàn do thuốc sẽ thoái triển trong vòng một vài tuần trong khi tác dụng lâu dài của thuốc là kích thích mạch máu tăng nhạy với norepinephrine và angiotensin II. Tác dụng phụ thường gặp của fludrocortisone bao gồm hạ kali máu, đau đầu, suy tim, xuất hiện tăng huyết áp mới. Ở người đã có tăng huyết áp hoặc suy tim, nên dùng các thuốc co mạch tác dụng ngắn trước khi tiến hành các hoạt động ở tư thế đứng thẳng. Hiện tại chỉ duy nhất một thuốc kích thích α_1 -giao cảm là midodrine được FDA công nhận để điều trị HHATT. Midodrine có thể khởi đầu điều trị với liều đơn 2,5mg/ngày và có thể tăng lên tới 10mg chia 3 lần/ngày. Nên uống midodrine 30-45 phút trước khi phải hoạt động ở tư thế đứng và tác dụng tăng huyết áp duy trì được trong 2-3 giờ. Tuy nhiên, người bệnh nên tránh ngồi hoặc nằm ngửa sau khi uống thuốc; đồng thời nên uống thuốc buổi sáng hoặc đầu giờ chiều để tránh tăng huyết áp khi nằm.²⁵

Ở những bệnh nhân có rối loạn thần kinh tự động nguyên phát, chiến lược điều trị là sử dụng các thuốc khai thác hoạt tính giao cảm tồn dư để gây tăng huyết áp. Atomoxetine, một thuốc ức chế vận chuyển norepinephrine làm tăng huyết áp tư thế (ngồi và đứng), cải thiện triệu chứng HHATT ngay cả khi dùng với liều thấp (18mg) nhờ cơ chế tăng norepinephrine tại synap thần kinh và rất có hiệu quả ở những bệnh nhân teo đa hệ thống của hệ thần kinh trung ương do người bệnh vẫn còn tồn dư nhiều hoạt tính giao cảm.²⁶ Yohimbine, một thuốc đối kháng α_2 -giao cảm, cũng có tác dụng tăng huyết áp tư thế, giảm các tiền triệu của ngất/thiu ở bệnh nhân rối loạn thần kinh tự động nhờ cơ chế tăng dẫn truyền giao cảm trung ương và giải phóng norepinephrine từ các tế bào thần kinh sau hạch giao cảm. Tương tự như atomoxetine, tác dụng vận mạch của yohimbine được khuếch đại ở các bệnh nhân MSA.²⁷ Các amine giống giao cảm như pseudoephedrine (30mg) cũng có hiệu quả ở bệnh nhân rối loạn thần kinh tự động.²⁸ Pyridostigmine (60mg), một chất ức chế cholinesterase, thúc đẩy dẫn truyền thần kinh qua hệ cholinergic ở hạch giao cảm, được ưa chuộng do thuốc làm tăng huyết áp tư thế đứng và cải thiện triệu chứng HHATT song không làm nặng thêm tình trạng tăng huyết áp ở tư thế nằm.²⁹ Tuy nhiên tác dụng của pyridostigmine khá nhẹ và có thể không hiệu quả ở bệnh nhân rối loạn thần kinh tự động nặng.²⁷ Octreotide, một chất tương tự somatostatin (12,5–25 μ g, tiêm dưới da) cũng rất có hiệu quả để điều trị HHATT do co mạch các tạng và phòng ngừa hiện tượng ứ máu ở tĩnh mạch. Hiệu quả ngắn hạn của octreotide cũng tương đương với midodrine song ít được sử dụng do phải dùng đường tiêm và có những tác dụng phụ như tăng đường máu, đau bụng và ỉa lỏng.³⁰

Ở những bệnh nhân không đáp ứng với một thuốc đơn thuần, có thể phải phối hợp thuốc. Liều thấp fludrocortisone phối hợp với midodrine có hiệu quả để cải thiện các triệu chứng HHATT song lại gây tăng huyết áp ở tư thế nằm ngửa nên cần theo dõi sát. Các thuốc kích thích giao cảm như midodrine và ephedra alkaloids có tác dụng cộng hưởng làm tăng huyết áp khi uống nhanh cùng 0,5 lít nước. Phối hợp giữa yohimbine và atomoxetine tác dụng cộng hưởng làm tăng huyết áp khi ngồi, cải thiện triệu chứng HHATT và cơ năng khi đứng ở những bệnh nhân có rối loạn thần kinh tự động ngoại vi.³¹

Hạ huyết áp tư thế đứng và hạ huyết áp sau ăn: ở bệnh nhân rối loạn các phản xạ tự động thường gặp tình trạng hạ huyết áp sau ăn, được định nghĩa là tình trạng tụt huyết áp tâm thu ≥ 20 mmHg trong vòng 2giờ sau khi ăn.³² Tình trạng sụt giảm huyết áp thường bắt đầu trong vòng 15 phút kể từ khi bắt đầu bữa ăn, đạt cực điểm sau 30-



60 phút và kéo dài 2 giờ. Hạ huyết áp sau ăn thường kèm theo một số triệu chứng khác, ngay cả ở tư thế ngồi, như chóng mặt, buồn ngủ và có xu hướng xảy ra đồng thời với HHATT làm tăng nguy cơ ngã và ngã quy.³³ Bệnh nhân rối loạn thần kinh tự động nguyên phát thường biểu hiện bằng những đáp ứng quá mức sau khi ăn, với mức tụt huyết áp tâm thu có thể lên tới 50mmHg. Nguyên nhân gây tụt áp sau ăn thường do nhiều yếu tố, trong đó bao gồm việc giải phóng các peptid đường tiêu hoá và tụy sau một bữa ăn giàu tinh bột (như polypeptide ở tụy, neurotensin, enteroglucagon) gây giãn mạch.³² Những thuốc đối kháng với việc giải phóng các peptides đó như octreotide hay caffeine (đối kháng với adenosine) sẽ giúp điều trị hiệu quả hội chứng này.³⁴ Acarbose hay các thuốc ức chế α -glucosidase, làm giảm hấp thu glucose ở ruột non, sẽ ngăn ngừa hiện tượng tụt huyết áp sau ăn nếu được uống 20 phút trước bữa ăn ở những bệnh nhân rối loạn thần kinh thực vật nguyên phát.³⁵

Người cao tuổi có tăng huyết áp: đối với người tăng huyết áp, HHATT thường khiến người bệnh dùng thuốc hạ huyết áp để hạn chế cơn HHATT và giảm nguy cơ ngã quy, nhưng đây là điều rất sai lầm. Trong số các thuốc hạ áp, nhóm lợi tiểu và giãn mạch ngoại vi (chẹn α giao cảm) làm nặng thêm HHATT còn nhóm chẹn kênh canxi loại nondihydropyridine không liên quan rõ rệt với HHATT.⁸ Ngược lại, nhóm ức chế hệ renin-angiotensin (ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể AT1) và nhóm chẹn β giao cảm có hoạt tính kích thích giao cảm nội sinh sẽ không làm nặng tình trạng HHATT vì thể phù hợp hơn để kiểm soát huyết áp ở người cao tuổi.³⁶ Đối với người cao tuổi <80, mức huyết áp kiểm soát bằng thuốc < 140/90mmHg làm giảm nguy cơ tử vong và biến chứng do bệnh tim mạch. Hơn nữa, tần suất HHATT và nguy cơ ngã quy thường thấp hơn nhiều ở nhóm được kiểm soát huyết áp so với nhóm không điều trị huyết áp.³⁷ Có thể lý giải điều này do việc điều trị hạ áp lâu dài, đặc biệt là khi dùng nhóm ức chế men chuyển, làm tăng dòng máu lên não và khả năng giãn của động mạch cảnh.³⁶ Hơn thế nữa, bệnh nhân tăng huyết áp không điều trị thường có tình trạng lợi tiểu về đêm do huyết áp cao, làm giảm thể tích tuần hoàn và làm trầm trọng thêm tình trạng HHATT. Do vậy, dùng thuốc hạ huyết áp hợp lý rất quan trọng đối với những đối tượng người cao tuổi, với nguyên tắc khởi đầu với liều thấp, theo dõi sát tình trạng HHATT và các tác dụng phụ khi tăng liều thuốc hạ áp.

Người rối loạn thần kinh tự động nguyên phát kèm tăng huyết áp khi nằm ngửa: 50% các trường hợp rối loạn thần kinh tự động nguyên phát có biểu hiện tăng huyết áp kịch phát khi nằm ngửa, với huyết áp tâm thu ≥ 150 mmHg hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg.³⁸ Tuy nhiên, tăng huyết áp khi nằm thường hay bị bỏ sót do huyết áp chủ yếu chỉ được đo ở tư thế ngồi. Hiện tượng tăng huyết áp khi nằm ngửa khiến việc dùng các thuốc hoạt mạch (để chữa HHATT) bị hạn chế, tăng tổn thương cơ quan đích và nguy cơ xuất hiện các biến cố cấp tim mạch, cũng như gây ra tình trạng lợi niệu về đêm khiến HHATT đầu buổi sáng trở nên càng trầm trọng. Do mức độ nặng của tăng huyết áp khi nằm liên quan chặt chẽ với mức độ HHATT, nên đối với nhóm bệnh nhân này, tiêu chuẩn để chẩn đoán HHATT là sự giảm sút huyết áp tâm thu ≥ 30 mmHg.¹ Điều trị tăng huyết áp hiệu quả nhất ở những bệnh nhân rối loạn thần kinh tự động vào buổi sáng là tránh tư thế nằm ngửa, nhất là khi sử dụng các thuốc hoạt mạch hoặc thiết bị ép bụng/chi dưới (để điều trị HHATT) trong khi đa số bệnh nhân chỉ cần dùng thuốc hạ áp vào ban đêm.³⁹ Theo dõi huyết áp 24 giờ giúp hướng dẫn điều trị tăng huyết áp ở tư thế nằm, do huyết áp có thể rơi xuống mức bình thường trong đêm ở khá nhiều bệnh nhân. Các biện pháp bảo tồn không dùng thuốc để điều trị tăng huyết áp khi nằm bao gồm ăn nhẹ trước khi đi ngủ (để gây hạ huyết áp



thoáng qua sau ăn) và nâng cao đầu giường 15-20 cm khi ngủ để hạ huyết áp và giảm tác dụng lợi niệu do tăng huyết áp trong đêm. Với những bệnh nhân có tăng huyết áp dai dẳng, có thể sử dụng các thuốc có tác dụng ngắn lúc đi ngủ như miếng dán nitroglycerin, sildenafil, nifedipine, clonidine và losartan.⁴⁰Tất cả các thuốc này đều cho thấy hiệu quả giảm được huyết áp khi nằm ở bệnh nhân rối loạn thần kinh tự động song không một thuốc nào trong số các thuốc nói trên cải thiện được tình trạng HHATT đầu buổi sáng.

Tóm lại, hạ huyết áp tư thế đứng là bệnh cảnh lâm sàng quan trọng, có tỷ lệ biến chứng/tử vong không nhỏ, đặc biệt đối với người cao tuổi. Để phát hiện sớm tình trạng HHATT, tất cả bệnh nhân có tiền triệu ngất/nặng lên khi thay đổi tư thế; có tiền sử xỉu/ngất hoặc ngã quy cần được đánh giá đầy đủ về huyết áp/nhịp tim theo các tư thế khi thăm khám lâm sàng thường quy. Nếu giảm đáng kể huyết áp khi đứng (> 30mmHg) mà bù trừ tăng nhịp tim không đủ (<15 chu kỳ/phút) thì người bệnh nên được gửi đi làm các xét nghiệm đánh giá chức năng thần kinh tự động. Xử trí HHATT cần tiến hành từng bước trong đó lựa chọn đầu tiên luôn là các biện pháp không dùng thuốc, tiếp theo mới là dùng thuốc, khi đó lựa chọn thuốc nào cụ thể tùy theo tình trạng bệnh nền. Không nên dùng fludrocortisone cho bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp hoặc suy tim. Mục tiêu cơ bản của điều trị là nhằm vào việc cải thiện triệu chứng cũng như khôi phục khả năng sinh hoạt của bệnh nhân hơn là nhằm vào việc nâng huyết áp. Đánh giá đầy đủ và điều trị HHATT hợp lý sẽ làm giảm đáng kể tỷ lệ ngất, ngã quy hay gãy xương.

Tài liệu tham khảo

1. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 2011;21:69-72.
2. Gupta V, Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment. *The American journal of medicine* 2007;120:841-7.
3. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *European heart journal* 2010;31:85-91.
4. Ha AD, Brown CH, York MK, Jankovic J. The prevalence of symptomatic orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Parkinsonism & related disorders* 2011;17:625-8.
5. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes care* 2004;27:2942-7.
6. Franceschini N, Rose KM, Astor BC, Couper D, Vupputuri S. Orthostatic hypotension and incident chronic kidney disease: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension* 2010;56:1054-9.
7. Diedrich A, Biaggioni I. Segmental orthostatic fluid shifts. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 2004;14:146-7.
8. Kamaruzzaman S, Watt H, Carson C, Ebrahim S. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study. *Age and ageing* 2010;39:51-6.
9. Davy KP, Seals DR, Tanaka H. Augmented cardiopulmonary and integrative sympathetic baroreflexes but attenuated peripheral vasoconstriction with age. *Hypertension* 1998;32:298-304.



10. Parikh SM, Diedrich A, Biaggioni I, Robertson D. The nature of the autonomic dysfunction in multiple system atrophy. *Journal of the neurological sciences* 2002;200:1-10.
11. Kaufmann H, Hague K, Perl D. Accumulation of alpha-synuclein in autonomic nerves in pure autonomic failure. *Neurology* 2001;56:980-1.
12. Vernino S, Hopkins S, Wang Z. Autonomic ganglia, acetylcholine receptor antibodies, and autoimmune ganglionopathy. *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 2009;146:3-7.
13. Li H, Kem DC, Reim S, et al. Agonistic autoantibodies as vasodilators in orthostatic hypotension: a new mechanism. *Hypertension* 2012;59:402-8.
14. Fedorowski A, Franceschini N, Brody J, et al. Orthostatic hypotension and novel blood pressure-associated gene variants: Genetics of Postural Hemodynamics (GPH) Consortium. *European heart journal* 2012;33:2331-41.
15. Stemmerger S, Scholz SW, Singleton AB, Wenning GK. Genetic players in multiple system atrophy: unfolding the nature of the beast. *Neurobiology of aging* 2011;32:1924 e5-14.
16. Biaggioni I, Hollister AS, Robertson D. Dopamine in dopamine-beta-hydroxylase deficiency. *The New England journal of medicine* 1987;317:1415-6.
17. Carlson JE. Assessment of orthostatic blood pressure: measurement technique and clinical applications. *Southern medical journal* 1999;92:167-73.
18. Gibbons CH, Freeman R. Delayed orthostatic hypotension: a frequent cause of orthostatic intolerance. *Neurology* 2006;67:28-32.
19. Lahrman H, Cortelli P, Hilz M, Mathias CJ, Struhal W, Tassinari M. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2006;13:930-6.
20. Low PA. Testing the autonomic nervous system. *Seminars in neurology* 2003;23:407-21.
21. Logan IC, Witham MD. Efficacy of treatments for orthostatic hypotension: a systematic review. *Age and ageing* 2012;41:587-94.
22. Podoleanu C, Maggi R, Brignole M, et al. Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in elderly persons: a randomized single-blind controlled study. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48:1425-32.
23. Jordan J. Effect of water drinking on sympathetic nervous activity and blood pressure. *Current hypertension reports* 2005;7:17-20.
24. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 2000;10:35-42.
25. Shibao C, Lipsitz LA, Biaggioni I. ASH position paper: evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *Journal of clinical hypertension* 2013;15:147-53.
26. Shibao C, Raj SR, Gamboa A, et al. Norepinephrine transporter blockade with atomoxetine induces hypertension in patients with impaired autonomic function. *Hypertension* 2007;50:47-53.
27. Shibao C, Okamoto LE, Gamboa A, et al. Comparative efficacy of yohimbine against pyridostigmine for the treatment of orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2010;56:847-51.
28. Jordan J, Shannon JR, Biaggioni I, Norman R, Black BK, Robertson D. Contrasting actions of pressor agents in severe autonomic failure. *The American journal of medicine* 1998;105:116-24.
29. Singer W, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Hilz MJ, Bharucha AE, Low PA. Acetylcholinesterase inhibition: a novel approach in the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2003;74:1294-8.



30. Hoeldtke RD, Horvath GG, Bryner KD, Hobbs GR. Treatment of orthostatic hypotension with midodrine and octreotide. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1998;83:339-43.
31. Okamoto LE, Shibao C, Gamboa A, et al. Synergistic effect of norepinephrine transporter blockade and alpha-2 antagonism on blood pressure in autonomic failure. *Hypertension* 2012;59:650-6.
32. Mathias CJ. Postprandial hypotension. Pathophysiological mechanisms and clinical implications in different disorders. *Hypertension* 1991;18:694-704.
33. Vloet LC, Pel-Little RE, Jansen PA, Jansen RW. High prevalence of postprandial and orthostatic hypotension among geriatric patients admitted to Dutch hospitals. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2005;60:1271-7.
34. Onrot J, Goldberg MR, Biaggioni I, Hollister AS, Kingaid D, Robertson D. Hemodynamic and humoral effects of caffeine in autonomic failure. Therapeutic implications for postprandial hypotension. *The New England journal of medicine* 1985;313:549-54.
35. Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, et al. Acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor, attenuates postprandial hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2007;50:54-61.
36. Lipsitz LA, Gagnon M, Vyas M, et al. Antihypertensive therapy increases cerebral blood flow and carotid distensibility in hypertensive elderly subjects. *Hypertension* 2005;45:216-21.
37. Valbusa F, Labat C, Salvi P, et al. Orthostatic hypotension in very old individuals living in nursing homes: the PARTAGE study. *Journal of hypertension* 2012;30:53-60.
38. Biaggioni I, Robertson RM. Hypertension in orthostatic hypotension and autonomic dysfunction. *Cardiology clinics* 2002;20:291-301, vii.
39. Arnold AC, Biaggioni I. Management approaches to hypertension in autonomic failure. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2012;21:481-5.
40. Arnold AC, Okamoto LE, Gamboa A, et al. Angiotensin II, independent of plasma renin activity, contributes to the hypertension of autonomic failure. *Hypertension* 2013;61:701-6.