

1. BỆNH BASEDOW

I. Định nghĩa, danh pháp

Định nghĩa: Bệnh Basedow là một bệnh cường giáp do tình trạng hoạt động quá mức của tuyến giáp dẫn đến sản xuất hormon tuyến giáp nhiều hơn bình thường, gia tăng nồng độ hormon trong máu, gây nên các tổn hại về mô và chuyển hóa.

Basedow là nguyên nhân cường giáp hay gặp nhất.

Là một bệnh tự miễn, có tính chất gia đình, bệnh thường gặp ở phụ nữ tuổi từ 20 - 50

Bệnh được gọi dưới một số danh pháp khác nhau (bệnh Grave, bệnh Basedow. Việt Nam bệnh thường được sử dụng dưới hai danh pháp: bệnh Basedow hoặc bướu giáp lan tỏa nhiễm độc. Tuy tên gọi khác nhau song không có sự khác nhau về bản chất và biểu hiện của bệnh.

II. Yếu tố nguy cơ và cơ chế bệnh sinh

1. Yếu tố nguy cơ

Bệnh Basedow không có nguyên nhân, song tồn tại một số yếu tố nguy cơ cho sự xuất hiện bệnh, bao gồm:

Yếu tố gen, di truyền: các thành viên trong gia đình người bệnh có thể mắc một số bệnh tự miễn như viêm tuyến giáp Hashimoto, ĐTD týp 1, bệnh thiếu máu ác tính. Bệnh di truyền theo dòng gái.

- Nhiễm trùng không đặc hiệu.
- Chấn thương tâm lý(stress).
- Giới nữ sau tuổi dậy thì. Tỷ lệ mắc bệnh nữ/nam dao động 7-10/1.
- Thaisản.
- Sử dụng iod hoặc thuốc có chứa iod như amiodaron.
- Nhiễm phóng xạ.

1.2. Cơ chế bệnh sinh

Bệnh Basedow là bệnh có cơ chế tự miễn, biểu hiện bằng rối loạn miễn

dịch tế bào và miễn dịch dịch thể.

Rối loạn miễn dịch tế bào đặc trưng bởi giảm số lượng và chức năng tế bào lympho T ức chế (Ts-T suppresser), tăng tế bào lympho T hỗ trợ (Th-T helper). Các kháng nguyên lớp I của hệ HLA tham gia vào hiện tượng cảm ứng của Ts độc tế bào là CD8, đồng thời sự diến đạt lạc chỗ kháng nguyên HLA-DR trên bề mặt tế bào tuyến giáp là điều kiện tiên quyết để khởi động các rối loạn miễn dịch. Các tế bào Th với sự có mặt của monocyte và kháng nguyên đặc hiệu, một mặt sản xuất ra γ interferon (IFN γ), mặt khác kích thích tế bào lympho B đặc hiệu sản xuất ra kháng thể kích thích tuyến giáp mà quan trọng nhất là kháng thể kháng thụ thể TSH (TRAb). Đây là kháng thể kích thích tế bào tuyến giáp tăng tổng hợp và giải phóng hormon vào máu gây cường chức năng ở người bệnh Basedow.

2.Chẩn đoán

2.1. Lâm sàng

Biểu hiện bằng sự thay đổi chức năng của nhiều cơ quan do hiện tượng dư thừa hormon tuyến giáp. Trong số các cơ quan bị ảnh hưởng, rõ nét nhất gồm hệ thần kinh, tim mạch, tuyến giáp, mắt, da và cơ, một số tuyến nội tiết và rối loạn chuyển hóa, điều hòa thân nhiệt.

2.1.1. Rối loạn chuyển hóa và điều hòa thân nhiệt

Người bệnh thường có biểu hiện uống nhiều, khát, ăn nhiều, mau đói, gầy sút cân. Luôn có cảm giác nóng bức, ra nhiều mồ hôi, có thể sốt nhẹ 37^o5 – 38^oC. Lòng bàn tay ẩm, ẩm ướt, mọng nước – bàn tay Basedow.

Khoảng 50% trường hợp tiêu chảy không kèm đau quặn với số lượng 5-10 lần/ngày do tăng nhu động ruột và giảm tiết các tuyến của ống tiêu hóa.

Tăng nồng độ hormon tuyến giáp dẫn đến loạn dưỡng protid, lipid của gan. Bệnh nặng có thể tăng các enzym gan, giảm protein, rối loạn tổng hợp và phân hủy cholesterol. Những rối loạn trên cuối cùng có thể dẫn đến loạn dưỡng hoặc xơ gan. Chức năng tuyến tụy cũng có thể rối loạn gây tăng glucose máu.

2.2.2. Biểu hiện tim mạch

Tăng nồng độ hormon tuyến giáp tác động lên hệ tim mạch thông qua ba

cơ chế chủ yếu: tác động trực tiếp lên tế bào cơ tim gây tăng co bóp của tế bào, tương tác với hệ thần kinh giao cảm gây cường chức năng, và tác động lên tuần hoàn ngoại vi gây tăng tiêu thụ oxy ở ngoại biên. Biểu hiện tim mạch ở người bệnh Basedow đặc trưng bởi bốn hội chứng sau:

Hội chứng tim tăng động:

+ Các biểu hiện như hồi hộp đánh trống ngực, nhịp tim nhanh thường xuyên gặp ở hầu hết người bệnh. Tần số tim dao động trong khoảng 100-140 chu kì/phút, đôi khi có cơn nhịp nhanh kiểu Bouveret, nhịp nhanh kịch phát trên thất.

+ Mạch quay nảy mạnh, căng. Tăng huyết áp tâm thu còn huyết áp tâm trương bình thường hoặc giảm.

+ Nghe tim có thể thấy T1 đánh ở mỏm, tiếng thổi tâm thu ở gian sườn III-IV cạnh ức trái.

+ Điện tim thường có tăng biên độ các sóng P, R, T. Khoảng PQ ngắn lại, tăng chỉ số Sokolow – Lyon thất trái mà không có dày thất trái. Siêu âm tim thấy tăng cung lượng tim, tăng phân xuất tổng máu và chỉ số cơ thất trái.

- Hội chứng suy tim:

Rối loạn huyết động nặng và kéo dài dẫn đến suy tim, giai đoạn đầu thường là suy tim tăng cung lượng. Cung lượng tim có thể tăng đạt mức 8-14 lít/phút. Phân xuất tổng máu có thể đạt 65-75%. Suy tim thường xuất hiện ở người bệnh cao tuổi, có bệnh tim mạch trước đó, nhiễm độc hormon mức độ nặng. Tim to chủ yếu thất trái do phì đại cơ tim. Do tăng cung lượng tim nên các triệu chứng suy tim trên lâm sàng thường nghèo nàn, không điển hình.

- Rung nhĩ: là biến chứng hay gặp do nhiễm độc giáp, có một số đặc điểm sau:

+ Lúc đầu chỉ là cơn kịch phát ngắn, sau đó xuất hiện thường xuyên.

+ Trên điện tim thấy đáp ứng thất nhanh, biên độ các sóng P, R cao có thể kèm theo cuồng động nhĩ.

+ Thường xuất hiện ở người cao tuổi, bệnh nặng. Rung nhĩ có thể tự hết khi điều trị người bệnh về bình giáp.

+ Rung nhĩ ở người bệnh Basedow vẫn có thể hình thành huyết khối nhĩ trái gây tắc mạch não.

- Hội chứng suy vành:

Tăng cung lượng tim kéo dài dẫn đến phì đại cơ tim, làm cho công của cơ tim tăng dẫn đến tăng nhu cầu oxy đối với cơ tim gây cơn đau thắt ngực. Cơn đau thắt ngực có thể xuất hiện cả khi gắng sức và khi nghỉ. Nhồi máu cơ tim rất hiếm gặp. Tổn thương chủ yếu là do co thắt động mạch vành. Nếu có cơn đau thắt ngực thì khi chụp động mạch vành thường không thấy hẹp có ý nghĩa. Cơn đau thắt ngực sẽ giảm hoặc hết khi người bệnh về bình giáp.

2.1.3. Biểu hiện thần kinh - tinh thần – cơ

- Triệu chứng thần kinh – tinh thần:

+ Thường biểu hiện bằng tình trạng bồn chồn, tính tình thay đổi, dễ cáu gắt, xúc động, giận dữ.

+ Có thể đau đầu, chóng mặt, sợ ánh sáng, rối loạn giấc ngủ, mệt mỏi, giảm khả năng lao động.

+ Rối loạn vận mạch như đỏ mặt từng lúc, toát mồ hôi.

+ Run tay tần số cao, biên độ nhỏ, thường ở đầu ngón, có thể run lưỡi, môi, đầu, chân.

+ Rối loạn tâm thần có thể xảy ra nhưng rất hiếm, có thể có cơn kích động hoặc lú lẫn, hoang tưởng.

- Tổn thương cơ biểu hiện ở các mức độ khác nhau như mỏi cơ, yếu cơ, nhược cơ hoặc liệt cơ chu kì. Tổn thương cơ hay gặp ở người bệnh nam, tiến triển từ từ, nặng dần. Khi kết hợp với bệnh nhược cơ thì yếu cơ xuất hiện ở các cơ vận động nhãn cầu, cơ nhai, nuốt, nói. Nếu bệnh nặng có thể liệt cơ hô hấp. Liệt cơ chu kì có thể xuất hiện từ vài giờ đến vài ngày, có thể kèm theo giảm nồng độ kali huyết.

2.1.4. Bướu tuyến giáp

Tuyến giáp to ở các mức độ khác nhau, có đặc điểm bướu lan tỏa (đôi khi hỗn hợp), mật độ mềm, thùy phải thường lớn hơn thùy trái, không có biểu hiện của viêm tuyến giáp trên lâm sàng.

Tuyến giáp to giống như bướu mạch vì có thể sờ thấy rung miu, nghe thấy tiếng thổi tâm thu hoặc liên tục tại các cực của tuyến, nhất là cực trên.

Nếu eo tuyến giáp cũng to sẽ tạo ra bướu hình nhẫn chèn ép khí quản gây khó thở. Cá biệt ở một số người bệnh, tuyến giáp có thể lạc chỗ nằm ở sau xương ức hoặc góc lườn, phát hiện được dựa vào xạ hình tuyến giáp.

2.1.5. Bệnh mắt do Basedow

Khoảng 50% người bệnh Basedow có biểu hiện bệnh mắt trên lâm sàng. Bệnh mắt là biểu hiện điển hình, đặc trưng của cơ chế tự miễn ở người bệnh Basedow.

- Cơ chế bệnh sinh bệnh mắt do Basedow có thể tóm tắt như sau: Các tự kháng thể, nhất là TRAb sau khi hình thành sẽ kết hợp với thyroglobulin hoặc tế bào lympho Th tạo thành phức hợp kháng nguyên – kháng thể lưu hành trong máu tới hốc mắt. Tại đó, phức hợp này kết hợp với các cơ hốc mắt và tổ chức sau nhãn cầu gây ra hiện tượng viêm. Hậu quả của quá trình viêm là hiện tượng phù nề, giữ nước, ứ đọng các mucopolysaccharid và các acid có tính hút nước mạnh như acid hyaluronic, acid chondroitinsulfuric gây cản trở lưu thông dòng máu tĩnh mạch, tăng sinh tổ chức liên kết, thâm nhiễm các tế bào lympho và tương bào (plasmocyt). Cơ chế chủ yếu của lồi mắt là tăng sinh thâm nhiễm, phù tổ chức sau nhãn cầu, viêm và thâm nhiễm các cơ vận nhãn dẫn đến tăng áp lực sau nhãn cầu, đẩy nhãn cầu ra phía trước gây lồi mắt, xơ hóa các cấu trúc ngoài nhãn cầu (giảm lực giữ nhãn cầu ở vị trí sinh lý) do vậy lồi mắt sẽ khó hồi phục.

- Đặc điểm lồi mắt ở người bệnh Basedow:

Lồi mắt có thể xuất hiện cả hai bên, cân xứng hoặc không. 10-20% trường hợp lồi mắt một bên. Lồi mắt có thể xuất hiện không song hành với bệnh chính; khoảng 20% số người bệnh lồi mắt xuất hiện trước khi biểu hiện cường giáp trên lâm sàng, 40% xuất hiện đồng thời với bệnh chính và 40% xuất hiện sau các triệu chứng chủ yếu của bệnh thậm chí khi đã bình giáp hoặc suy giáp sau điều trị. Về tiên tri, lồi mắt có thể giảm hoặc hết khi người bệnh bình giáp song nhiều trường hợp sẽ duy trì lâu dài.

- Triệu chứng bệnh mắt do Basedow:

+ Triệu chứng cơ năng thường là cảm giác chói mắt, cộm như có bụi bay vào mắt hoặc đau nhức hốc mắt, chảy nước mắt.

+ Lồi mắt có thể kèm theo phù nề mi mắt, kết mạc, giác mạc, sung huyết giác mạc, đau khi liếc mắt hoặc xuất hiện nhìn đôi (song thị).

+ Nếu lồi mắt mức độ nặng có thể tổn thương giác mạc, dây thần kinh thị giác gây mất thị lực (mù).

+ Viêm thâm nhiễm các cơ vận nhãn làm xuất hiện một số dấu hiệu rối loạn trương lực thần kinh của các cơ này dẫn đến rối loạn hội tụ nhãn cầu hai bên, hở khe mi, mất đồng vận giữa nhãn cầu với mi mắt và cơ trán, mi mắt nhắm không khít.

+ Chụp cắt lớp điện toán hốc mắt có thể thấy biểu hiện viêm dày, phì đại thâm nhiễm các cơ giữ nhãn cầu.



Lồi mắt do Basedow [5]

2.1.6. Biến đổi chức năng một số tuyến nội tiết

- Rối loạn chức năng tuyến nội tiết sinh dục ở nữ gây rối loạn chu kỳ kinh nguyệt. Bệnh nặng có thể teo tử cung, buồng trứng hoặc tuyến sữa. Có thể sảy thai hoặc vô sinh. Nếu bệnh xuất hiện ở tuổi dậy thì thì người bệnh thường chậm xuất hiện kinh nguyệt và các biểu hiện sinh dục thứ phát. Ở người bệnh nam xuất hiện giảm ham muốn tình dục, vú to hoặc chảy sữa.

- Rối loạn chức năng tuyến thượng thận. Nếu bệnh nặng, kéo dài có thể gây giảm chức năng tuyến thượng thận với biểu hiện giảm tổng hợp, giải phóng hormon corticoid dẫn đến cảm giác mệt mỏi, vô lực, xạm da, hạ huyết áp.

- Cường sản tuyến ức và hệ thống lympho (hạch, lách) hay gặp ở người bệnh tuổi thiếu niên, dậy thì hoặc bệnh mức độ nặng.

2.1.7. Một số biểu hiện khác hiếm gặp

- Phù niêm trước xương chày gặp ở 5-10% trường hợp do thâm nhiễm da. Trên lâm sàng rất hiếm gặp biểu hiện này.

- Bệnh to đầu chi do tuyến giáp – thyroid acropachy, biểu hiện bằng phì đại đầu ngón chân, tay, đôi khi có ngón tay dùi trống, thường gặp ở người bệnh có phù niêm trước xương chày hoặc lồi mắt.

- Vết bạch biến ở da, viêm quanh khớp vai.

2.2. Cận lâm sàng

2.2.1. Định lượng hormon

Tăng nồng độ T3, T4, FT3, FT4; giảm nồng độ TSH.

2.2.2. Độ tập trung iod phóng xạ tại tuyến giáp có một số đặc điểm:

- Chỉ số hấp thu tại các thời điểm tăng so với người bình thường.
- Tốc độ tăng nhanh, sớm ở các giờ đầu (2-6 giờ).
- Chỉ số hấp thu cao nhất ở các thời điểm 6-8 giờ sau đó giảm nhanh tạo ra góc thoát (góc chạy) trên đồ thị.

2.2.3. Định lượng nồng độ các tự kháng thể

- Quan trọng nhất là TRAb: bình thường âm tính hoặc nồng độ rất thấp không đáng kể. Ở người bệnh Basedow, TRAb dương tính gặp ở 80-90% trường hợp.

- Các tự kháng thể kháng thyroglobulin - TGAb, kháng thể kháng peroxidase – TPOAb biến đổi không đặc hiệu, không có giá trị chẩn đoán bệnh Basedow.

2.2.4. Một số xét nghiệm biến đổi không đặc hiệu

Bao gồm: giảm cholesterol, tăng glucose hoặc calci huyết, giảm bạch cầu hạt.

2.2.5. Siêu âm tuyến giáp

Giúp xác định thể tích và thể loại của tuyến giáp (lan tỏa, nhân hay hỗn hợp).

2.2.6. Chụp cắt lớp vi tính điện toán hoặc cộng hưởng từ hóc mắt

Sẽ xác định được biểu hiện phì đại của các cơ vận nhãn khi có lồi mắt.

2.3. Chẩn đoán xác định

Tuy bệnh Basedow có nhiều triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, song chẩn đoán xác định dựa vào một số triệu chứng chủ yếu:

- Bướu tuyến giáp to lan tỏa (hoặc hỗn hợp).
- Nhịp tim nhanh thường xuyên.
- Lồi mắt.
- Mệt mỏi, nóng bức, ra nhiều mồ hôi, ăn nhiều, uống nhiều, sút cân.
- Thay đổi tính tình, dễ cáu gắt, rối loạn giấc ngủ, yếu hoặc liệt cơ chu kì, run tay đảungón.
- Tăng nồng độ hormon tuyến giáp, giảm TSH.
- Tăng độ tập trung I¹³¹ tại tuyến giáp.
- TRAb dương tính hoặc tăng nồng độ.

2.4. Các thể lâm sàng bệnh Basedow

2.4.1. Thể thông thường, điển hình . Như đã mô tả.

2.4.2. Thể bệnh ở trẻ em và tuổi trưởng thành

Thường có tuyến giáp to hơn, trẻ phát triển nhanh về chiều cao và xương nhanh cốt hóa, biểu hiện sinh dục thứ phát chậm phát triển, trí nhớ giảm, kết quả học tập kém, run tay biên độ lớn.

2.4.3. Bệnh Basedow ở người cao tuổi

Bệnh Basedow ở lứa tuổi này thường có biểu hiện rầm rộ về tim mạch song tuyến giáp to vừa phải, run tay biên độ lớn, ít có triệu chứng về mắt.

2.4.4. Bệnh Basedow ở phụ nữ có thai

Người bệnh Basedow khi mang thai dễ bị xảy thai, đẻ non hoặc thai chết ngay sau sinh. Thời gian đầu của thai kỳ, các triệu chứng của bệnh nặng lên, sau đó giảm đi và ổn định đến khi sinh con. Sau khi sinh con và trong thời gian cho con bú, bệnh có thể lại nặng lên.

2.4.5. Thể bệnh theo triệu chứng lâm sàng

- Thể tim: Biểu hiện tim mạch rầm rộ, nổi trội.

- Thể tăng trọng lượng: Thường gặp ở người bệnh nữ, tuổi trẻ, hay kèm theo mắt kính, gặp ở 5% các trường hợp bệnh Basedow nói chung.

- Thể suy mòn hay còn gọi là thể vô cảm: Thường gặp ở người già, triệu chứng lâm sàng nổi trội là gầy sút nhiều.

- Thể tiêu hóa: Tiêu chảy nhiều, gầy sút nhanh.

- Thể giả liệt chu kỳ thường kèm theo có hạ kalimáu.

- Thể có rối loạn tâm thần biểu hiện bằng cơn kích động hoặc tình trạng lú lẫn hay hoang tưởng.

- Thể theo triệu chứng sinh hóa:

Cường giáp do tăng nồng độ T3, còn T4 vẫn bình thường, gặp ở 5-10% trường hợp.

+ Cường giáp do tăng nồng độ T4, còn T3 bình thường. Thể này rất ít gặp.

2.5. Chẩn đoán phân biệt

- Bướu nhân độc (bệnh Plummer) có biểu hiện tuyến giáp to thể nhân, trên xạ hình thể hiện là vùng nóng, không có lõi mắt, triệu chứng tim mạch rõ, TRAb(-).

- Viêm tuyến giáp bán cấp có cường giáp. Tuyến giáp viêm có đau, to không đối xứng giữa hai thùy, mật độ chắc, có biểu hiện của viêm.

- Viêm tuyến giáp Hashimoto: khi bệnh Basedow biểu hiện kín đáo hoặc giai đoạn không có nhiễm độc hormon giáp, đôi khi cần chẩn đoán phân biệt với viêm tuyến giáp Hashimoto có tuyến giáp to, mật độ chắc như gỗ, TRAb (-) còn TGAb, TPOAb lại tăng cao.

3. Điều trị

3.1. Mục tiêu và nguyên tắc điều trị

- Mục tiêu trước mắt là đưa người bệnh về tình trạng bình giáp.
- Duy trì tình trạng bình giáp trong một khoảng thời gian để đạt được khỏi bệnh bằng các biện pháp.
- Dự phòng và điều trị biến chứng nếu có.
- Lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp với từng người bệnh.

- Có ba phương pháp điều trị cơ bản, bao gồm: Nội khoa, phẫu thuật tuyến giáp hoặc điều trị bằng phóng xạ.

3.2. Điều trị nội khoa

3.2.1. Chống lại tổng hợp hormon tuyến giáp

a. Thuốc kháng giáp tổng hợp: là dẫn chất của thionamid gồm hai phân nhóm:

*Phân nhóm thiouracil (benzylthiouracil - BTU 25 mg; methylthiouracil - MTU 50mg, 100mg; propylthiouracil - PTU 50mg, 100mg).

*Phân nhóm imidazol: methimazol, carbimazol (neo-mercazol), tất cả đều có hàm lượng 5mg.

Cơ chế tác dụng của thuốc:

*Tại tuyến giáp:

(1) Ngăn cản sự hữu cơ hóa iod bằng cách ức chế gắn iod với thyroglobulin

(2) Ngăn cản sự hình thành và kết hợp của moniodotyrosin và diiodotyrosin để tạo ra hormon tuyến giáp thể hoạt động (T3, T4);

(3) Biến đổi cấu trúc và kìm hãm tổng hợp thyroglobulin

*Ngoài tuyến giáp:

(1) ức chế miễn dịch (có thể cả trong và ngoài tuyến giáp) thể hiện bằng giảm trình diện kháng nguyên, giảm prostaglandin và cytokin được tế bào tuyến giáp giải phóng ra, ức chế hình thành gốc tự do trong tế bào lympho T và B;

(2) ngăn cản sự chuyển ngược từ T4 về T3 ở ngoại vi.

Tác dụng kháng giáp của phân nhóm imidazol mạnh hơn phân nhóm thiouracil khoảng 7 - 15 lần (trung bình 10 lần), đồng thời tác dụng cũng kéo dài hơn (thời gian bán thải của imidazol 6 giờ, thiouracil 1,5 giờ); cho nên khi dùng liều trung bình có thể chỉ sử dụng 1 lần trong ngày. Ngược lại, phân nhóm thiouracil ít gây dị ứng hơn. Do thuốc gắn với protein mạnh hơn nên ít ngấm qua nhau thai và sữa. Vì vậy có thể dùng cho người bệnh mang thai hoặc cho con bú.

+ Liều dùng thuốc kháng giáp trong điều trị Basedow (ETA 2018)

*Liều khởi đầu:

- Methimazol: 10 - 30 mg/ngày

- Carbimazole 15 – 45 mg/ngày

-PTU: 300 mg/ngày;100mg/8h

*Giai đoạn điều trị duy trì:

- Methimazole 2,5 - 10mg/ngày

- PTU 50 – 100 mg/ngày

Liều tấn công và duy trì cao hay thấp tùy thuộc vào mức độ nặng, nhẹ của bệnh và đáp ứng của từng người bệnh, tùy thuộc vào độ lớn của tuyến giáp, nồng độ hormon tuyến giáp và TRAb.

Hướng dẫn khởi trị MMI:

- 10 mg nếu FT4 gấp 1 – 1,5 lần giới hạn trên

- 10 – 20 mg nếu FT4 gấp 1,5 – 2 lần giới hạn trên

- 30 – 40 mg nếu FT4 gấp 2 – 3 lần giới hạn trên

+ Khi nào ngừng điều trị các thuốc kháng giáp tổng hợp:

- Thuốc được duy trì trong 12 đến 18 tháng sau đó ngừng nếu nồng độ TSH và TRAb ở trong giới hạn bình thường. Kết quả điều trị: 60-70% khỏi bệnh. Có khoảng 30-40% bị tái phát sau khi ngừng điều trị vài tháng.

- Bệnh nhân có nồng độ TRAb cao kéo dài vào 12 đến 18 tháng có thể tiếp tục sử dụng MMI, sau đó XN lại TRAb sau 12 tháng nữa hoặc sử dụng đồng vị phóng xạ hoặc phẫu thuật.

+ Theo dõi tiếp sau khi ngừng điều trị thuốc kháng giáp

Tái phát thường xảy ra nhất trong vòng 6 – 12 tháng đầu sau khi ngừng thuốc kháng giáp. BN cường giáp nặng, bướu giáp lớn hoặc TRAb cao kéo dài thường có tái phát cao.

BN nên theo dõi chặt chẽ nguy cơ tái phát trong suốt năm đầu tiên sau khi ngừng điều trị và mỗi năm sau đó.

+ Tiêu chuẩn đánh giá điều trị khỏi bệnh

- Ngừng thuốc kháng giáp tổng hợp: khi điều trị đủ thời gian duy trì, lâm sàng bình giáp và TSH,FT4 bình thường, TRAb bình thường.

- Lâm sàng bình giáp và TSH,FT4 bình thường trên 1 năm theo dõi sau khi ngừng thuốc kháng giáp.

*Dị ứng: vào ngày thứ 7 - 10 sau khi bắt đầu điều trị, có thể có sốt nhẹ, mẩn đỏ ngoài da, đau khớp, chỉ cần giảm liều hoặc cho các thuốc kháng histamin, không cần ngừng điều trị trừ khi có dị ứng rất nặng.

*Giảm bạch cầu: khoảng 0,5% có thể bị mất bạch cầu hạt, xảy ra trong 3 tháng đầu điều trị. Trước khi điều trị cần thử công thức bạch cầu vì trong cường giáp chưa điều trị có thể có giảm bạch cầu là một dấu hiệu của bệnh.

Khi bạch cầu < 4000G/l hoặc bạch cầu đa nhân trung tính < 45% thì cần ngừng thuốc kháng giáp tổng hợp.

*Rối loạn tiêu hoá: ít gặp và thường chỉ thoáng qua. Hội chứng hoàng đả thường do tắc mật trong gan hoặc viêm gan (thực tế rất hiếm gặp, có thể xảy ra ở những người bệnh thể trạng yếu). Nếu có hội chứng hoàng đả nên thay bằng liệu pháp iod, dung dịch lugol tạm thời hoặc vĩnh viễn.

+Chống chỉ định dùng các thuốc kháng giáp tổng hợp:

*Bướu tuyến giáp lạc chỗ, đặc biệt với bướu sau lồng ngực.

*Nhiễm độc ở phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

*Suy gan, suy thận nặng.

*Bệnh lý dạ dày – tá tràng.

b.Iod và các chế phẩm chứa iod:

+ Iod vô cơ là thuốc kháng giáp xưa nhất mà người ta biết, được dùng lần đầu tiên bởi Plummer (Mayo Clinic) năm 1923 có kết quả trong bệnh Basedow. Nhu cầu iod sinh lý bình thường của mỗi người là 150 - 200g/ngày. Nếu đưa vào cơ thể một lượng lớn iod 200mg/ngày và kéo dài, sẽ gây ra hiện tượng iod-Basedow.

+ Nếu dùng iod với liều trong khoảng 5 - 100mg/ngày sẽ có nhiều tác dụng có thể dùng để điều trị bệnh Basedow. Với liều như trên iod sẽ:

*Ức chế gắn iod với thyroglobulin dẫn đến giảm sự kết hợp mono - và diiodotyrosin và hậu quả là giảm tổng hợp T3, T4 dẫn đến hiệu ứng Wolff-Chaikoff.

* Giảm sự phóng thích hormon tuyến giáp vào máu.

* Làm giảm sự tưới máu ở tuyến giáp đưa mô giáp về trạng thái nghỉ ngơi.

* Ức chế chuyển T4 thành T3 ở ngoại vi.

+ Liều lượng:

*Liều bắt đầu 5 mg/ngày, liều tối ưu 50 - 100mg/ngày.

*Liều điều trị thông thường:

Dung dịch iod 1% 20 - 60 giọt (25 - 75,9mg), (1ml dung dịch lugol 1% tương ứng 20 giọt có chứa 25,3 mg iod).

- Cách dùng: chia làm 2-3 lần, pha với sữa, nước, uống vào các bữa ăn chính.

Iod có tác dụng sớm nhưng ngắn, sau vài ngày thuốc bắt đầu có tác dụng và mạnh nhất từ ngày thứ 5 - 15. Sau đó tác dụng giảm dần, muốn có tác dụng trở lại cần có thời gian nghỉ 1 - 2 tuần.

- Chỉ định dùng iod:

* Basedow mức độ nhẹ.

* Phối hợp để điều trị cơn cường giáp cấp: chống lại sự phóng thích hormon giáp vào máu.

* Chuẩn bị cho phẫu thuật tuyến giáp: 2 tuần trước và 1 tuần sau phẫu thuật, tác dụng giảm tưới máu và bớt chảy máu lúc mổ, làm mô giáp chắc lại.

* Người bệnh có bệnh lý ở gan (viêm gan).

* Có bệnh tim kèm theo, cần hạ nhanh nồng độ hormone giáp.

Ngoài dạng dung dịch, iod còn được sản xuất dạng viên: bilivist viên nang 500mg, iopanoic acid (telepaque) viên nén 500 mg.

3.2.2. Ức chế giao cảm

- Có tác dụng ức chế hoạt động của thần kinh giao cảm, ức chế quá trình chuyển ngược từ T4 về T3 ở ngoại vi. Thuốc có tác dụng sớm sau vài ngày sử dụng, giảm nhanh một số triệu chứng như hồi hộp, đánh trống ngực, run tay, bồn chồn, ra nhiều mồ hôi... Với liều trung bình, thuốc làm giảm nhịp tim song không gây hạ huyết áp.

- Thuốc có tác dụng ở ngoại vi nên không giảm được cường giáp, vì vậy

phải luôn kết hợp với thuốc kháng giáp tổng hợp. Trong các thuốc chẹn giao cảm, propranolol được khuyến cáo dùng rộng rãi nhất (Perlemuter - Hazard), liều 20-80 mg mỗi 6-8 giờ do tác dụng của thuốc nhanh nhưng ngắn, có thể dùng 4 - 6 lần/ngày.

- Chống chỉ định: hen phế quản và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

- Thuốc được dùng trong giai đoạn điều trị tấn công. Có thể dùng thay thế bằng metoprolol 1 lần/ngày do thuốc có tác dụng kéo dài. Nếu có chống chỉ định với chẹn giao cảm, có thể thay thế bằng thuốc chẹn kênh calci như diltiazem liều 180 - 360mg/ngày chia 4 – 6lần.

3.2.3. Kết hợp thuốc kháng giáp tổng hợp với thyroxin.

- Tác dụng của thyroxin khi phối hợp với thuốc kháng giáp tổng hợp là:

- + Duy trì nồng độ TSH ở mức thấp (khoảng 0,05 - 0,1 UI/ml) sẽ giảm được nguy cơ bùng nổ tự kháng nguyên cùng với tác dụng giảm hoạt tính của TRAb.

- + Dự phòng suy giáp do thuốc kháng giáp tổng hợp.

- + Liều lượng thyroxin trung bình 1,8 µg/kg/ngày, thường chỉ định trong giai đoạn điều trị duy trì sau khi đã bình giáp. Để dự phòng TRAb tái tăng trở lại có thể duy trì thyroxin đơn độc 2 - 3 năm sau khi đã ngừng thuốc kháng giáp tổng hợp. Khi dùng thyroxin phối hợp, nồng độ TRAb giảm được ở 60 - 70% người bệnh. Methimazol thường được chỉ định kết hợp với thyroxin hơn là PTU.

3.2.4. Corticoid

- Tuy bệnh Basedow có cơ chế tự miễn dịch, song trong điều trị, bản thân thuốc kháng giáp tổng hợp cũng đã có tác dụng ức chế miễn dịch, do vậy corticoid và các thuốc điều biến miễn dịch khác không có chỉ định dung trong phác đồ điều trị thường quy.

- Corticoid chỉ định dùng ở người bệnh Basedow khi:

- + Có chỉ định áp dụng bổ sung các biện pháp điều trị lồi mắt, khi đó dùng liều cao đường uống hoặc tiêm truyền, thậm chí dùng liều xung (pulse - therapy).

- + Dùng phối hợp khi xuất hiện cơn bão giáp.

- + Khi người bệnh có dị ứng với thuốc kháng giáp tổng hợp.
- + Điều trị phù niêm trước xương chày.

3.2.5. Các thuốc khác

- Thuốc an thần, trấn tĩnh: Thường dùng seduxen dạng uống khi có chỉ định trong giai đoạn tấn công.
- Điều trị thuốc hỗ trợ và bảo vệ tế bào gan suốt thời gian dùng thuốc kháng giáp.
- Bổ sung các vitamin và khoáng chất.

3.2.6. Điều trị lồi mắt

Lồi mắt là một biểu hiện của bệnh Basedow, có thể dẫn đến một số biến chứng như nhìn đôi (song thị), giảm hoặc mất thị lực. Lồi mắt có thể xuất hiện và tiến triển không song hành với bệnh chính. Do đó, trong một số trường hợp cần bổ sung biện pháp điều trị lồi mắt.

- Chỉ định điều trị lồi mắt:
 - + Độ lồi mắt trên 21mm.
 - + Lồi mắt không thuyên giảm mà tiếp tục tiến triển khi đã bình giáp.
 - + Viêm mức độ nặng hoặc loét giác mạc.
 - + Người bệnh nhìn đôi hoặc giảm thị lực < 8/10.
 - + Lý do thẩm mỹ.
- Phương pháp điều trị lồi mắt:

Điều trị lồi mắt phải kết hợp với điều trị bệnh chính để đạt được bình giáp.

+ Biện pháp bảo vệ tại chỗ: Đeo kính râm tránh gió, bụi. Nhỏ thuốc chống khô mắt và viêm kết mạc. Nằm đầu cao để giảm phù mắt.

+ Ức chế miễn dịch: Sử dụng corticoid liều cao 40 - 60 mg/ngày dùng đường uống, trong 2 - 3 tuần sau đó giảm dần liều, cứ 10 ngày giảm 10mg. Đợt điều trị kéo dài 2 tháng có khi tới 4 - 6 tháng.

Corticosteroid tiêm tĩnh mạch: Đối với bệnh nhân lồi mắt vừa đến nặng thường tiêm 12 tuần (methylprednisolone 500 mg mỗi tuần một lần trong 6 tuần, sau đó 250 mg mỗi tuần một lần trong 6 tuần) với liều tích lũy 4,5 gam. Bệnh

nhân mắc bệnh thần kinh cơ loạn thị lực đe dọa thị lực cần tiêm liều cao ngay lập tức, thường là 1gam methylprednisolone trong ba ngày liên tiếp. Nếu không có cải thiện sau 1 [đến 2](#) tuần , thì có thể cân nhắc phẫu thuật.

Lợi tiêu: giảm phù tổ chức quanh và sau nhãn cầu. Có thể dùng furosemid 40mg/ngày, mỗi tuần dùng 2 - 3ngày.

Kết hợp kháng giáp tổng hợp với thyroxin: có tác dụng giảm nồng độ và hoạt tính củaTRAb.

Khoảng 80 - 90% biểu hiện bệnh lý mắt được cải thiện khi phối hợp kháng giáp tổng hợp với thyroxin. Liều thyroxin trung bình 1,6 - 1,8 mcg/kg/ngày.

Chiếu xạ hốc mắt: Tác dụng chiếu xạ hốc mắt có thể gây ion hóa, hình thành gốc tự do, tác động lên các tế bào trung gian như macrophages, lymphocyt hoặc làm thay đổi sự hình thành các chất trung gian.

Chiếu xạ hốc mắt còn có tác dụng giảm phù nề ở các tổ chức lỏng lẻo của mắt.Nếu kết hợp với corticoid sẽ cho kết quả cao hơn.

+ Điều trị phẫu thuật lồi mắt được áp dụng khi các biện pháp điều trị bảo tồn không hiệu quả. Phẫu thuật giảm áp lực hốc mắt bằng phương pháp tạo lỗ khuyết ở sàn dưới hốc mắt, lấy chỗ cho nhãn cầu hạ xuống. Phẫu thuật còn nhằm để sửa chữa các cơ giữ nhãn cầu bị phì đại, điều trị lác.

3.2.7.Điều trị Basedow ở trẻ em và vị thành niên

- Điều trị Nội khoa là ưu tiên. Liều tấn công PTU 5 – 7 mg/kg, Methimazole 0,5 – 0,7 mg/kg, phối hợp thuốc chẹn beta giao cảm.

- Iod ¹³¹: Chống chỉ định.

- Phẫu thuật: tỷ lệ tai biến cao, chỉ dùng khi thất bại với điều trị Nội khoa hoặc bấu quả to.

3.2.8. Điều trị Basedow ở phụ nữ có thai và cho con bú

a.Phụ nữ có thai:

*Mục tiêu điều trị: Đưa nồng độ FT4 về giới hạn trên của bình thường hoặc gấp 1,5 lần bình thường ở quý 2 và 3.

*Điều trị nội khoa: sử dụng thuốc kháng giáp tổng hợp

Trường hợp phụ nữ mắc Basedow mới mang thai:

+ Nếu đạt mức bình giáp với liều thấp MMI(5-10 mg) hoặc PTU(100-200mg),cân nhắc ngừng thuốc kháng giáp để giảm nguy cơ gây quái thai.Đánh giá chức năng tuyến giáp và thăm khám lâm sàng mỗi 1-2 tuần mẹ và thai.Nếu vẫn giữ được bình giáp,theo dõi mỗi 1-2 tuần trong quý 2 và quý 3.

+ Nếu vẫn còn tình trạng cường giáp hoặc đòi hỏi liều kháng giáp > 5-10 mg /d MMI hoặc > 100-200 mg/d PTU thì:

- PTU được khuyến cáo điều trị trong 16 tuần đầu,nếu đang sử dụng MMI nên chuyển sang PTU.

- Sau 16 tuần nếu vẫn phải điều trị kháng giáp thì có thể tiếp tục duy trì PTU hoặc chuyển sang MMI

*Theo dõi điều trị:

+ Theo dõi nồng độ FT4 và TSH 2-4 tuần khi bắt đầu điều trị và mỗi 4-6 tuần khi đạt mục tiêu điều trị.

+ Theo dõi TRAb ở tuần 18-22,sau đó theo dõi ở tuần 30-34 để đánh giá cần thiết phải theo dõi trẻ sơ sinh.

+ Theo dõi tác dụng phụ của thuốc kháng giáp tổng hợp như tăng men gan,giảm bạch cầu hạt,dị ứng...

+ Theo dõi qua siêu âm theo dõi tình trạng phát triển của thai nhi: cân nặng ,tim thai,dịch ối và bươu giáp của thai.

Điều trị phẫu thuật

- Chỉ định: Dị ứng và có chống chỉ định với thuốc kháng giáp tổng hợp hoặc đã sử dụng liều kháng giáp cao mà không đạt mục tiêu điều trị

- Thời gian: quý 2 của thai kỳ

- Sau mổ theo dõi tình trạng cường giáp của thai nếu TRAb của mẹ trước mổ > 3 lần bình thường

* Điều trị I¹³¹: chống chỉ định

b. phụ nữ cho con bú

- Cả PTU và MMI đều qua sữa mẹ do đó khuyến cáo liều kháng giáp thấp nhất mang lại hiệu quả điều trị.

- Đối với PTU chỉ một lượng rất nhỏ: uống 200 mg PTU sau 4 giờ thì phát hiện 0,007- 0,077% liều hấp thụ. Nếu người mẹ uống 200 PTU x 3 lần/ngày thì 0,149mg PTU sẽ chuyển sang sữa trẻ và không gây hại

- MMI và CM qua sữa với nồng độ cao gấp 4- 7 lần PTU: nếu người mẹ uống 40mg MMI thì sẽ có 0,07mg qua sữa. Tuy nhiên liều kháng giáp cao nhất là 20mg MMI và 450mg PTU /ngày vẫn được khuyến cáo.

3.3.Điều trị ngoại khoa bệnh Basedow

3.3.1. Chỉ định

- Điều trị nội khoa kết quả hạn chế, hay tái phát. Bướu giáp quá to.
- Basedow ở trẻ em điều trị bằng nội khoa không có kết quả.
- Phụ nữ có thai (tháng thứ 3 - 4) và trong thời gian cho con bú.
- Không có điều kiện điều trị nội khoa.

3.3.2. Chuẩn bị người bệnh

- Điều trị bằng thuốc kháng giáp tổng hợp sau 2 - 3 tháng để đưa người bệnh về trạng thái bình giáp, hoặc dùng carbimazol liều cao 50 - 60mg/ngày trong một tháng (Perlemuter-Hazard).

- Iod: dung dịch lugol 1% liều lượng 30 – 60 giọt/ ngày, cho 2 - 3 tuần trước khi mổ, corticoid 20 - 30mg/ngày trước phẫu thuật 1 – 2 tuần.

- Nếu cho propranolol thì phải ngừng thuốc trước phẫu thuật 7 – 10 ngày.

3.3.3. Phương pháp mổ

Phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn bộ được lựa chọn, bởi vì nó có nguy cơ biến chứng tương tự như cắt tuyến giáp bán phần hai bên, trong khi tỷ lệ cường giáp tái phát thấp hơn. Thiếu vitamin D nên được điều chỉnh để giảm nguy cơ hạ canxi máu sau phẫu thuật.

3.3.4. Biến chứng của phương pháp điều trị ngoại khoa

- Chảy máu sau mổ.
- Cắt phải dây thần kinh quặt ngược gây nói khàn hoặc mất tiếng.
- Khi cắt phải tuyến cận giáp gây cơn tetani.
- Cơn nhiễm độc hormon giáp kịch phát có thể dẫn đến tử vong.

Chuẩn bị người bệnh tốt trước mổ là biện pháp đề phòng xuất hiện cơn nhiễm độc hormon giáp kịch phát trong phẫu thuật.

- Suy chức năng tuyến giáp: suy chức năng tuyến giáp sớm xuất hiện sau mổ vài tuần. Suy chức năng tuyến giáp muộn xuất hiện sau mổ vài tháng.
- Bệnh tái phát: ở những trung tâm lớn, 20% các trường hợp tái phát.
- Tỷ lệ tử vong dưới 1%.

3.4. Điều trị bằng đồng vị phóng xạ I^{131} .

3.4.1. Chỉ định

- Điều trị nội khoa thời gian dài không có kết quả.
- Người bệnh > 40 tuổi có bướu không lớn lắm.
- Tái phát sau phẫu thuật.
- Bệnh Basedow có suy tim nặng không dùng được kháng giáp tổng hợp dài ngày hoặc không phẫu thuật được.

3.4.2. Chống chỉ định

- Phụ nữ có thai, đang cho con bú.
- Bướu nhân, bướu sau lồng ngực.
- Hạ bạch cầu thường xuyên.

3.4.3. Chuẩn bị người bệnh

- Cần dùng thuốc kháng giáp tổng hợp để bệnh giảm hoặc đạt bình giáp.
- Ngừng thuốc kháng giáp tổng hợp 5 - 7 ngày, sau đó đo độ tập trung iod I^{131} tuyến giáp để xác định liều xạ.
- Ngừng sử dụng iod hoặc các dẫn chất có iod trước 2 - 3 tuần.

3.4.4. Liều I^{131}

Khoảng 80–120 μ Ci/ gam tuyến giáp (tính bằng xạ hình hoặc siêu âm).

3.4.5. Tác dụng không mong muốn của biện pháp điều trị bằng phóng xạ

- Giảm bạch cầu.
- Ung thư tuyến giáp.
- Con bão giáp xuất hiện khi điều trị phóng xạ cho người bệnh đang có nhiễm độc giáp mức độ nặng hoặc chưa bình giáp nói chung.
- Suy giáp tạm thời hoặc vĩnh viễn.

4. Tiến triển và biến chứng của bệnh Basedow

4.1. Tiến triển

- Bệnh Basedow thường không tự khỏi mà cần phải điều trị.

– Khi được điều trị bệnh, có thể khỏi hoàn toàn, song cũng có thể tái phát hoặc suy giáp do tai biến điều trị.

4.2. Biến chứng

- Suy tim, lúc đầu tăng cung lượng sau đó suy tim ứ trệ mạn tính.
- Rung nhĩ.
- Cơ bắp yếu.
- Viêm gan do loạn dưỡng sau đó có thể xơ gan.
- Song thị, mất thị lực (mù) do lồi mắt.
- Suy giáp hoặc ung thư hóa liên quan đến điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2015), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Nội tiết – chuyên hóa, Nxb Y Học, Hà Nội.
2. Kahaly G.J. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(9):5234–5240
3. Bartalena L. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid.* 2008;18(3):333–346
4. *2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism*, *Eur Thyroid J*, 7(4):167-186.
- 5, Dawn D Yang, Mithra O Gonzalez, và Vikram D Durairaj (2011), *Medical management of thyroid eye disease*, *Saudi Journal of Ophthalmology*, 25(1);3-13.
6. *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum.*
7. Hội Nội tiết – đái tháo đường Việt Nam (2019) khuyến cáo về bệnh Nội tiết và chuyên hóa, Nxb Y Học, Hà Nội.

2. ĐIỀU TRỊ BASEDOW Ở PHỤ NỮ MANG THAI

I. ĐỊNH NGHĨA

Nhiễm độc giáp là một hội chứng lâm sàng với các biểu hiện tăng chuyển hoá và tăng hoạt tính khi phơi nhiễm với lượng lớn hormon tuyến giáp.

Nguyên nhân hay gặp nhất là cường chức năng tuyến giáp và nguyên nhân thường gặp nhất là Basedow. Tỷ lệ phụ nữ mắc bệnh Basedow trước khi mang thai là 0,4-1%, trong thai nghén là 0,2% (Theo ATA 2017).

Basedow (Graves disease) là một bệnh tự miễn, do tự kháng thể kháng thụ thể TSH (Thyroid receptor antibodies-TRAb) kích thích liên tục làm tuyến giáp tăng sản xuất hormone.

II. NHỮNG THAY ĐỔI CHỨC NĂNG TUYẾN GIÁP TRONG THAI KỲ

2.1. Đối với mẹ

Trong thời gian mang thai, tuyến giáp của người mẹ chịu tác động bởi ba yếu tố chính:

- Gia tăng nồng độ TBG
- Sự gia tăng nồng độ HCG có tác dụng kích thích tuyến giáp
- Thay đổi chuyển hoá hormone giáp ở ngoại vi

2.1.1. Nồng độ TBG

- Estrogen tăng cao trong thai kỳ sẽ kích thích gan tăng tổng hợp TBG (thyroid binding globulin).
- Nồng độ TBG đạt cao nhất, gấp 2.5 lần, vào tuần lễ thứ 21 thai kỳ.
- Ở người bình thường TBG là chất chuyên chở hormone giáp chính yếu trong cơ thể, do đó nồng độ T3, T4 toàn phần cũng tăng theo.

2.1.2. Sự gia tăng nồng độ HCG

- HCG do nguyên bào nuôi tiết ra, tăng cao nhất vào tuần thứ 10 của thai kỳ với nồng độ 30-100 U/L sau đó giảm dần đến tuần lễ thứ 20 với nồng độ 3-5 U/L và ổn định cho đến lúc sanh.

- HCG bao gồm hai tiểu đơn vị alpha và beta, trong đó tiểu đơn vị alpha có cấu trúc giống TSH, LH, FSH.
- Hơn nữa hCG gắn cùng receptor với LH và có cấu trúc giống receptor của TSH 45%.

2.1.3. Thay đổi chuyển hoá hormone giáp ở ngoại vi

- Trong thai kỳ, hormone giáp sẽ bị khử iod nhiều hơn bình thường do tác dụng của ba loại men deiodinase. Trong đó men deiodinase type I, II, III hiện diện trong nhau thai rất nhiều và xuất hiện nhiều nhất vào giữa thai kỳ (tuần thứ 20).

- Ngoài ra, một lượng nhỏ T4 qua nhau thai cũng góp phần làm ảnh hưởng đến việc sản xuất hormone giáp cũng như chuyển hoá của hormone giáp.

- Tăng nhu cầu iod ở phụ nữ có thai: đối với phụ nữ mang thai, nhu cầu iod gia tăng hơn bình thường (khoảng 200-250mcg/ngày) do 3 lý do: chuyển hoá của cơ thể gia tăng (nhu cầu hormone tăng 1.5 lần), độ thanh thải iod qua thận tăng 1.3-1.5 lần, thai bắt đầu tổng hợp hormone giáp vào giữa thai kỳ nên lấy iod từ mẹ.

2.1.4. Bổ sung iod trong và trước khi có thai

- Tất cả phụ nữ có thai nên ăn vào 250 µg iod mỗi ngày.
- Nên bổ sung vào bữa ăn hàng ngày các viên bổ sung có chứa 150 µg iod (potassium iodide)
- Tiêu thụ iod và các chế phẩm bổ sung > 500 µg/ngày nên tránh khi mang thai .

2.2. Hoạt động tuyến giáp của bào thai

- Tuần thứ 7-9 tuyến giáp thai nhi bắt đầu hình thành.
- Tuần 12: mô thai nhi có thụ thể với hormone giáp.
- Tuần thứ 17: Cấu trúc tuyến giáp thai nhi hoàn chỉnh.
- Từ tuần thứ 18: có sự trưởng thành của chức năng tuyến yên; sự sản xuất TRH; đáp ứng của tuyến giáp thai nhi đối với sự kích thích của TSH
- Các chất qua nhau thai :

+ Qua nhau nhiều: TRH, thuốc kháng giáp tổng hợp , các kháng thể kháng tuyến giáp (TRAb, TPOAb)

+ T4 và iod qua nhau ít

+ TSH, T3 không qua nhau thai

III. Cơ chế bệnh sinh:

Bệnh Basedow là bệnh có cơ chế tự miễn, được kích hoạt bởi hệ thống tự miễn dịch trong cơ thể.

TRAb hoặc TSI (Thyroid stimulating immunoglobulins) gắn vào các receptor trên màng tế bào tuyến giáp và kích thích những tế bào này hoạt động quá mức và giải phóng quá nhiều hormone tuyến giáp.

IV. Phân loại cường giáp ở phụ nữ có thai

- Bệnh Graves: có từ trước khi mang thai, hoặc trong khi mang thai.
- Nhiễm độc giáp thai kỳ
- Nguyên nhân khác:
 - + Bướu giáp đa nhân độc, nhân độc
 - + Viêm tuyến giáp bán cấp
 - + U nguyên bào nuôi
 - + Cường giáp do Iod
 - + U buồng trứng

V. LÂM SÀNG

Đối với các trường hợp nhiễm độc giáp nhẹ và vừa thường khó chẩn đoán.

Triệu chứng lâm sàng thường gặp:

- Sợ nóng
- Da ẩm, ẩm
- Nhịp tim nhanh
- Mệt mỏi
- Run tay
- Sút cân: thường khi triệu chứng lâm sàng điển hình, bệnh đã nặng.

Nói chung các triệu chứng trên dễ nhầm với các biểu hiện xuất hiện ở người mang thai bình thường. Nên chú ý những trường hợp mang thai khi nhịp

tim > 100 lần/phút và tiến hành nghiệm pháp Valsalva nhip tim vẫn không giảm. Đây là triệu chứng rất có giá trị cao trong chẩn đoán nhiễm độc giáp.

VI. CẬN LÂM SÀNG

Xét nghiệm chức năng tuyến giáp rất quan trọng trong chẩn đoán basedow ở phụ nữ mang thai.

Định lượng: FT4 tăng, TSH giảm

Siêu âm tuyến giáp to lan tỏa, tăng tưới máu trên chụp dopler.

Tự kháng thể: TPO Ab dương tính, TR Ab dương tính rất có giá trị chẩn đoán xác định bệnh Basedow.

Đo độ tập trung iod và ghi xạ hình giáp bằng iod phóng xạ: chống chỉ định.

Siêu âm tim: đánh giá tình trạng suy tim ở mẹ.

Siêu âm thai: phát hiện bướu cổ ở thai, tình trạng nước ối, nhip tim thai, các dị tật thai, trọng lượng thai.

VII. CHẨN ĐOÁN

1. Chẩn đoán phân biệt

- Nhiễm độc giáp thai kỳ:
 - + Tỷ lệ gặp 1-3% thai nghén, đa thai, chửa trứng.
 - + Chỉ xảy ra ở nửa đầu thai kỳ
 - + Liên quan đến nôn nghén nặng ở giai đoạn sớm của thai, giảm 5% cân nặng, mất nước và có ceton niệu.
 - + TSI bình thường
- Bướu nhân độc: nhân tuyến giáp có thể phát hiện trên lâm sàng hoặc siêu âm, TRAb bình thường, TSI bình thường.
- Viêm tuyến giáp Hashimoto giai đoạn nhiễm độc giáp: TSI bình thường, TRAb bình thường, TPO Ab tăng.

2. Chẩn đoán xác định

- Lâm sàng: hội chứng nhiễm độc giáp
- Các xét nghiệm cận lâm sàng:

+ Định lượng hormone giáp: Tăng FT3, FT4 tùy thuộc mức độ bệnh, giảm nồng độ TSH.

+ Định lượng nồng độ các tự kháng thể

TSI: kháng thể kích thích tuyến giáp tăng cao.

TRAb (+) khoảng 95%, TPO Ab(+) khoảng 70%. Tg Ab(+) khoảng 50%.

+ Siêu âm tuyến giáp: mật độ ECHO giảm không đều trên 2 thùy tuyến giáp.

+ Siêu âm Doppler mạch tuyến giáp: tăng tốc độ dòng chảy động mạch giáp, tăng đốm mạch tuyến giáp.

+ Điện tâm đồ: nhịp tim nhanh đều hoặc loạn nhịp.

+ Một số xét nghiệm khác: có thể giảm cholesterol, tăng glucose máu hoặc calci huyết, tăng men gan, giảm bạch cầu hạt...

VIII. ĐIỀU TRỊ THEO ATA 2017

Điều trị cụ thể bệnh Graves theo từng quý khi mang thai và cho con bú

Quý 1 (tính đến tuần thứ 16): nên sử dụng PTU khi chẩn đoán cường giáp trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Quý 2 và quý 3: có thể sử dụng MMI hoặc PTU nhưng khuyến cáo nên sử dụng MMI khi chẩn đoán cường giáp sau 3 tháng đầu thai kỳ. Đối với bệnh nhân sử dụng PTU 3 tháng đầu thai kỳ có thể chuyển qua MMI từ 3 tháng giữa hoặc tiếp tục sử dụng PTU.

Giai đoạn cho con bú: có thể sử dụng MMI hoặc PTU. MMI hay được sử dụng hơn do nguy cơ xơ hóa gan khi dùng PTU ở cả mẹ và con.

1. Mục tiêu điều trị:

Liều kháng giáp thấp nhất có thể để đạt nồng độ FT4 giới hạn trên của bình thường hoặc gấp 1,5 lần bình thường ở quý 2 và 3.

2 Điều trị nội khoa: sử dụng thuốc kháng giáp tổng hợp

- Trường hợp phụ nữ mắc Basedow mới mang thai: nếu đạt mức bình giáp với liều thấp MMI (5-10 mg) hoặc PTU (100-200mg), cân nhắc ngừng thuốc kháng giáp để giảm nguy cơ gây quái thai. Đánh giá chức năng tuyến giáp và

thăm khám lâm sàng mỗi 1-2 tuần mẹ và thai. Nếu vẫn giữ được bình giáp, theo dõi mỗi 1-2 tuần trong quý 2 và quý 3(ATA 2017)

- Nếu vẫn còn tình trạng cường giáp hoặc đòi hỏi liều kháng giáp > 5 - 10 mg /ngày MMI hoặc > 100-200 mg/ngày PTU thì:

+ PTU được khuyến cáo điều trị trong 16 tuần đầu, nếu đang sử dụng MMI nên chuyển sang PTU.

+ Liều tương đương MMI và PTU là 1:20

+ Sau 16 tuần nếu vẫn phải điều trị kháng giáp thì có thể tiếp tục duy trì PTU hoặc chuyển sang MMI

+ Tùy mức độ cường giáp để xem xét thời điểm ngừng thuốc kháng giáp.

- Theo dõi điều trị:

+ Theo dõi nồng độ FT4 và TSH 2 - 4 tuần khi bắt đầu điều trị và mỗi 4 - 6 tuần khi đạt mục tiêu điều trị

+ Theo dõi TRAb ở tuần 18-22, sau đó theo dõi ở tuần 30-34 để đánh giá cần thiết phải theo dõi trẻ sơ sinh

+ Theo dõi tác dụng phụ của thuốc kháng giáp tổng hợp như tăng men gan, giảm bạch cầu hạt, dị ứng...

+ Theo dõi qua siêu âm theo dõi tình trạng phát triển của thai nhi: cân nặng tim thai, dịch ối và bướu giáp của thai.

3. Điều trị phẫu thuật

- Chỉ định: dị ứng và có chống chỉ định với thuốc kháng giáp tổng hợp hoặc đã sử dụng liều kháng giáp cao mà không đạt mục tiêu điều trị.

- Thời gian: quý 2 của thai kỳ

- Sau mổ theo dõi tình trạng cường giáp của thai nếu TRAb của mẹ trước mổ > 3 lần bình thường

4. Điều trị I 131: chống chỉ định

5. Thuốc chẹn Beta giao cảm

Chỉ nên dùng trong trường hợp cường giáp nặng và dùng trong thời gian ngắn vì có thể gây chậm phát triển thai nhi, tim thai chậm, hạ đường huyết thai nhi.

6. Điều trị kháng giáp tổng hợp ở phụ nữ cho con bú

Tác dụng của thuốc kháng giáp đối với trẻ sơ sinh. Cả PTU và MMI đều qua sữa mẹ do đó khuyến cáo liều kháng giáp thấp nhất mang lại hiệu quả điều trị.

Đối với PTU chỉ một lượng rất nhỏ: uống 200 mg PTU sau 4 giờ thì phát hiện 0,007 - 0,077 % liều hấp thụ. Nếu người mẹ uống 200 PTU x 3 lần/ngày thì 0,149mg PTU sẽ chuyển sang đứa trẻ và không gây hại.

MMI và CM qua sữa với nồng độ cao gấp 4- 7 lần PTU: nếu người mẹ uống 40mg MMI thì sẽ có 0,07mg qua sữa. Tuy nhiên liều kháng giáp cao nhất là 20mg MMI và 450mg PTU /ngày vẫn được khuyến cáo.

Một số nghiên cứu đã được công bố, trong đó bao gồm gần 200 trẻ cho có mẹ bị nhiễm độc giáp dùng PTU, MMI hoặc carbimazole. Tóm tắt của các nghiên cứu này cho thấy rằng sử dụng MMI của mẹ (liều tối đa 20 mg/ngày) hoặc PTU (tối đa 600 đến 750 mg/ngày) trong thời gian cho con bú không ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ hormone tuyến giáp của trẻ sơ sinh. Azizi và cộng sự chứng minh rằng ngay cả khi người mẹ bị suy giáp do điều trị thuốc KGTTH chức năng tuyến giáp của trẻ bú mẹ vẫn bình thường.

Khi đánh giá tác động của KGTTH đến chức năng tuyến giáp của trẻ sơ sinh cũng như di chứng lâu dài ở trẻ, các nghiên cứu đã không tìm thấy trường hợp nào.

Tác dụng phụ liên quan đến thuốc KGTTH như: phát ban, mất bạch cầu hạt, rối loạn chức năng gan và di chứng tự miễn, chưa được mô tả ở trẻ bú mẹ của các bà mẹ điều trị bằng thuốc KGTTH. Một số nghiên cứu cho thấy sự phát triển về thể chất và trí tuệ và tình trạng tuyến giáp của trẻ sơ sinh của các bà mẹ được điều trị thuốc KGTTH sau khi sinh trong khi cho con bú không thay đổi so với nhóm chứng.

Chiều cao, cân nặng, FT4, FT3, TSH và kháng thể kháng tuyến giáp ở trẻ bú mẹ của các bà mẹ bị cường giáp cho con bú sử dụng MMI (20-30 mg/ngày) không khác biệt so với nhóm chứng, cũng không có sự khác biệt về chỉ số IQ. PTU với

liều hàng ngày lên tới 750mg cũng không ảnh hưởng đến chức năng tuyến giáp của trẻ sơ sinh.

Tuy nhiên với tác dụng không mong muốn của PTU, liều PTU nên < 450 mg/ngày. Các chuyên gia hiện khuyến cáo rằng trẻ bú sữa mẹ ở người mẹ có dùng thuốc KGTTH nên xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp.

Nồng độ TSH, FT4 nên được đánh giá mỗi 3-4 tuần sau khi bắt đầu cho trẻ bú, nhưng không cần phải kiểm tra thường xuyên, trừ khi nhận thấy có vấn đề với sự phát triển thể chất hay tinh thần ở trẻ sơ sinh.

Tóm lại, việc tiếp tục cho con bú là an toàn và nên được khuyến khích ở các bà mẹ cường giáp có sử dụng thuốc KGTTH. Do độc tính trên gan của thuốc PTU, liều MMI từ thấp đến trung bình được khuyến cáo như một liệu pháp điều trị đầu tiên ở các bà mẹ cho con bú. PTU chỉ nên được lựa chọn như thuốc thứ hai cho các trường hợp cường giáp nặng (cơn bão giáp) hoặc dị ứng với MMI.

Liều dùng thionamides nên được chia nhiều lần trong ngày, uống ngay sau khi cho con bú và lý tưởng nhất là uống 3 -4 giờ trước khi cho con bú lần tiếp theo. Có ý kiến cho rằng trẻ sơ sinh bú sữa mẹ có sử dụng thuốc KGTTH nên được sàng lọc đánh giá chức năng tuyến giáp. Tuy nhiên người ta thấy rằng sự phát triển về thể chất và trí tuệ và chức năng tuyến giáp của trẻ sơ sinh của người mẹ nhận thuốc KGTTH trong khi vẫn cho con bú không thay đổi.

Tài liệu tham khảo:

1. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum.
2. Phác đồ điều trị basedow ở phụ nữ mang thai khoa NTSS-BV NTTW
3. Khuyến cáo về bệnh nội tiết chuyên hóa, hội nội tiết đái tháo đường Việt Nam 2016, cường giáp và thai kỳ, nhà xuất bản y học Hà Nội.

3. BỆNH SUY GIÁP

1. ĐẠI CƯƠNG

- Định nghĩa: suy giáp là tình trạng giảm chức năng tuyến giáp, gây giảm sản xuất các hormon tuyến giáp dưới mức bình thường, hậu quả là tổn thương các mô, và rối loạn chuyển hoá.

- Dịch tễ: đây là bệnh thường gặp, đặc biệt là ở phụ nữ, với tỷ lệ mắc khoảng 2% (so với 0,1% ở nam). Tỷ lệ mắc suy giáp dưới lâm sàng vào khoảng 7,5% ở nữ và 3% ở nam, và tăng lên theo tuổi. Suy giáp bẩm sinh là một trong những khuyết tật bẩm sinh thường gặp nhất (khoảng 1 trong 5000 ca sinh).

Theo nghiên cứu của W.Staehling, W.Harry Hannon, W.Gunter trên 17353 người, tại Mỹ, trong thời gian từ 1988 đến 1994, tỷ lệ suy giáp là 4,6%, trong đó thì 95% là suy giáp tại tuyến.

Nghiên cứu Colorado tại Mỹ năm 1995, trên 25862 người, tỷ lệ suy giáp là 9,7%, ở nữ 4 - 21%, ở nam 3 - 16%, trong đó gặp chủ yếu là suy giáp tại tuyến (95 - 98%), gặp ở tất cả các nhóm nguyên nhân gây bệnh khác nhau.

Tại Việt Nam mới có một số công trình nghiên cứu về suy giáp ngoài tuyến nhưng chưa có nhiều nghiên cứu về suy giáp tại tuyến. Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Mai, Trần Đức Thọ năm 2002 trên 65 bệnh nhân suy giáp thấy tỷ lệ suy giáp tại tuyến là 58,5%, trong đó nguyên nhân gây bệnh chủ yếu là sau điều trị Basedow bằng phẫu thuật tuyến giáp, chiếm tỷ lệ 37,8%; ngoài ra gặp các nhóm nguyên nhân khác với tỷ lệ ít hơn, sau điều trị phóng xạ: 13,5%, do viêm tuyến giáp mạn tính Hashimoto: 8,1%. Đào Thị Dừa, Phan Thị Lan Hương(2012). Suy giáp do Hashimoto 33,33%, Sau điều trị Basedow bằng I-131 30,30%, Sau phẫu thuật tuyến giáp 28,79 %, điều trị Basedow với KG quá liều 07,5%.

2. NGUYÊN NHÂN VÀ SINH LÝ BỆNH

2.1. Nguyên nhân

- Suy giáp tiên phát gặp 95% các trường hợp

+ Viêm tuyến giáp lympho mạn tính (Bệnh Hashimoto) : là nguyên nhân hay gặp nhất. Bệnh do nguyên nhân tự miễn, tế bào tuyến giáp bị phá hủy qua trung gian miễn dịch

+ Suy giáp sau điều trị iod phóng xạ hoặc chiếu tia xạ ngoài ở vùng cổ, hoặc cắt tuyến giáp.

+ Thoáng qua (trong giai đoạn phục hồi của viêm tuyến giáp không đau hoặc viêm tuyến giáp bán cấp).

+ Do các thuốc : các thuốc chứa iod, lithium, interferon – alpha và beta.

Quá liều kháng giáp trạng tổng hợp

Thiếu hụt iod nặng.

+ Suy giáp bẩm sinh (loạn sản tuyến giáp hoặc khuyết tật di truyền trong tổng hợp hormon tuyến giáp).

- Suy giáp thứ phát

+ Bệnh lý vùng dưới đồi hoặc tuyến yên : thiếu hụt hoặc rối loạn vùng dưới đồi tuyến yên

- Suy giáp do các nguyên nhân khác

+ Do đề kháng ở ngoại vi với tác dụng của hormon giáp.

+ Bất thường thụ thể đối với T4 ở tế bào.

2.2. Các cơ chế gây phá hủy tuyến giáp

- Tổn thương tự miễn: có kháng thể kháng micrososome, kháng thể kháng thyroglobuline.

- Tổn thương do virus: viêm tuyến giáp bán cấp

- Tổn thương do điều trị

- Quá tải (thừa nhiều) iod: hiệu ứng Wolff–Chaikoff do ức chế sự bắt iod của tế bào tuyến giáp, gây giảm tổng hợp hormon giáp.

2.3. Hậu quả của suy giáp

2.3.1. Về chuyển hoá

- Giảm chuyển hoá cơ bản, giảm tiêu thụ oxy, giảm thân nhiệt.

- Giảm tổng hợp và dị hóa protein.

- Giảm dị hoá lipid, hậu quả là tăng cholesterol máu và LDL-C.

- Giảm hấp thu glucose ở ruột, giảm sản xuất glucose tại gan, hậu quả là bệnh nhân có glucose máu thấp hoặc hạ glucose máu.

- Tăng các men tại cơ như CPK, LDH, GOT; khối cơ bị thâm nhiễm.

2.3.2. Biến đổi chung

Do bị thâm nhiễm mucopolychacarid, acid hyaluronic và chondroitin ở mô kẽ kết hợp với có tăng tính thấm mao mạch với Albumin gây phù mô kẽ ở da, cơ tim... Ngoài ra còn có tổn thương lông tóc, tổn thương cơ tim, tràn dịch màng tim, giảm nhu động ruột gây táo bón và giảm tiết erythropoietine gây thiếu máu.

3. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

Các đặc điểm lâm sàng nổi bật là hay gặp ở nữ, tuổi trên 50 hoặc sau mãn kinh, các triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng diễn tiến từ từ nên thường được chẩn đoán muộn. Các triệu chứng lâm sàng bao gồm 2 hội chứng sau:

3.1. Hội chứng da, niêm mạc, lông tóc móng

- Da mặt trở nên dày, mất các nếp nhăn, và có màu vàng sáp. Mi mắt phù nhất là mi dưới. Gò má tím do có nhiều mao mạch dẫn.

- Bàn tay bàn chân cũng ngày càng trở nên dày, ngón tay to, khó gấp. Da tay chân lạnh đôi khi tím. Gan bàn tay và gan bàn chân vàng

- Niêm mạc bị thâm nhiễm: thâm nhiễm lưỡi gây lưỡi to, dày. Thâm nhiễm dây thanh đới gây nói khàn hoặc thay đổi giọng nói. Thâm nhiễm niêm mạc mũi gây ngủ ngáy, còn nếu thâm nhiễm vào vòi Eustache thì BN sẽ bị ù tai, nghe kém.

- Tóc, lông trở nên khô, dễ rụng. Móng chân, móng tay cũng khô, dễ gãy.

3.2 Hội chứng giảm chuyển hoá

Gồm các biểu hiện sau đây

- Rối loạn điều hoà thân nhiệt: sợ lạnh, hạ nhiệt độ, thích mùa hè.

- Thần kinh cơ: gặp ở 80% các bệnh nhân suy giáp. Biểu hiện: yếu cơ, đau cơ, hay bị chuột rút, run cơ, rung giật nhãn cầu. Có thể có dạng giả phì đại: to nhưng yếu, cơ lực và trương lực cơ giảm. Phản xạ gân xương giảm hoặc mất.

- Các triệu chứng về tâm thần kinh hay gặp là mệt mỏi, thờ ơ, suy nghĩ chậm, khó tập trung, ngủ gà lãnh cảm, giảm nhu cầu và khả năng tình dục. Một số BN có trầm cảm nặng hoặc kích động.

- Tăng cân mặc dù ăn kém (do bị xâm nhiễm). Tuy nhiên nếu BN bị suy giáp nhưng kèm theo có suy thượng thận, đái tháo đường hay gặp triệu chứng sút cân.

- Các triệu chứng về tim mạch là rất quan trọng, vì có thể báo hiệu biến chứng nặng. Thường thấy nhịp tim chậm, cung lượng tim giảm, HA thấp, đau vùng trước tim, có thể có tràn dịch màng tim, tim to. Điện tim thấy ngoài dấu hiệu nhịp chậm, còn có điện thế thấp, khoảng QTc kéo dài, ST có thể chênh xuống, sóng T dẹt. Có thể có tăng huyết áp do xơ vữa động mạch.

- Hô hấp: thở nông, và chậm, các BN suy giáp giảm đáp ứng với tình trạng tăng CO₂ hoặc giảm O₂ trong máu. Các BN suy giáp cũng hay gặp tình trạng tăng phản ứng đường thở như ho, khò khè, tăng sản xuất đờm.

- Giảm mức lọc cầu thận và giảm khả năng đào thải nước.

- Giảm cảm giác ngon miệng, chậm thời gian làm trống dạ dày thường gặp, giảm nhu động ruột gây táo bón mạn tính ở bệnh nhân suy giáp.

- Thiếu máu, nguyên nhân rất đa dạng: Giảm tổng hợp Hemoglobin, thiếu máu thiếu sắt, hoặc do thiếu vitamin B9, vitamin B12...

3.3. Các triệu chứng rối loạn về nội tiết

- Bướu giáp có hoặc không tùy nguyên nhân.

- Rối loạn kinh nguyệt ở nữ (có thể mất kinh, vô sinh hoặc chảy sữa), có thể là thứ phát do tăng Prolactin máu, thường gặp khi suy giáp nặng (TSH >50mUI/l) nhưng hiếm gặp.

- Suy sinh dục ở nam giới

3.4. Các triệu chứng của suy các tuyến nội tiết phối hợp

Suy tuyến yên, suy thượng thận, suy sinh dục...

Bảng 1: Bảng điểm Zulewski đánh giá độ chính xác của các triệu chứng trong bệnh suy giáp tiên phát

STT	Triệu chứng	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	Giá trị dự đoán (+) (%)	Giá trị dự đoán (-) (%)	Điểm
Triệu chứng cơ năng						
1	Nghe kém	22	98	90	53	1
2	Giảm tiết mồ hôi	54	86	80	65	1
3	Táo bón	48	85	76	62	1
4	Dị cảm	52	83	75	63	1
5	Giọng khan	34	88	73	57	1
6	Tăng cân	54	78	71	63	1
7	Da khô	76	64	68	73	1
Triệu chứng thực thể						
8	Vận động chậm chạp	36	99	97	61	1
9	Bọng mắt	60	96	94	71	1
10	Giảm phản xạ gân gót	77	94	92	80	1
11	Da thô	60	81	76	67	1
12	Da lạnh	50	80	71	62	1

a. Thêm 1 điểm với các bệnh nhân nữ dưới 55 tuổi

b. Suy giáp: 6 điểm; Trung gian : 3–5 điểm; Bình thường: 2 điểm

4. TRIỆU CHỨNG CẬN LÂM SÀNG

4.1. Ảnh hưởng hormon đối với chuyển hóa và tổ chức ngoại vi

- Cholesterol tăng, tăng LDL và tăng triglycerid tăng.
- CPK tăng do tăng xâm nhiễm các sợi cơ, đôi khi kèm tăng GOT và LDH
- Hạ Natri máu do máu bị hòa loãng.
- Thiếu máu bình sắc (hồng cầu bình thường). Hiếm gặp hơn là thiếu máu hồng cầu to. Một số trường hợp có thể có thiếu máu Biermier trong những trường hợp bệnh lý đa tuyến nội tiết tự miễn. Cần nghi ngờ khi điều trị nhưng thiếu máu hồng cầu to không đỡ.
- Siêu âm tuyến giáp: tuyến giáp teo nhỏ hoặc không quan sát được nhu mô tuyến giáp trên siêu âm (trong các trường hợp suy giáp sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp), đậm độ nhu mô tuyến giảm âm, có thể có nhiều xơ hoá (do viêm tuyến giáp mạn tính Hashimoto).

- Siêu âm tim: phát hiện tràn dịch màng ngoài tim, viêm màng ngoài tim.
- Chụp XQ tim phổi: bóng tim to do thâm nhiễm cơ tim, do tràn dịch màng tim.
- Điện tâm đồ: nhịp chậm xoang, QRS điện thế thấp ở tất cả các chuyển đạo.
- Có thể gặp gan nhiễm mỡ không do rượu, sỏi mật.

4.2. Định lượng hormon:

Nếu BN đang điều trị L -T4 thì phải ngừng ít nhất 6 tuần thì kết quả xét nghiệm mới có giá trị.

- FT₄ giảm, FT₃ giảm.
- TSH tăng hoặc bình thường tùy nguyên nhân do suy giáp tiên phát hoặc thứ phát.
- Độ tập trung Iod giảm.

4.3. Xét nghiệm khác

- Định lượng Iod máu (BT 4-8 $\mu\text{g}/100\text{ml}$), Iod niệu (BT < 150mg/24h).
- Kháng thể kháng microsom, thyroglobulin: TPOAb (antithyroid peroxidase antibody) thường (+)trong viêm tuyến giáp Hashimoto.

5. CHẨN ĐOÁN

5.1. Chẩn đoán xác định:

Chẩn đoán dễ nếu: triệu chứng lâm sàng điển hình, TSH tăng hoặc bình thường, FT₄ giảm.

Nồng độ TSH máu > 20 $\mu\text{U}/\text{ml}$: chẩn đoán xác định suy giáp tiên phát.

Nồng độ TSH < 20 $\mu\text{U}/\text{ml}$ suy giáp tiên phát nhẹ (dưới lâm sàng): hoặc do bệnh ngoài tuyến giáp gây nên. Ở bệnh nhân tăng nhẹ TSH cần định lượng FT₄ để khẳng định chẩn đoán. Suy giáp thứ phát nồng độ TSH trong giới hạn bình thường.

Nồng độ TSH không nên sử dụng đơn độc trong chẩn đoán suy giáp thứ phát

5.2. Chẩn đoán phân biệt

- Thiếu máu, suy dinh dưỡng.

- ĐTĐ có nhiều biến chứng.
- Hội chứng thận hư có mất hormon giáp gắn Protein qua đường nước tiểu.
- Trẻ em: hội chứng Down.

5.3. Chẩn đoán biến chứng

5.3.1. Hôn mê do suy giáp

Thường hiếm gặp nhưng nặng tiến triển chậm, xảy ra ở BN suy giáp lớn tuổi không điều trị hoặc điều trị không đầy đủ, hoặc bị chấn thương, nhiễm khuẩn phổi hợp.

- Triệu chứng:
 - + Hôn mê yên lặng, tiến triển từ từ, không có dấu hiệu thần kinh khu trú
 - + Thân nhiệt giảm thấp, có khi xuống dưới 30⁰C.
 - + Thở chậm khò khè có cơn ngừng thở. Rối loạn hô hấp có thể do lưỡi to, phù thanh quản, nhiễm trùng phổi hay tràn dịch màng phổi kèm theo.
 - + Nhịp tim chậm, trụy mạch. HA giảm. Tràn dịch màng tim, dịch nhiều Protein.
 - + Na máu giảm, cholesterol máu tăng, protein/dịch não tuỷ tăng cao.
 - + Tiên lượng nặng, đặc biệt ở các bệnh nhân già, có bệnh tim mạch hoặc hô hấp.

5.3.2. Biến chứng tim mạch

- RL nhịp tim: nhịp chậm xoang, block nhĩ thất...
- Suy vành.
- Tràn dịch màng tim nhiều gây ép tim. Hay gặp tràn dịch màng tim nhưng thường số lượng ít.
- Điện tâm đồ: điện thế ngoại biên giảm. Sóng T âm, QT kéo dài có thể gặp rối loạn dẫn truyền nhĩ thất hoặc block nhánh.

6. ĐIỀU TRỊ

Nguyên tắc: tất cả những suy giáp cần phải điều trị trừ suy giáp cận lâm sàng và những bệnh nhân bị bệnh mạch vành. Suy giáp điều trị bằng hormon thay thế, không nhất thiết phải điều trị cấp cứu trừ hôn mê do suy giáp

6.1. Hormon giáp trạng:

Các dạng thuốc đã được dùng trong lịch sử:

- Levothyroxin (L-T4) viên 50 μ g, 100 μ g: là loại duy nhất hiện được lựa chọn, hấp thu 60-80%, thời gian bán huỷ dài, khoảng 7 ngày.. Phần lớn liều từ 75-100 mcg/ ngày. Ở người lớn tuổi liều thường thấp hơn.

6.2. Điều trị cụ thể

6.2.1. Suy giáp ở bệnh nhân trẻ không có bệnh lý mạch vành

- Liều điều trị tùy theo cơ địa: liều trung bình 1,6 μ g/kg uống hàng ngày, Liều trung bình điều trị thay thế 1,6mcg/kg hầu hết BN cần liều 75 - 100 μ g/ngày. Liều khởi đầu 50 - 75 μ g/ngày, đôi khi cao hơn thường dùng vào buổi sáng 30 phút trước bữa ăn. Tránh dùng thuốc kèm với các thuốc chừa calci và sắt

Tăng dần liều từ từ khoảng 25- 50 μ g trong một tuần cho tới khoảng 100 - 150 μ g/ng. Duy trì liều tùy theo đáp ứng lâm sàng và XN. Các biểu hiện quá liều như hồi hộp đánh trống ngực, run tay, kích thích....

Mục tiêu điều trị : TSH về mức bình thường.

6.2.2. Suy giáp ở người có tuổi và nghi ngờ có bệnh mạch vành

Điều trị suy giáp: thường sử dụng liều thấp bắt đầu với liều 12,5 μ g. Tăng liều dần dần từ 12,5 μ g – 25 μ g/1 tuần.

Điều trị đau ngực và bảo vệ tim: nếu không có chống chỉ định của chẹn β giao cảm thường sử dụng chẹn β giao cảm chọn lọc tăng liều dần dần (Sectral 200mg, Atenolol 50mg) liều từ 1/2 viên–2 viên/ngày tùy theo với đáp ứng của chức năng tim. Người ta cũng có thể phối hợp hoặc điều trị thay thế chẹn β giao cảm với chẹn kênh calci (Nifedipin).

Mục tiêu điều trị: TSH ở giới hạn cao của bình thường. Nên duy trì liều L-Thyroxine dưới liều điều trị để tránh cơn đau thắt ngực.

6.2.3. Điều trị suy giáp thứ phát

Nguyên tắc điều trị giống như suy giáp thông thường tuy nhiên cần lưu ý nên bắt đầu điều trị hormon giáp một vài ngày sau điều trị suy thượng thận bằng Hydrocortisone.

6.2.4. Các loại suy giáp khác:

- Suy giáp dưới lâm sàng (subclinical hypothyroidism) : Điều trị suy giáp cận lâm sàng vẫn còn nhiều tranh cãi, tuy nhiên nên chỉ định điều trị đối với những bệnh nhân có nồng độ TSH > 10 UI/mL hoặc bệnh nhân có nồng độ TSH từ 5– 10 UI/mL kết hợp với bướu giáp hoặc kháng thể kháng thyroid peroxidase (Anti - TPO) dương tính (hoặc cả hai). Những bệnh nhân này có tần suất cao nhất tiến triển thành suy giáp thực sự. Liều levothyroxine ban đầu có thể là 25– 50 µg/ngày.

- Điều trị suy giáp ở phụ nữ có thai: phải đạt bình giáp trước khi có thai. Nên tăng liều hormon tuyến giáp ở bệnh nhân suy giáp mức độ trung bình hoặc nặng. Những bệnh nhân này cần được đánh giá nồng độ TSH huyết tương mỗi 6 tuần trong thời kỳ mang thai để đảm bảo rằng nhu cầu levothyroxine không thay đổi. Thường phải tăng liều L -T4 25%-50% trong nửa đầu của thai kỳ, định lượng TSH định kỳ tới 6 tháng đầu của thai. Liều L -T4 duy trì trong thời kỳ mang thai nhưng phải giảm ngay sau đẻ.

- Điều trị suy giáp thoáng qua: suy giáp kéo dài vài tuần–vài tháng, hay gặp ở pha hồi phục của viêm tuyến giáp bán cấp và viêm tuyến giáp sau đẻ hoặc ở 15% các bệnh nhân cường giáp sau điều trị I¹³¹... Quan điểm điều trị chưa rõ ràng, nếu có thì chỉ điều trị trong vòng tối đa 2 tháng, sau đó đánh giá lại để quyết định tiếp.

6.2.5. Điều trị hôn mê phù niêm

- Đặt nội khí quản thở máy, làm khí máu động mạch.
- Đặt đường truyền, tốt nhất là đường truyền tĩnh mạch trung tâm. Truyền Glucose, NaCl 0,9%: thận trọng, tránh thừa nước.
- Tiêm L -T4 đường TM: lúc đầu 300 - 400 µg mỗi 6-8 giờ, sau đó 100 - 200 µg/ ngày, tùy theo đáp ứng với điều trị sau đó. Nếu không có thì cho uống hoặc bơm qua sonde dạ dày L -T4.
- Nếu có suy thượng thận: tiêm tĩnh mạch hydrocortison hemisuccinat 100 - 200mg/ngày mỗi 8 h.

- Sưởi ấm từ từ.
- Tiến triển tốt: thân nhiệt tăng, các chức năng hô hấp, và thần kinh trở về bình thường.
- Tiên lượng xấu: dù được điều trị tích cực nhưng tỉ lệ tử vong vẫn còn cao: 80 % BN.

6.3. Theo dõi điều trị suy giáp

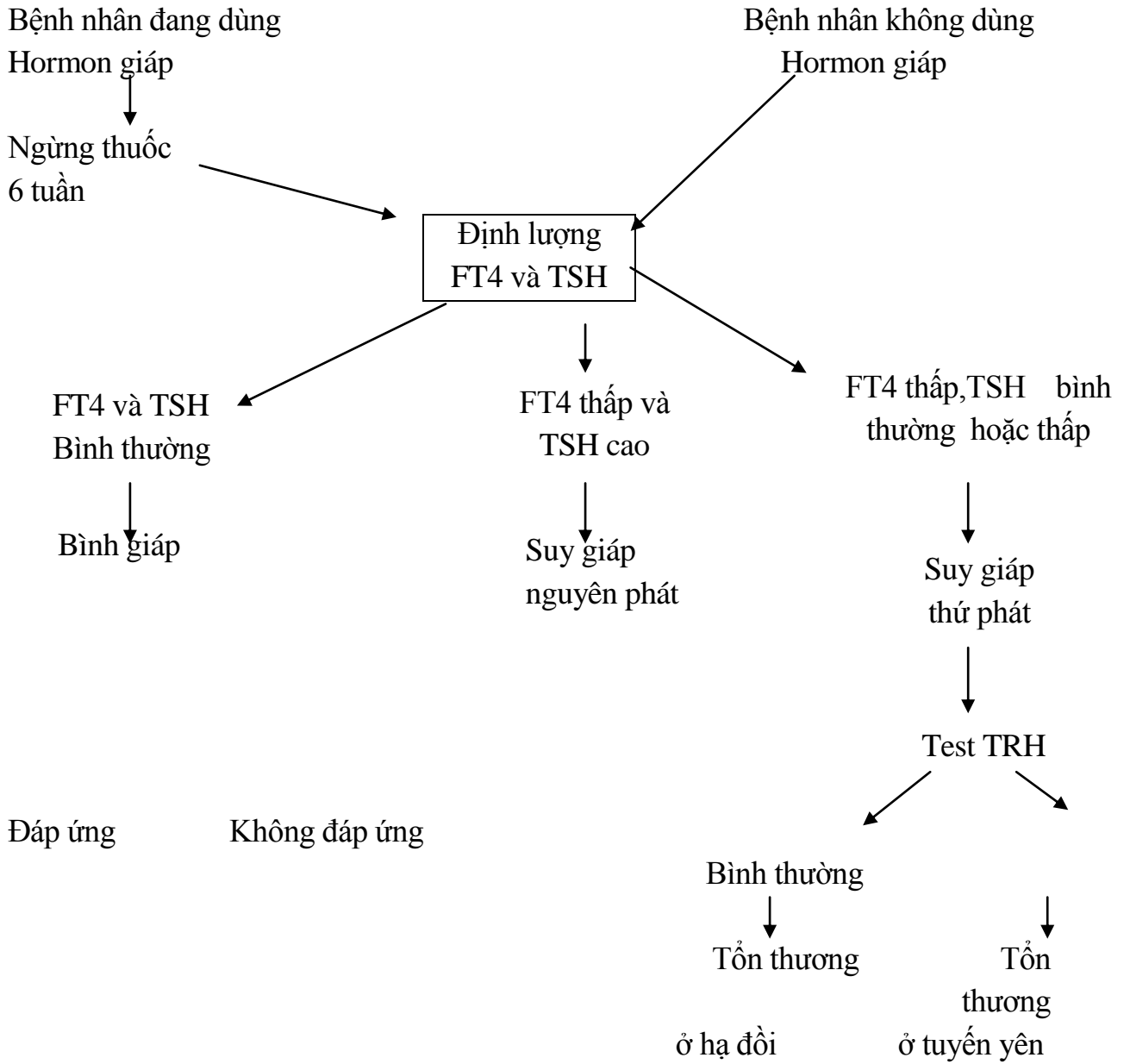
- Lâm sàng: cân nặng, nhịp tim, táo bón... Tác dụng phụ về thần kinh, tim mạch, xương... Quá liều: lo lắng, run, đánh trống ngực, đau đầu, mất ngủ, gầy sút....
- Xét nghiệm: FT₄, TSH sau khi bắt đầu điều trị 6-8 tuần, tiếp đó là sau 3-6 tháng. Khi đã ổn định thì có thể kiểm tra 1-2 lần /1 năm.

7. TIÊN LƯỢNG

Tùy nguyên nhân, nói chung là tốt nếu được điều trị thay thế đủ.

Lưu đồ chẩn đoán suy giáp

Nghi ngờ suy giáp



TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2015), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Nội tiết – chuyên hóa, Nxb Y Học, Hà Nội.
2. Bệnh viện Chợ Rẫy (2018), phác đồ điều trị Nội Khoa, Nxb Y Học Chi nhánh Thành phố Hồ Chí Minh.
3. Thyroid Diseases - Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment (2018)
4. ATA Guidelines - Treatment of Hypothyroidism (2014)
5. Bệnh viện Bạch mai (2019), Nội tiết nâng cao, Nxb Y Học, Hà Nội.

4. PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ SUY GIÁP Ở PHỤ NỮ MANG THAI

(2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum)

I. ĐỊNH NGHĨA

Theo ATA 2017, Suy giáp tiên phát ở người mẹ được định nghĩa khi nồng độ TSH tăng cao hơn giới hạn trên của bình thường so với giá trị quy chiếu riêng ở phụ nữ có thai.

Tỷ lệ suy giáp khi mang thai từ 0,3 – 2,5% tùy theo nghiên cứu, thường gặp nhất là viêm tuyến giáp Hashimoto.

Cần phát hiện sớm và điều trị kịp thời suy giáp ở phụ nữ mang thai vì sẽ ảnh hưởng rất lớn đến sự phát triển thể chất tinh thần thai.

II. THAY ĐỔI SINH LÝ HORMON TUYẾN GIÁP THAI KỲ

2.1. Sự thay đổi nồng độ hormone tuyến giáp khi mang thai

Hormon tuyến giáp của người mẹ thay đổi theo từng giai đoạn của thai kỳ. Cần có trị số tham chiếu của từng vùng dựa trên các nghiên cứu trên thai phụ của vùng đó. Thường thì nồng độ TSH thấp hơn bình thường, đặc biệt trong 3 tháng đầu:

- Ngưỡng trên là 2,5 mIU/L.
- Ngưỡng dưới: có thể 0,1 – 0,2 mIU/L.
- Nồng độ TSH tỷ lệ nghịch với nồng độ β HCG, với số thai (một thai, đa thai).
- Nếu không có trị số tham chiếu vùng, có thể dùng bảng tham chiếu:

Bảng 1: giá trị các hormone trong thai kỳ

Thai kỳ	TSH	T3	FT4
3 tháng đầu	0,1 – 2,5 mIU/L	3- 7	10 – 16
3 tháng giữa	0,2 – 3,0	3 – 5,5	9 – 15,5
3 tháng cuối	0,3 – 3,0	2,5 – 5,5	8 – 14,5

2.2. Những yếu tố ảnh hưởng đến thay đổi hormone tuyến giáp trong thai kỳ

Bảng 2: ảnh hưởng đến sự thay đổi hormone giáp

Thay đổi sinh lý	Thay đổi xét nghiệm liên quan
Estrogen	Nồng độ TBG (thyroid binding globulin)
Nồng độ TBG	TT4, TT3 (↑ 50%)
hCG trong 3 tháng đầu (đỉnh vào tuần 10 – 12 tuổi)	FT4, TSH
Thể tích huyết tương	Bể chứa T4, T3
Kích thích tuyến giáp khoảng 10% nơi đủ iod, > 20% nơi thiếu iod	Thyroglobulin máu
Thanh thải iod	Tổng hợp hormon giáp
Các enzym iodothyronine deiodinases (D1, D2, D3)	D1: chuyển T4 thành T3 D2: chuyển T4 thành T3 và T3 thành T2 D3: chuyển T4 thành T3 và T3 thành T2

2.3. Vận chuyển hormone tuyến giáp qua rau nhau

+ Qua nhau nhiều: TRH, thuốc kháng giáp tổng hợp, các kháng thể kháng tuyến giáp (TRAb, TPOAb)

+ TSH, T3 không qua nhau thai

+ T3 và TSH: không qua được rau thai

+ T4 và iod qua nhau ít : 3 tháng đầu thai kỳ: thai nhận FT4 từ mẹ qua hệ tuần hoàn rau thai. FT4 được vận chuyển đến não của thai và chuyển thành FT3 tham gia sớm vào sự phát triển, sự trưởng thành của não bộ và hệ thần kinh trung ương.

- Từ tuần 12: nồng độ enzym deiodinase 3 gia tăng trong rau thai (enzyme chuyển T4 thành T3 và sau đó bị phá hủy) dẫn đến sự vận chuyển FT4 qua rau thai giảm. Tuy nhiên, lúc này trục tuyến yên – tuyến giáp ở bào thai hoạt động như người trưởng thành.

- Trong giai đoạn mang thai, thời gian bán hủy của TBG tăng từ 15 phút đến 3 ngày và nồng độ TBG tăng gấp 3 lần vào tuần 20 do ảnh hưởng của estrogen dẫn đến tăng nồng độ TT3 và TT4. Nhưng nồng độ FT4 và FT3 không bị ảnh hưởng. Do đó, FT3 và FT4 được dùng để đánh giá chức năng tuyến giáp trong suốt thai kỳ.

III. NGUYÊN NHÂN

- Thiếu hụt iod
- Viêm tuyến giáp mạn tính tự miễn: Viêm giáp Hashimoto là nguyên nhân suy giáp thường gặp ở các nước đang phát triển.
- Viêm giáp bán cấp
- Sau phẫu thuật
- Sau điều trị iod phóng xạ

IV. HẬU QUẢ CỦA SUY GIÁP TRONG THỜI GIAN MANG THAI

Nếu mẹ bị suy giáp trong thời gian mang thai không được điều trị, thai nhi có nhiều nguy cơ: tỷ lệ sẩy thai tăng gấp đôi, tỷ lệ chết chu sinh xấp xỉ 20%, các dị tật bẩm sinh tăng 20%, gần một nửa các trẻ sinh ra có chậm phát triển tâm thần vận động. Ngoài ra các công trình nghiên cứu gần đây cho thấy con của các bà mẹ có nồng độ TSH cao (trung bình là 13,2 μ UI/L) trong thời gian mang thai bị giảm khả năng chú ý, giảm khả năng học tập, chỉ số thông minh giảm hơn so với nhóm chứng cùng độ tuổi (8 điểm). Nếu suy giáp do nguyên nhân tự miễn, các kháng thể tự miễn dịch sẽ qua rau thai và có thể gây suy giáp thoáng qua ở thai nhi và trẻ sơ sinh. Nếu nồng độ TPO-Ab cao ở mẹ, chứng tỏ mẹ bị suy giáp do viêm tuyến giáp lympho mạn tính, con sinh ra có chỉ số thông minh thấp hơn 10 điểm so với trẻ cùng tuổi (5 tuổi).

Các biến chứng sẽ tăng cho cả mẹ và thai nếu suy giáp trong thai kỳ không được điều trị hoặc điều trị không tốt.

- THA thai kỳ, tiền sản giật
- Nhau bong non
- Sinh non, gồm cả sinh rất non (trước 32 tuần)
- Cân nặng lúc sinh thấp
- Tăng tỷ lệ mổ lấy thai
- Tăng bệnh suất và tử suất chu sinh
- Tăng dị tật bẩm sinh
- Giảm nhận thức, giảm chỉ số IQ
- Xuất huyết hậu sản
- Suy giáp nhẹ cũng có ảnh hưởng lên sự phát triển trí não và đến nhận thức.
- Các kháng thể kháng giáp cũng có thể gây sảy thai tự nhiên (độc lập với nồng độ FT4 và TSH).

V. LÂM SÀNG

Triệu chứng suy giáp ở phụ nữ mang thai thường không điển hình, và thường dễ nhầm lẫn với các biểu hiện của thai kỳ.

- Mệt
- Buồn nôn
- Tăng cân
- Thay đổi da tóc, móng tay
- Rối loạn giấc ngủ
- Táo bón
- Thay đổi tính tình
- Choáng váng, nhức đầu.

VI. CẬN LÂM SÀNG

Xét nghiệm đặc hiệu: FT3, FT4 giảm, TSH tăng hoặc có thể bình thường.

Kháng thể tuyến giáp trong thai kỳ:

Anti-TPO or anti-Tg thyroid chiếm tỷ lệ 2% - 17% ở phụ nữ mang thai (trong dân số chung).

Phụ nữ mang thai có TPOAb or TgAb dương tính nên kiểm tra chức năng tuyến giáp ngay khi mang thai và mỗi tháng cho đến tuần thai thứ 20.

Xét nghiệm không đặc hiệu:

- Công thức máu: thường có thiếu máu, hồng cầu bình thường hoặc to.
- Sinh hóa máu: cholesteron, triglyceride tăng
- Glucose, natri máu giảm, CK, CKMB tăng
 - Siêu âm tuyến giáp: tuyến giáp teo nhỏ hoặc không quan sát được nhu mô tuyến giáp trên siêu âm (trong các trường hợp suy giáp sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp, sau xạ trị), đậm độ nhu mô giảm âm, có thể có nhiều xơ hóa trong viêm tuyến giáp mạn tính Hashimoto.
- Siêu âm tim: có thể phát hiện tràn dịch màng ngoài tim
- Điện tâm đồ: nhịp chậm xoang, QRS thấp ở tất cả các chuyển đạo.
 - Siêu âm thai: có thể phát hiện bướu cổ ở thai nhi, nhịp tim thai chậm, thai chậm tăng trưởng trong tử cung.

VII. CHẨN ĐOÁN SUY GIÁP Ở PHỤ NỮ MANG THAI

Trong hướng dẫn ATA năm 2011, giới hạn trên cho nồng độ TSH huyết thanh trong thai kỳ được xác định là:

- 2,5mU / L trong tam cá nguyệt đầu tiên
- 3.0mU / L trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba

Trong thai kỳ , chẩn đoán suy giáp của người mẹ được xác định là nồng độ TSH tăng vượt quá giới hạn trên của phạm vi tham chiếu cụ thể của thai kỳ.

VIII. ĐIỀU TRỊ

8.1. Suy giáp lâm sàng

- Mục tiêu điều trị:
 - + Đưa về bình giáp càng sớm càng tốt
 - + Duy trì TSH ở giới hạn thấp của giá trị bình thường riêng theo từng quý.
 - + Nếu không có tham chiếu, nên duy trì TSH máu mẹ <2.5 mU/L.

- Dùng L thyroxine uống với liều 1,5 – 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$, mục đích duy trì TSH hoàn toàn trong giới hạn bình thường (tốt nhất là TSH xung quanh 1 mUI/L).

- Nếu suy giáp thứ phát do suy tuyến yên cần phải duy trì FT4 ở giới hạn bình thường.

- Những thai phụ suy giáp trước khi mang thai: nhu cầu thyroxine bắt đầu tăng từ tuần lễ thứ 4- 6 của thai kỳ và ổn định sau 16 tuần. thông thường L-thyroxine tăng được tăng ít nhất 20% ngay khi xác định là có thai. Tuy nhiên, tùy thuộc vào bệnh nhân:

+ Nếu xét nghiệm TSH < 1,2 mUI/L: theo dõi và tiếp tục dùng lại liều cũ.

+ Nếu TSH > 2,5 mUI/L: tăng liều khoảng 30%.

Chỉnh liều L-thyroxine ở phụ nữ mang thai đã có tiền sử SG trước: 2 cách

+ Tăng liều thêm 2 ngày/tuần so với liều hiện tại

+ Tăng liều hàng ngày 25 – 30%

- Những thai phụ mới được chẩn đoán suy giáp khi mang thai:

Bảng 3: liều khởi đầu điều trị suy giáp

TSH	Liều khởi đầu L-thyroxine
2,5 – 5 mUI/L	50µg/ngày
5,0 – 8 mUI/L	75µg/ngày
>8 mUI/L	Bắt đầu liều thay thế đầy đủ dựa vào cân nặng

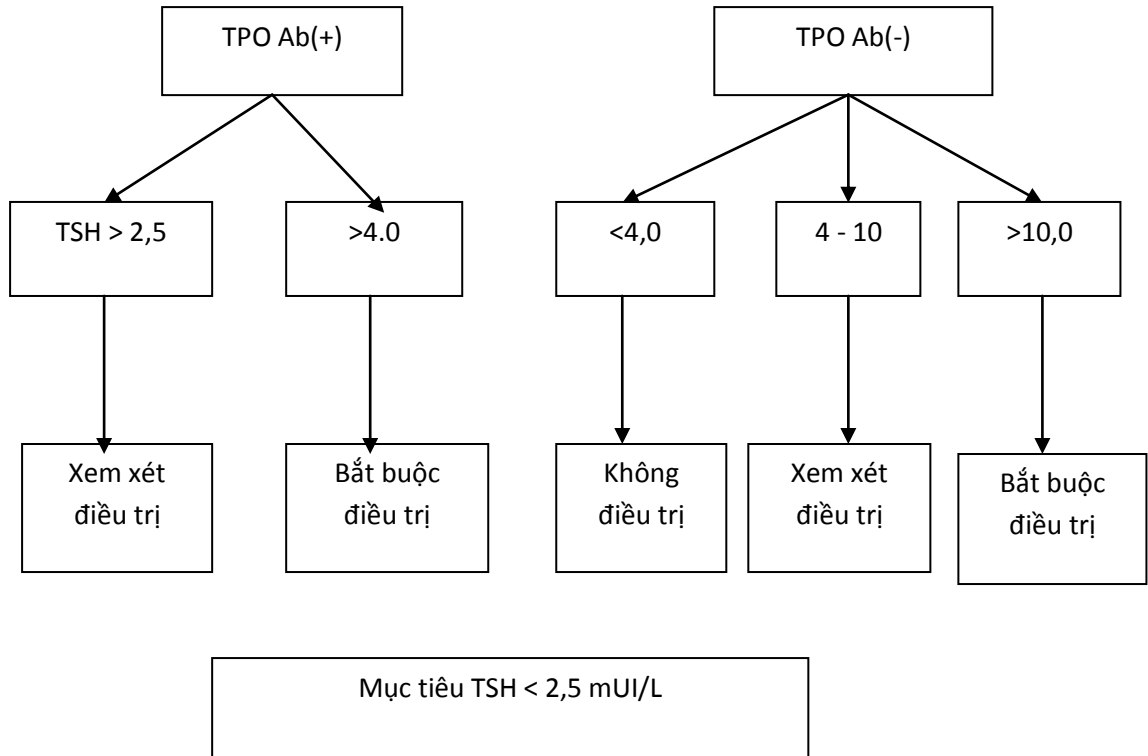
Theo dõi bằng TSH để chỉnh liều L-thyroxine mỗi 4 tuần cho đến tuần 16-20 của thai kỳ, một lần giữa 26 – 32 tuần, cũng nên bổ sung muối iod trong thời gian này.

Suy giáp đang điều trị dự định có thai cần chỉnh liều để TSH < 2,5 mUI/L.

Sau khi sinh, trở về liều trước khi có thai, kiểm tra TSH sau 6 tuần.

8.2. Suy giáp dưới lâm sàng

Sơ đồ 1: phụ nữ có thai và suy giáp dưới lâm sàng



IX. PHÁT HIỆN SỚM SUY GIÁP TRONG KHI CÓ THAI

Do những hậu quả không tốt của suy giáp gây ra nên việc phát hiện sớm suy giáp ở phụ nữ mang thai là hết sức cần thiết. vậy những đối tượng nào có nguy cơ cao cần phải sàng lọc? Đó là những thai phụ có một trong các yếu tố sau:

- Tiền sử suy giáp, đang có các triệu chứng suy giáp
- Đã có kháng thể kháng giáp (+) hay bướu giáp
 - Tiền sử xạ trị vòm đầu cổ, tiền sử phẫu thuật cắt tuyến giáp, điều trị bằng iod phóng xạ
- Tuổi > 30
- Bị đái tháo đường hoặc bệnh lý tự miễn
- Tiền sử sảy thai, đẻ non hay vô sinh

- Mang thai nhiều lần (≥ 2)
- Tiền sử gia đình có bệnh tuyến giáp tự miễn hoặc rối loạn chức năng tuyến giáp
- Quá béo phì ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$)
- Có sử dụng amiodarone hay lithium, hay gần đây có sử dụng các thuốc cản quang có chứa iod
- Sống ở vùng có thiếu hụt iod từ trung bình đến nặng
- Với các đối tượng này, khi chuẩn bị có con cần được làm xét nghiệm TSH và FT4 để đánh giá chức năng tuyến giáp, trong quá trình mang thai cũng phải theo dõi thường xuyên.

Tuy nhiên xét về lợi ích, nguy cơ và giá thành nên sàng lọc suy giáp cho tất cả phụ nữ mang thai vào 3 tháng đầu thai kỳ.

Tài liệu tham khảo:

1. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum.
2. Khuyến cáo về bệnh nội tiết chuyên hóa, hội nội tiết đái tháo đường Việt Nam 2016, suy giáp và thai kỳ, nhà xuất bản y học Hà Nội.

5. VIÊM TUYẾN GIÁP HASHIMOTO

I. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh được Hashimoto mô tả từ năm 1912 với các đặc điểm: Tuyến giáp thâm nhiễm rất nhiều tế bào lympho, tuyến giáp bị xơ hoá, teo tế bào tuyến giáp, đồng thời xuất hiện nhiều tế bào ái toan mạnh. Viêm tuyến giáp Hashimoto là một biểu hiện viêm mạn tính thâm nhiễm lympho bào.

Năm 1956, Rose và Witebsky gây bệnh thực nghiệm trên thỏ. Sau đó các kháng thể kháng giáp đã được Doniach và Roitt phát hiện trong huyết tương người bệnh viêm giáp Hashimoto.

Cơ chế bệnh sinh chưa được hiểu rõ hoàn toàn, tuy nhiên tất cả các tác giả đều công nhận đây là một bệnh tự miễn. Trước đây khi chưa tìm được tự kháng thể trong máu người bệnh, bệnh thường chỉ được chẩn đoán xác định qua sinh thiết tuyến giáp.

Bệnh còn có các tên gọi khác như: Viêm tuyến giáp tự miễn, viêm tuyến giáp lympho mạn tính. Hiện nay các tác giả thống nhất có hai dạng:

- Viêm tuyến giáp Hashimoto đối với thể kinh điển.
- Các dạng viêm tuyến giáp tự miễn khác, trong đó có những biến dạng của Hashimoto, một số dạng thương tổn gần giống với Hashimoto như viêm tuyến giáp lympho trẻ em và thiếu niên, viêm tuyến giáp teo (các dạng này gây myxoedeme “vô căn”), viêm tuyến giáp teo không có triệu chứng.

Về dịch tễ học, tuy chưa có điều tra cơ bản nhưng nhiều ghi nhận cho thấy viêm giáp Hashimoto khá phổ biến, tần suất có chiều hướng gia tăng. Bệnh xảy ra ở nữ nhiều hơn (90%), bệnh xảy ra ở mọi lứa tuổi, nhưng thường gặp từ 30-60 tuổi, có yếu tố gia đình, có thể xảy ra cùng lúc với một số bệnh tự miễn khác như: thiếu máu ác tính, đái tháo đường, teo tuyến thượng thận vô căn, suy cận giáp vô căn, nhược cơ, viêm khớp dạng thấp, viêm gan mạn tấn công, bạch biến, bạc tóc sớm,

xơ gan do mật, hội chứng Sjogren. Riêng hội chứng Schmidt bao gồm các bệnh sau: Viêm tuyến giáp Hashimoto, suy thượng thận vô căn, suy cận giáp, đái tháo đường, suy buồng trứng.

II. BỆNH NGUYÊN VÀ BỆNH SINH

Viêm tuyến giáp Hashimoto là một bệnh miễn dịch, có sự phối hợp giữa miễn dịch tế bào và miễn dịch thể dịch.

- Miễn dịch tế bào: Quá trình tự miễn gây tổn thương tế bào tuyến giáp.
- + Tế bào tuyến giáp trở thành các tự kháng nguyên, biểu hiện trên bề mặt của tế bào. Nguyên nhân sâu xa dẫn đến hiện tượng này chưa được rõ, kháng nguyên phản ứng trong một diễn tiến phức tạp với các kháng thể đặc hiệu, với các tế bào có khả năng miễn dịch và bỏ thể cuối cùng gây huỷ hoại tế bào tuyến giáp.

Các kháng thể trong bệnh viêm giáp Hashimoto gồm: kháng thể kháng Thyroglobulin (Tg Ab), kháng thể kháng Thyroid peroxydase (TPO Ab), được gọi là kháng thể kháng microsom; và kháng thể kháng thụ thể TSH (TSH-R Ab). Trong giai đoạn đầu của bệnh viêm giáp Hashimoto, Tg Ab tăng rõ, TPO Ab tăng vừa; sau đó Tg Ab giảm dần và có thể biến mất, nhưng TPO Ab vẫn tồn tại nhiều năm. TSH-R Ab (loại ức chế) thường chỉ tăng trong thể viêm giáp teo kèm phù niêm và ở những người mẹ sinh con không có tuyến giáp.

Sự tăng các kháng thể Tg Ab và TPO Ab rất có giá trị trong chẩn đoán viêm giáp Hashimoto, trong lúc TSI (Thyroid stimulating immunoglobulin: globulin miễn dịch kích thích giáp) và TSH-R Ab giúp chẩn đoán bệnh Basedow chỉ cần thiết khi lâm sàng không rõ.

- + Các tế bào có khả năng miễn dịch làm tăng sinh một cách bất thường một dòng lympho T phụ, diễn tiến này xảy ra do khiếm khuyết lympho T ức chế. Người ta biết có hai nguyên nhân góp phần trong sự tăng sinh này: các yếu tố di truyền và yếu tố môi trường (virus, chuyển hoá...). Khi tế bào lympho T phụ tăng

sinh, chúng sẽ tác động lên lympho B sản xuất tự kháng thể (do sự kết hợp) và những lympho T tiêu huỷ (Lymphocytes T tueur) trực tiếp tấn công và tiêu huỷ tế bào tuyến giáp.

– Miễn dịch thể dịch:

Sự hoạt hoá các lympho B bởi các lympho T phụ dẫn đến sự tăng sinh và biệt hoá lympho B thành tương bào. Các tương bào này có khả năng sản xuất kháng thể chống lại các thành phần của tuyến giáp. Trong viêm giáp Hashimoto, người ta thấy nồng độ các kháng thể kháng Thyroglobulin và kháng thể kháng Microsome, ngoài ra người ta cũng đã phát hiện các kháng thể chống lại các cấu trúc khác của tuyến giáp (kháng mitochondrie, kháng bộ máy Golgi).

Sau hết cũng cần nhấn mạnh sự hiện diện của kháng thể chống lại các phản ứng miễn dịch, được gọi là kháng thể kháng idiotypes, các kháng thể này có khả năng chống lại các tình trạng bệnh lý.

– Tương quan với bệnh Basedow: Basedow cũng là một bệnh tự miễn, có những điểm tương đồng khá rõ rệt với viêm giáp Hashimoto, không loại trừ những trường hợp Basedow có tiến triển dẫn đến một viêm giáp Hashimoto.

– Giải phẫu bệnh: Có thể thấy các hình ảnh mô học khác nhau trên viêm giáp Hashimoto như sau:

+ Trong thể có tuyến giáp lớn, người ta thấy tuyến giáp gia tăng thể tích với lớp vỏ dày, nhu mô tuyến giáp màu vàng nhạt khá đồng chất, tế bào tuyến giáp tuy có giảm về số lượng nhưng lại phì đại về thể tích với chất keo (colloid), tế bào tuyến có những hóc nhỏ, tính acid cao với hạt nhân gia tăng sự bắt màu (gọi là tế bào Askénazie hoặc tế bào Hurthle). Điểm chủ yếu là sự thâm nhiễm tế bào lympho và tương bào.

+ Trong thể teo tuyến giáp: Do hậu quả của sự xơ hoá chiếm ưu thế, trong lúc sự thâm nhiễm lympho và tương bào không mạnh bằng.

Ở cả hai thể, các kháng thể gắn lên tế bào màng đáy, dùng miễn dịch huỳnh

quang có thể phát hiện được hiện tượng này.

III. CHẨN ĐOÁN

1. Lâm sàng

Viêm giáp Hashimoto có thể được chẩn đoán do các biểu hiện của viêm tuyến giáp hoặc các dấu hiệu của rối loạn chức năng giáp.

– Các biểu hiện viêm tại tuyến giáp: Tuyến giáp lớn gần đây, có khi kèm triệu chứng đau mơ hồ ở tuyến giáp, trong giai đoạn này có khi phát hiện một biểu hiện nhiễm độc giáp nhẹ.

Tuyến giáp có thể lớn lan toả cả hai thùy, đối xứng, theo hình dạng của tuyến giáp, mật độ đàn hồi. Cũng có thể gặp một tuyến giáp không đều đặn, có nhiều nốt nhỏ, không đối xứng, trội lên ở một thùy, tạo một vùng cứng chắc.

Có thể gặp trường hợp tuyến giáp lớn đè ép các cơ quan lân cận gây khó nuốt nhẹ do đè ép thực quản, thay đổi giọng nói do đè ép dây thần kinh quặt ngược...

– Dấu hiệu suy giáp: Một số trường hợp các biểu hiện suy giáp giúp hướng tới chẩn đoán. Tuyến giáp lớn kèm suy giáp ở người lớn rất gợi ý chẩn đoán viêm giáp Hashimoto. Riêng ở người già, viêm giáp Hashimoto có thể gặp dưới dạng một bệnh cảnh suy giáp nặng với tuyến giáp teo, cứng (trước đây gọi là suy giáp vô căn).

2. Cận lâm sàng

– Các xét nghiệm thường quy ít hữu ích trong chẩn đoán. Tốc độ lắng máu tăng nhẹ, điện di protein thấy gammaglobulin tăng.

– Thăm dò giúp chẩn đoán: Hormon giáp giảm, TSH tăng, Thyroglobulin tăng.

– Độ tập trung I^{131} tại tuyến giáp giảm.

– Xạ hình tuyến giáp thấy tuyến giáp trắng trong phần lớn các trường hợp. Chỉ nên làm xạ hình tuyến giáp trong trường hợp độ tập trung iod phóng xạ không quá thấp, hình ảnh tuyến giáp lớn thường đối xứng, không đồng chất, iod

tập trung không đồng đều, từng vùng đậm nhạt khác nhau.

- Siêu âm tuyến giáp là phương tiện rất có giá trị trong chẩn đoán, thấy hình ảnh tuyến giáp không đồng chất.

- Xét nghiệm miễn dịch học giúp chẩn đoán xác định: TPO Ab và Tg Ab dương tính trong hầu hết các trường hợp Hashimoto, trong đó TPO Ag nhạy hơn (TPO Ab: 90- 100%, Tg Ab: 90%). Ngoài ra các kháng thể khác cũng hiện diện nhưng tỷ lệ thấp hơn nhiều: TBI Ab (Thyrotropin binding inhibiting antibodies) 15-20%, TGI (Thyroid growth immunoglobulin), TGBI (Thyroid growth blocking immunoglobulin), kháng thể kháng T3, T4, kháng thể kháng thụ thể TSH loại ức chế.

- Chọc hút sinh thiết tuyến giáp bằng kim nhỏ cũng giúp chẩn đoán: thấy hình ảnh thâm nhiễm rất nhiều tế bào lympho và hiện diện tế bào Hurthle (là tế bào nang giáp dị sản ái toan - tế bào Hurthle cũng có thể gặp trong u giáp lành tính hoặc ác tính).

IV. BIẾN CHỨNG

Biến chứng chính của viêm giáp Hashimoto là dẫn đến suy giáp. Ở các người bệnh trẻ chỉ có 10-15% với bệnh cảnh tuyến giáp lớn kèm suy giáp sẽ đưa đến suy giáp vĩnh viễn. Ở người già thường gặp biến chứng suy giáp vĩnh viễn hơn, với một bệnh cảnh dương tính với các test tự kháng thể và TSH tăng cần điều trị lâu dài.

Hiếm khi viêm giáp Hashimoto dẫn đến một bệnh cảnh Lymphoma tuyến giáp, tuy nhiên hai bệnh cảnh này có liên quan với nhau hay không, cho đến nay vẫn chưa được rõ. Lymphoma tuyến giáp biểu hiện bởi sự tăng nhanh thể tích tuyến giáp dù đang được điều trị hormon liên tục. Lymphoma tuyến giáp được chẩn đoán dựa trên kết quả phẫu thuật, sinh thiết.

Chưa tìm thấy bằng chứng adenocarcinoma giáp xảy ra nhiều hơn trên viêm giáp Hashimoto, tuy nhiên hai bệnh này có thể đồng thời xảy ra trên tuyến giáp của người bệnh. Cần nghĩ đến ung thư giáp khi có nốt cứng ở tuyến giáp không cải

thiện với điều trị tích cực với hormon giáp. Cần sinh thiết bằng kim nhỏ để làm rõ chẩn đoán.

V. ĐIỀU TRỊ

- Corticoid không hiệu quả trên diễn tiến tự miễn của viêm giáp Hashimoto. Thuốc chỉ có chỉ định trong rất ít trường hợp có viêm tại chỗ.

- Điều trị chủ yếu là hormon thay thế với L.Thyroxin liều trung bình: 80-100µg/ngày, uống ngày 1 lần, nhằm ức chế TSH và điều chỉnh sự suy giáp. Không nên dùng T3 vì thuốc tác dụng mạnh, có thể làm người bệnh khó chịu và phải uống 2 lần/ngày.

- Về phẫu thuật: Rất hiếm khi có chỉ định.

VI. TIỀN LƯỢNG

Về phương diện tuyến giáp, có khi tuyến lớn dần gây chèn ép các cơ quan lân cận, sờ thấy tuyến giáp cứng, cần cảnh giác ung thư hoá. Có khi tuyến giáp ổn định hoặc giảm thể tích dần.

Diễn tiến đến suy giáp xảy ra gần như hầu hết viêm giáp Hashimoto, đây là giai đoạn cuối của bệnh.

Không điều trị viêm giáp Hashimoto thường dẫn đến phù niêm. Tuyến giáp lớn và phù niêm thường cải thiện tốt với điều trị hormon thay thế. Viêm giáp Hashimoto có khi trải qua giai đoạn gia tăng phóng thích T₃,T₄ gây triệu chứng nhiễm độc giáp thoáng qua. Biểu hiện này trước đây được gọi là “cường giáp tự khỏi” (spontaneous resolving hyperthyroidism) với biểu hiện độ tập trung iod phóng xạ giảm. Tuy nhiên biểu hiện này cũng có thể gặp trong viêm giáp bán cấp: tuyến giáp không mềm, máu lắng không tăng, tự kháng thể kháng giáp dương tính mạnh, chọc hút sinh thiết bằng kim nhỏ thấy thâm nhiễm lympho, và tế bào Hurthle. Chỉ điều trị triệu chứng, dùng propranolol cho đến khi triệu chứng cải thiện, phụ trợ thêm T₄ có khi cũng cần thiết.

Hashimoto có khi nằm trong bối cảnh bệnh lý đa nội tiết tự miễn, do đó cần

theo dõi thêm các biểu hiện tự miễn khác như thiếu máu ác tính, suy thượng thận, suy giáp, hoặc đái tháo đường. Hashimoto có khi dẫn đến một bệnh Basedow với lồi mắt và thương tổn da nặng. Viêm giáp mạn tính Hashimoto có thể làm giảm triệu chứng nhiễm độc giáp do vậy bệnh Basedow trong trường hợp này thường chỉ biểu hiện tổn thương mắt và da rậm rộ mà không có nhiễm độc giáp, bệnh cảnh được gọi là Basedow bìnhgiáp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2015), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Nội tiết – chuyển hóa, Nxb Y Học, Hà Nội.
2. Bệnh viện Chợ Rẫy (2018), phác đồ điều trị Nội Khoa, Nxb Y Học Chi nhánh Thành phố Hồ Chí Minh.
3. Bệnh viện Bạch mai (2019), Nội tiết nâng cao, Nxb Y Học, Hà Nội.

6. VIÊM TUYẾN GIÁP BÁN CẤP (DE QUERVAIN)

I. NGUYÊN NHÂN VÀ CƠ CHẾ BỆNH SINH

Viêm tuyến giáp bán cấp còn được coi là viêm giáp do virus (viêm giáp tế bào khổng lồ). Thường xảy ra sau nhiễm virus vài tuần.

Hiệu giá kháng thể kháng virus cúm, adenovirus, corksackie virus thường tăng và giảm sau vài tháng. Tuy nhiên không tìm thấy thể vùi của virus trong mô tuyến giáp và cấy cũng hiếm khi cho kết quả dương tính.

Tổn thương tuyến giáp cũng giống tổn thương viêm gan do virus.

Viêm tuyến giáp phá huỷ các tế bào tuyến giáp, giải phóng FT3, FT4, TSH hạ thấp - gây ra hội chứng nhiễm độc giáp. Hấp thu Iod và tổng hợp hormon giảm dần do tế bào tuyến giáp bị phá huỷ. Thảm nhuận đơn bào và đa nhân trung tính.

Có sự hiện diện của các u hạt với các tế bào epithelioid bao quanh, và sự hiện diện của tế bào khổng lồ nhiều nhân. Giai đoạn muộn có thể thảm nhuận mô sợi. Dù tuyến giáp bị phá huỷ nhiều trong giai đoạn toàn phát nhưng sau đó cấu trúc nhu mô học lại trở lại bình thường.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Lâm sàng

Thường gặp ở nữ, tuổi 40 - 50.

1.1. Triệu chứng chung

Xuất hiện hội chứng cúm, mệt, đau đầu, đau mỏi cơ, đau khớp, đau họng; Gày sút cân. Sốt nhẹ 37,5 - 38°C.

1.2. Đau vùng cổ

- Xuất hiện từ từ hoặc đột ngột, đau tăng khi nuốt.
- Tuyến giáp sưng to gấp 2-3 lần bình thường.
- Đau một bên hoặc hai bên lan lên tai, đau khắp cổ, hàm hoặc vùng thái dương. (Có thể đau hết thùy phải vài tuần rồi lại xuất hiện đau sang thùy trái).

Không có triệu chứng đau vùng cổ cũng không loại trừ chẩn đoán

viêm tuyến giáp bán cấp.

1.3. *Bướu cổ*

Bướu chắc cứng, to đều cả hai thùy, có thể to không đều; Đau khi thăm khám.

1.4. *Dấu hiệu nhiễm độc giáp*

Nhịp tim nhanh, run tay, vã mồ hôi. Các dấu hiệu cường giáp khác có thể gặp (sút cân, mệt...).

Giai đoạn nhiễm độc giáp có thể kéo dài từ một đến hai tháng. Hết giai đoạn nhiễm độc giáp là giai đoạn bình giáp, 1/3 đến 2/3 sẽ là giai đoạn suy giáp thoáng qua.

2. Cận lâm sàng

2.1. *Hội chứng viêm*

- Số lượng bạch cầu tăng, tỷ lệ tế bào lympho bình thường; máu lắng cao.
- Điện di protein: tăng σ và globulin.

2.2. *Xét nghiệm chức năng tuyến giáp*

- Giai đoạn cấp: TSH giảm, FT3 và FT4 tăng.
- Giai đoạn sau, FT3 và FT4 về bình thường.
- Kháng thể kháng tuyến giáp (kháng microsome, kháng peroxydase, anti thyroglobuline và anti recepteur TSH) thường (-).
- Xạ hình tuyến giáp: tuyến giáp không bắt I^{131} .
- Siêu âm tuyến giáp nhu mô tuyến giáp không đều có hình ảnh giảm âm.

3. Chẩn đoán phân biệt

- Các nguyên nhân đau vùng trước cổ.
- Xuất huyết trong nang tuyến hay trong tuyến gây đau khu trú.
- Viêm giáp Hashimoto khi có biểu hiện cấp cũng đau.
- Viêm giáp do vi trùng sinh mủ có phản ứng viêm mạnh hơn, bạch cầu tăng cao, có phản ứng sốt.
- Trong thể bệnh không đau, viêm giáp u hạt bán cấp ở giai đoạn toàn phát có thể bị chẩn đoán nhầm là bệnh Basedow. Tuy nhiên bệnh Basedow không đau vùng tuyến giáp và độ tập trung I^{131} thường là cao.

- Người bệnh có tuyến giáp lớn và đau đột ngột cần phải loại trừ ung thư di căn, cần phải chọc tế bào bằng kim nhỏ để chẩn đoán phân biệt.

III. TIẾN TRIỂN

- Chức năng tuyến giáp bình thường sau 6tuần.
- Đau giảm sau 15ngày.
- Máu lắng trở về bình thường nhưng chậm.
- Tỷ lệ khoảng 1-5% biểu hiện suy giáp vĩnh viễn.
- Có một số trường hợp khỏi hoàn toàn.
- Bệnh có thể dẫn đến viêm giáp tự miễn mạn tính.

IV. ĐIỀU TRỊ

Bệnh đôi khi tự khỏi nên chủ yếu là điều trị triệu chứng.

- Nhẹ: Giảm đau:
 - + Aspirin (Aspegic): 1 -3g/ngày
 - + Chống viêm nonsteroid: Voltaren 50mg 3lần/ngày hoặc Paracetamol.
 - Nặng: Prednisolon 20 - 40mg/ngày uống trong 2 - 3 tuần, giảm dần liều trong 3 tuần, sau 6 tuần có thể ngừng.
 - + Đáp ứng tốt với điều trị Prednisolon là một gợi ý chẩn đoán. Một số trường hợp người bệnh có triệu chứng trở lại khi ngừng prednisolon.
 - Trường hợp có biểu hiện cường giáp, điều trị chẹn giao cảm Arlocardyl 1 - 2 viên/ngày chia nhiều lần
 - Suy giáp kéo dài có thể điều trị bằng Levothyrox.

Không có chỉ định điều trị bằng thuốc kháng giáp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2015), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Nội tiết – chuyên hóa, Nxb Y Học, Hà Nội.
2. Bệnh viện Chợ Rẫy (2018), phác đồ điều trị Nội Khoa, Nxb Y Học Chi nhánh Thành phố Hồ Chí Minh.
3. Bệnh viện Bạch mai (2019), Nội tiết nâng cao, Nxb Y Học, Hà Nội.

7. VIÊM TUYẾN GIÁP MỦ

I. ĐẠI CƯƠNG

Viêm tuyến giáp mũ là một bệnh ít gặp. Bệnh còn được gọi là viêm tuyến giáp cấp tính, viêm tuyến giáp cấp tính do vi khuẩn...

Tuyến giáp nói chung có khả năng kháng khuẩn cao, một phần do có nhiều mạch máu, hệ bạch huyết, có lượng lớn iod tại mô tuyến giáp, sự tạo hydrogen peroxide trong tuyến giáp để tổng hợp hormon giáp, hơn nữa tuyến giáp nằm trong bao tách biệt với các tổ chức xung quanh.

Tuy nhiên, ở một số trường hợp, nhất là ở trẻ em sự tồn tại lỗ rò thông từ pyriform sinus ở phía trái tuyến giáp dễ dẫn đến tạo áp xe. Áp xe có thể tái phát bên trái tuyến giáp do lỗ rò xoang họng thứ tư (fourth branchial arch sinus fistula). Thống kê 526 trường hợp tồn tại bẩm sinh lỗ rò này ghi nhận có 45% các trường hợp bị viêm tuyến giáp cấp nhiễm trùng.

Viêm tuyến giáp mũ là bệnh hiếm gặp, tuy nhiên hiện nay với sự gia tăng các trường hợp suy giảm miễn dịch, bệnh có chiều hướng tăng theo. Viêm tuyến giáp mũ chiếm khoảng 0,1 - 0,7% các bệnh tuyến giáp, tỷ lệ tử vong có thể đến 12% hoặc hơn nếu không điều trị. Nói chung tỷ lệ gặp ở trẻ em nhiều hơn do liên quan đến tình trạng lỗ rò thông từ pyriform sinus, có đến 90% các trường hợp thương tổn phát triển từ thùy trái tuyến giáp. Khoảng 8% gặp ở tuổi trưởng thành (20-40 tuổi), và 92% gặp ở trẻ em.

Ở người suy giảm miễn dịch có thể gặp viêm tuyến giáp do nấm. Có khi viêm tuyến giáp mũ gặp trên trẻ em hóa trị liệu chữa ung thư.

II. NGUYÊN NHÂN

Vi trùng gây bệnh viêm tuyến giáp mũ thường gặp là *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Pneumococcus*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Bacteroides*, cũng có thể gặp *Pallidum*, *Pasteurella*, *Multocida*, *Porphyromonas*, *Eikenella* và lao.

Mầm bệnh có thể đến tuyến giáp bằng đường máu, bạch huyết hoặc trực tiếp từ ổ nhiễm khuẩn lân cận hay vết thương.

Ngoài ra viêm tuyến giáp mũ cũng có thể do các loại nấm như: *Coccidioides immitis*, *Aspergillus*, *Actinomyces*, *Blastomyces*, *Candida albicans*, *Nocardia*, *Actinobacter baumannii*, *Cryptococcus* và *Pneumocystis*. Các loại sau thường gặp trên các đối tượng suy giảm miễn dịch như AIDS, ung thư.

Áp xe tuyến giáp cũng có thể gặp trong bối cảnh bệnh ác tính kèm thông lỗ rò.

Viêm tuyến giáp mũ do *Clostridium perfringens* và *Clostridium septicum* dường như luôn luôn đi liền với ung thư đại tràng, ngoài ra cũng đã gặp các trường hợp viêm tuyến giáp mũ do ung thư vú di căn.

Chọc hút bằng kim nhỏ trong xét nghiệm tế bào học cũng là một yếu tố có thể gây viêm tuyến giáp mũ.

Về sinh lý bệnh, trong bối cảnh nhiễm trùng tuyến giáp thâm nhiễm bạch cầu đa nhân, bạch cầu lympho trong giai đoạn đầu, thường kèm với hoại tử và áp xe hóa. Giai đoạn lui bệnh có sự xơ hóa. Chọc hút bằng kim nhỏ xét nghiệm giúp chẩn đoán vi khuẩn gây bệnh qua nhuộm Gram, tìm nấm, hoặc cấy bệnh phẩm tìm kháng sinh đồ.

III. MÔ BỆNH HỌC

Sau khi vi khuẩn hoặc virus xâm nhập vào tuyến giáp gây ra quá trình viêm lan tỏa trong nhu mô tuyến và tổ chức liên kết. Tuyến giáp sưng to, phù nề do các hiện tượng sung huyết, xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính vào nhu mô tuyến giáp, nhiều nơi làm mũ, hoại tử.

Viêm mũ gây phá hủy các tổ chức xơ, sợi, tổ chức liên kết, thoái hóa trong dẫn đến giảm nhu mô và chức năng của tuyến.

IV. CHẨN ĐOÁN

1. Lâm sàng

Phần lớn các trường hợp diễn biến xảy ra từ từ, song cũng có trường hợp xảy ra cấp tính với hội chứng nhiễm trùng.

- Đau vùng tuyến giáp là triệu chứng nổi bật, có thể sờ thấy tuyến giáp lớn, nóng, mềm.

- Người bệnh không thể ngừng cổ, thường ngòì cúi đầu để tránh căng gây đau vùng tuyến giáp.

- Nuốt đau.

- Nói khó, khàn tiếng.

- Có thể có biểu hiện viêm tổ chức lân cận tuyến giáp, hạch cổ lớn, đau.

- Thân nhiệt tăng. Có thể có rét run nếu có nhiễm trùng huyết.

- Khi đã có áp xe, khám vùng tuyến giáp có thể thấy các dấu hiệu của khối áp xe như: nóng, đau, đỏ và lũng nhùng.

Triệu chứng lâm sàng ở trẻ em thường rõ hơn ở người lớn: người lớn có thể chỉ thấy khối đau mơ hồ ở vùng cổ, có thể không sốt.

Viêm tuyến giáp mủ có thể lan xuống ngực gây hoại tử trung thất, viêm màng

ngoài tim ở những trường hợp không có lỗ rò pyriform sinus. Bệnh thường xảy ra vào mùa thu, đông theo sau nhiễm trùng đường hô hấp trên.

Thường không kèm cường giáp hoặc suy giáp, tuy nhiên cá biệt có thể có biểu hiện rối loạn chức năng giáp khi viêm lan rộng, như trong các trường hợp viêm tuyến giáp do nấm, do lao. Viêm có thể gây thương tổn cấu trúc làm phóng thích một lượng hormon gây triệu chứng của nhiễm độc giáp.

Có khoảng 12% nhiễm độc giáp và 17% suy giáp ở viêm tuyến giáp cấp

nói chung. Chính tình trạng chức năng giáp không đồng bộ này gây khó khăn cho

đoán phân biệt giữa viêm tuyến giáp cấp và viêm tuyến giáp bán cấp khi cả hai trường hợp đều có đau tuyến giáp. Trường hợp lúc đầu có nhiễm độc giáp sau đó là suy giáp rồi trở về bình giáp sau điều trị đặc thù viêm tuyến giáp, đó thường là bệnh cảnh của viêm tuyến giáp mủ.

2. Cận lâm sàng

- Công thức máu có bạch cầu tăng cao, đa nhân chiếm ưu thế.

- Tốc độ lắng máu tăng.

- Xạ hình giáp thấy vùng không bắt giữ iod (nhân lạnh).

- Siêu âm tuyến giáp thấy vùng giảm âm trong giai đoạn đầu. Nếu áp xe được

thành lập, siêu âm giúp xác định chẩn đoán. Trong giai đoạn lui bệnh do điều trị đáp ứng tốt, siêu âm có thể thấy vùng giáp biến dạng kiểu teo ở vùng thương tổn, túi khí ở mô giáp và sẹo ở mô quanh tuyến giáp.

- Chọc hút tuyến giáp bằng kim nhỏ rất quan trọng giúp phân biệt viêm tuyến giáp mủ và viêm tuyến giáp bán cấp, chọc hút thấy mủ khẳng định chẩn đoán, xét nghiệm giúp xác định nguyên nhân gây bệnh, kháng sinh đồ giúp định hướng kháng sinh điều trị. Chọc hút còn có thể giúp làm giảm sự chèn ép khí quản ở các trường hợp viêm tuyến giáp mủ có làm di lệch khí quản.

- Không có kháng thể.

V. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Chẩn đoán phân biệt với các bệnh lý có khối tăng cảm và đau cấp tính ở vùng cổ trước như:

- Viêm tuyến giáp dạng u hạt bán cấp tính (bệnh De Quervain).
- Viêm mô lỏng lẻo vùng cổ trước, nhiễm khuẩn khoang sâu vùng cổ trước, nang ống giáp-lưỡi hay nang mang bội nhiễm.
- Bướu giáp thể nang biến chứng chảy máu cấp tính trong nang.
- U tuyến giáp lành hoặc ác tính.

VI. ĐIỀU TRỊ

- Dùng kháng sinh toàn thân thích hợp đường tĩnh mạch. Tốt nhất là dựa trên kháng sinh đồ. Khi chưa có kháng sinh đồ có thể lựa chọn kháng sinh nhạy cảm với vi khuẩn vùng khoang miệng như penicillin G liều cao, ampicillin..., có thể kết hợp với metronidazole hoặc clindamycin nếu nghi ngờ nhiễm khuẩn kỵ khí. Với các nhiễm khuẩn nặng, nhiễm khuẩn nghi ngờ xuất phát từ các ổ nhiễm khuẩn từ xa tới, cần lựa chọn các loại kháng sinh, kháng sinh phổ rộng như: cephalosporin thế hệ 3.

- Tại chỗ có thể dùng: chườm nóng, chiếu tia cực tím. Nếu sau một tuần dùng kháng sinh tích cực nhưng chọc hút thấy có mủ thì cần phải rạch tháo mủ, dẫn lưu và sau 6-8 tuần tiến hành cắt bỏ thùy viêm.

- Trường hợp viêm tuyến giáp do *Candida albican* có thể dùng amphotericin B và 5 fluconazol 100 mg/ngày.

- Phẫu thuật lấy lỗ rò (trong trường hợp rò xoang lê) sau khi đã điều trị kháng sinh để phòng tái phát.

VII. TIÊN LƯỢNG

Bệnh viêm tuyến giáp mãn thường kéo dài 3-6 tuần. Cũng có trường hợp có diễn biến xấu, một số trường hợp thương tổn tuyến giáp nặng gây suy giáp, do đó trước một viêm giáp nhất là các trường hợp viêm lan tỏa cần theo dõi chức năng tuyến giáp để có thái độ điều trị thích hợp. Phẫu thuật lấy lỗ rò để tránh tái phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2015), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Nội tiết – chuyên hóa, Nxb Y Học, Hà Nội.
2. Bệnh viện Chợ Rẫy (2018), phác đồ điều trị Nội Khoa, Nxb Y Học Chi nhánh Thành phố Hồ Chí Minh.
3. Bệnh viện Bạch mai (2019), Nội tiết nâng cao, Nxb Y Học, Hà Nội.

8. QUY TRÌNH CHẨN ĐOÁN ĐIỀU TRỊ SUY GIÁP BẨM SINH TIÊN PHÁT

(Sporadic congenital hypothyroidism)

I. ĐẠI CƯƠNG

Suy tuyến giáp bẩm sinh là bệnh nội tiết do rối loạn sản xuất hormon tuyến giáp không đủ đáp ứng nhu cầu chuyển hoá và quá trình sinh trưởng của cơ thể. Như vậy, bất kỳ nguyên nhân nào trong thời kỳ bào thai hoặc sau sinh làm cho tuyến giáp hoạt động không bình thường, làm giảm lượng hormon giáp trong máu đều có thể gây ra suy giáp. Tùy theo nguyên nhân tác động vào tuyến giáp thời kỳ bào thai hay tuổi trưởng thành mà gây ra suy giáp bẩm sinh hoặc mắc phải.

Suy giáp bẩm sinh (SGBS) là bệnh có tần suất mắc khá cao ở trẻ em, tỷ lệ mắc từ 1/3.000 đến 1/5.000 trẻ sơ sinh sống sau đẻ. Bệnh tuy có từ thời kỳ bào thai nhưng các dấu hiệu lâm sàng không xuất hiện ngay sau đẻ mà biểu hiện muộn hơn ở thời kỳ bú mẹ hoặc trong giai đoạn thanh thiếu niên. Khi đó chẩn đoán thường bị muộn, trẻ vĩnh viễn bị tàn phế tinh thần.

II. NGUYÊN NHÂN

1. Loạn sản tuyến giáp (Rối loạn về hình thái tuyến giáp)

Đây là nguyên nhân gây suy giáp vĩnh viễn hay gặp nhất, chiếm 80 – 95% trường hợp suy giáp bẩm sinh. Do sự phát triển bất thường trong bào thai của tuyến giáp, nguyên nhân chưa rõ.

- Có một số yếu tố liên quan:

+ Mùa: ở Nhật(cuối xuân và đầu thu), ở Úc và Canada(cuối mùa thu, đông)

+ Giới: thường gặp ở trẻ gái

+ chủng tộc: người da đen mắc bệnh thấp hơn người da trắng.

+ Liên quan nhóm HLA: HLA typ AW24 có nguy cơ suy giáp gấp 6 – 8 lần.

+ Nhiễm trùng: nhiễm Toxoplasma, E.coli, Clos. Perfringens...

+ Mẹ mang thai dung thuốc kháng giáp tổng hợp, tia X, phóng xạ.

- Không có tuyến giáp: hiếm gặp, chiếm khoảng 37% trong loạn sản tuyến giáp, trẻ có chết trước sinh hoặc ngay sau sinh.

- Giảm sản tuyến giáp và lạc chỗ tuyến giáp: rối loạn trong quá trình di cư hoặc rối loạn quá trình hình thành mầm tuyến giáp. Tuyến giáp chỉ còn một mầm nhỏ, hoặc lạc chỗ, vị trí lạc chỗ hay gặp: dưới lưỡi, sau lưỡi, giữa đáy lưỡi và tuyến giáp.

2. Rối loạn tổng hợp và rối loạn hoạt động của hormon giáp

Đây là nguyên nhân gây suy giáp vĩnh viễn hiếm gặp, bướu cổ là dấu hiệu đặc trưng của SGBS do thiếu men tổng hợp hormon giáp, tỷ lệ mắc bệnh qua sàng lọc là 1/40000. Bệnh di truyền gen lặn, trên nhiễm sắc thể thường.

- Rối loạn tập trung Iod: tuyến giáp không có khả năng bắt giữ Iod. Bệnh hiếm gặp, có thể xuất hiện sớm trong vài tháng đầu, hoặc muộn trong vài năm, iod niệu cao.

- Rối loạn hữu cơ hóa iodur: thiếu enzyme peroxydase, triệu chứng suy giáp rõ hoặc chỉ có bướu cổ, đôi khi kèm theo điếc (hội chứng Pendred).

- Rối loạn ghép đôi MIT, DIT: T3, T4 rất thấp hoặc không có, MIT và DIT tăng cao.

- Rối loạn tổng hợp Thyroglobin: do thiếu các enzyme phân giải TG, peptidase và protease, khôn giải phóng hormone giáp, T3, T4 rất thấp.

- Rối loạn khử Iod: do thiếu enzyme desiodase.

- Thiếu TSH: nguyên nhân có thể thiếu TSH đơn thuần hoặc phối hợp, thường kèm theo suy tuyến yên do rối loạn phát triển tuyến yên, u, chấn thương, nhiễm trùng, hoặc tia xạ.

- Do không đáp ứng hormone: Trẻ SGBS có bướu cổ, xét nghiệm thấy T4, T3 trong máu tăng cao, TSH bình thường hoặc hơi cao không phù hợp với nồng độ T4 và T3. Bệnh không có điều trị đặc hiệu.

3. Nguyên nhân do thuốc kháng giáp tổng hợp và iodua

Thuốc kháng giáp qua nhau thai gây bướu cổ và suy giáp thoáng qua vài tháng sau đẻ. Quá tải iod trong thức ăn, thuốc gây ra giảm hữu cơ hóa iod, giảm tổng hợp hormone giáp.

4. Bệnh đần độn địa phương

Bệnh xảy ra ở những vùng thiếu iod nặng và có các yếu tố gây bướu cổ, có 2 thể lâm sàng:

- Đần độn địa phương: thiếu iod trong thời kỳ bào thai gây phá hủy hệ thần kinh trong 5 tháng đầu hình thành não bộ. Trẻ chậm phát triển, câm điếc, tổn thương tiểu não, co cứng cơ.

- Thể phù niêm: chậm lớn, chậm phát triển tình thần, phù niêm, không điếc. Xét nghiệm: TSH tăng cao, T4, T3 trong máu giảm thấp. Độ tập trung iod tăng cao tại tuyến giáp.

5. U máu ở gan

Nguyên nhân gây suy giáp thoáng qua hiếm gặp. U máu gan lớn, xuất hiện từ khi sinh ra, có thể tạo ra mức độ tăng của deiodinase loại 3, dẫn đến "suy giáp tiêu hao", suy giáp tự thoái lui khi u máu ở gan được giải quyết.

II. SINH LÝ BỆNH SUY GIÁP BẨM SINH

1. Tác dụng lên sự phát triển của cơ thể và hệ thần kinh

Hormon giáp tăng biệt hóa tế bào, tăng tốc độ phát triển cơ thể, điều hòa phát triển xương. Khi suy giáp chậm cốt xương, cơ thể chậm phát triển. Thời kỳ bào thai hormone giáp kiểm soát các gen điều khiển protein của myelin và neuron. Thời kỳ sơ sinh hormone giáp ảnh hưởng tới sự phát triển và trưởng thành của tế bào não, tạo ra các synap và các bao myelin. Khi suy giáp bẩm sinh nếu không điều trị kịp thời, trẻ vừa bị lùn vừa chậm phát triển tinh thần trí tuệ nặng nề.

2. Tác động lên chuyển hóa vitamin

Hormon giáp thúc đẩy tổng hợp một số Co-enzym từ các vitamin. Suy giáp giảm tổng hợp vitamin A, tăng carotene trong huyết tương, trẻ có da màu vàng sáp.

III. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

1. Hội chứng suy giáp điển hình (suy giáp bẩm sinh)

1.1. Không có tuyến giáp

- Dấu hiệu thường gặp là vàng da sinh lý kéo dài trên 1 tháng, không tìm thấy nguyên nhân bệnh lý gan mật nên nghĩ đến SGBS. Ngoài ra, có thể thấy trẻ khóc yếu, tiếng khóc khàn. Da khô, lạnh, màu vàng sáp và nổi vân tím. Tóc khô, thưa, dễ gãy, đường chân tóc mọc thấp trước trán.

- Bộ mặt phù niêm: khoảng cách hai mắt xa nhau, khe mi hẹp, mi mắt nặng, mũi tẹt, má phệ, lưỡi dày, miệng luôn há.

- Dấu hiệu tiêu hoá: Trẻ ăn ít, bụng to bè, thoát vị rốn và táo bón kéo dài, dễ nhầm với bệnh phình đại tràng bẩm sinh.

- Phát triển tinh thần và vận động thường chậm so với tuổi. Trẻ không khóc, ngủ nhiều, ngủ cả khi bú, thờ ơ với xung quanh “trẻ rất ngoan”, chậm lẫy, bò, ngồi hoặc đi, chậm mọc răng, chậm liền thóp sau. Mức độ chậm phát triển tăng dần theo tuổi, chậm biết đi, chậm lớn, chậm nói, chậm đến trường hoặc không đi học được.

- Rối loạn phát triển hình thái: Đầu to, mặt thô, chân tay ngắn, bàn tay-bàn chân thô, bụng to bè kèm theo thoát vị rốn. Trẻ lớn hơn với khuôn mặt ngây ngô thiếu năng trí tuệ và người lùn dị hình không cân đối.

- Dị tật bẩm sinh liên quan: suy giáp bẩm sinh có liên quan đến tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh ảnh hưởng đến tim, thận, hệ tiết niệu, đường tiêu hóa và khung xương.

1.2. Suy giáp do lạc chỗ tuyến giáp

Có thể có triệu chứng suy giáp điển hình. Tuy nhiên đa số trường hợp chẩn đoán sau 1 tuổi, triệu chứng lâm sàng kín đáo, chậm phát triển, chậm cốt hóa xương, chậm phát triển tâm thần vận động.

1.3. *Suy giáp do rối loạn tổng hợp hormone*

Bướu giáp thường xuyên kết hợp với triệu chứng suy giáp. Khoảng 20% trường hợp bướu giáp biểu hiện ngay lúc sinh.

1.4. Suy giáp không đáp ứng hormone giáp

Có tính chất gia đình, bướu giáp, suy giáp, câm điếc và bất thường đầu xương.

1.5. Suy giáp do mẹ dùng các thuốc kháng giáp

Bướu giáp rất lớn có thể gây ngạt. Nếu mẹ dùng iod phóng xạ, trẻ chỉ có suy giáp không có bướu giáp.

1.6. Suy giáp do thiếu TSH

Thường kết hợp với thiếu hụt với các hormon khác của tuyến yên, bệnh nhân có biểu hiện của suy tuyến yên, triệu chứng suy giáp là thứ yếu.

2. Hội chứng suy giáp thoáng qua

Trẻ đẻ non, đẻ yếu có suy hô hấp, ngưng thở nhiều lần, vàng da kéo dài. T3, T4 giảm, TSH tăng từ tuần 1 – 8 sau sinh. Các triệu chứng giảm dần trong vài tuần. Do iod ở tuyến giáp trẻ sơ sinh thấp, chậm trưởng thành của hệ thống các enzyme.

IV. CÁC XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN SUY GIÁP BẨM SINH

1. Xét nghiệm đặc hiệu

Nồng độ TSH tăng cao $> 100 \mu\text{UI/ml}$, T4 giảm thấp $< 50 \text{ nmol/l}$ trong máu là tiêu chuẩn vàng để xác định SGBS.

2. Xét nghiệm không đặc hiệu:

Chụp X quang xương: đánh giá tuổi xương nhỏ hơn tuổi thực. Trẻ nhỏ hơn 3 tháng tuổi: chụp X quang khớp gối không thấy điểm cốt hóa ở đầu dưới xương đùi và đầu trên xương chày. Trẻ lớn chụp X quang cổ tay bàn tay trái tư thế thẳng: chậm các điểm cốt hóa ở cổ tay.

3. Xét nghiệm tìm nguyên nhân:

Siêu âm tuyến giáp: để mô tả hình dạng, kích thước và vị trí của tuyến giáp. Có thể phát hiện các trường hợp bướu cổ ở trẻ, kích thước tuyến giáp nhỏ, tuyến giáp lạc chỗ. Trẻ sơ sinh nghi ngờ bị suy giáp thoáng qua (ví dụ, do thiếu iốt hoặc phơi nhiễm, bệnh tuyến giáp tự miễn của mẹ hoặc thuốc kháng giáp trong thai kỳ). Sự hiện diện của một tuyến giáp bình thường trên siêu âm hoặc hỗ trợ chẩn đoán bệnh. Tuy nhiên, siêu âm không đáng tin cậy như chụp xạ hình tuyến giáp trong việc xác định các trường hợp rối loạn chức năng tuyến giáp.

Ghi hình tuyến giáp bằng Tc 99m: để xác định vị trí tuyến giáp bình thường, lạc chỗ hay thiếu sản.

Tự kháng thể tuyến giáp: đối với trẻ sơ sinh có mẹ mắc bệnh tuyến giáp tự miễn đã biết và ở các gia đình có anh chị em trước đó bị suy giáp bẩm sinh thoát qua, đo kháng thể kháng thụ thể TSH (ở mẹ và / hoặc thai nhi) có thể hữu ích trong chẩn đoán dạng suy giáp bẩm sinh thoát qua này.

Nồng độ thyroglobulin huyết thanh: được ủng hộ như một phương tiện để phân biệt giữa các nguyên nhân gây suy giáp bẩm sinh. Đối với trẻ sơ sinh không có tuyến giáp được phát hiện qua siêu âm, nồng độ thyroglobulin trong huyết thanh thấp phù hợp với loạn sản tuyến giáp, trong khi ở trẻ sơ sinh có tuyến giáp lớn trên hình ảnh, nồng độ thyroglobulin trong huyết thanh thấp chỉ ra khiếm khuyết gen thyroglobulin.

V. TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN SUY GIÁP BẨM SINH Ở TRẺ SƠ SINH

1. Lâm sàng: dựa vào bảng điểm Pavel Fort

STT	Triệu chứng lâm sàng	Điểm
1	Phù niêm (bộ mặt đặc biệt)	2
2	Da nổi vân tím	1
3	Thoát vị rốn	1
4	Thóp sau rộng > 0,5cm	1
5	Chậm lớn	1
6	Chậm phát triển tinh thần vận động	1
7	Táo bón kéo dài	2
8	Vàng da sinh lý kéo dài > 30 ngày	1
9	Thai già tháng > 42 tuần	1
10	Cân nặng thai > 3500g	1
	Tổng số điểm	12
	Nghi ngờ SGBS	>5

2. Cận lâm sàng:

Test sàng lọc sơ sinh dùng mẫu máu được trích từ gót chân trẻ trên các giấy đặc biệt, xét nghiệm thường quy vào ngày thứ 2- 5 sau sinh. Kiểm tra nồng độ TSH. Nồng độ TSH $\geq 20\mu\text{UI/ml}$ có giá trị chẩn đoán suy giáp tiên phát.

VI. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

- Điều trị càng sớm càng tốt
- Liệu pháp điều trị thay thế hormon giáp suốt đời để duy trì tình trạng bình giáp trừ một số trường hợp suy giáp thoáng qua.
- Liều lượng thuốc tăng dần theo tuổi, cân nặng.
- Mục tiêu điều trị: đảm bảo tăng trưởng và phát triển thần kinh bình thường.

2. Điều trị cụ thể

- Thuốc: Hormon giáp tổng hợp được lựa chọn là Thyroxin có tác dụng sinh lý kéo dài, hấp thu qua ruột đạt 50-70%. Tại tổ chức ngoại vi có hiện tượng chuyển đổi từ T4 sang T3, dễ dàng kiểm tra nồng độ thuốc đưa từ bên ngoài để theo dõi điều trị.
- Cách dùng thuốc: Uống ngày 1 lần vào trước bữa ăn sáng 1 giờ.
- Thuốc thyroxin dạng viên hàm lượng 50 μg , 100 μg . Dạng siro 1 giọt tương đương 5 μg .
- Trẻ sơ sinh, liều ban đầu 10- 14 $\mu\text{g/kg/ngày}$ có thể tăng đến 18 $\mu\text{g/kg/ngày}$ (từ 25 – 50 $\mu\text{g/ngày}$).
- Liều lượng thuốc:

Bảng 2: Liều lượng thuốc theo tuổi

Tuổi	$\mu\text{g/ngày}$	$\mu\text{g/kg/ngày}$
1 – 6 tháng	25-50	8-10
7 – 12 tháng	50-75	6-8
1 – 5 tuổi	75-100	5-6
6 – 12 tuổi	100-150	4-5
>12tuổi	100-200	2-3

- Theo dõi kết quả điều trị:

+ Nếu quá liều điều trị: trẻ kích thích, nhịp tim nhanh, ra nhiều mồ hôi, khó ngủ, tiêu chảy và nôn. Xét nghiệm thấy nồng độ T4 trong máu tăng cao > 200 nmol/l, TSH giảm thấp < 0,01 μ UI/ml. Liều cao kéo dài, tuổi xương phát triển nhanh, trẻ sẽ bị lùn.

+ Nếu chưa đủ liều điều trị: Trẻ vẫn chậm lớn, chậm phát triển tinh thần. Nồng độ TSH tăng cao nhưng nồng độ T4 trong máu bình thường.

+ Với liều điều trị thích hợp: Các dấu hiệu suy giáp giảm dần. Trẻ phát triển đuổi kịp chiều cao so với trẻ cùng tuổi. Trẻ nhanh nhẹn, đi học bình thường. Nồng độ TSH về bình thường và T4 ở giới hạn cao của bình thường. Tuổi xương bằng tuổi thực.

- Theo dõi điều trị và chỉnh liều: nên theo dõi nồng độ fT4 (hoặc T4) và TSH trong các khoảng thời gian sau để đảm bảo liều levothyroxin tối ưu :

+ 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị levothyroxin và cứ sau 2 tuần cho đến khi mức TSH huyết thanh về bình thường.

+ Cứ 1- 2 tháng trong 12 tháng đầu đời và hàng tháng đối với những người bị suy giáp từ trung bình đến nặng. Trẻ sơ sinh trong độ tuổi này thường cần điều chỉnh liều thường xuyên do tăng trưởng nhanh.

+ Cứ sau 1 - 3 tháng từ một đến ba tuổi.

+ Cứ sau 6 - 12 tháng cho đến khi tăng trưởng hoàn tất.

+ 4- 6 tuần sau khi có bất kỳ thay đổi nào về liều hoặc sau khi thay đổi loại levothyroxin.

- Điều trị suy giáp thoáng qua: có khả năng hồi phục, tùy thuộc vào nguyên nhân:

+ Suy giáp do kháng thể mẹ truyền qua: Nồng độ kháng thể chặn thụ thể TSH của mẹ thường giảm và biến mất trong khoảng từ sáu tuần đến sáu tháng tuổi. Điều trị hormon tuyến giáp có thể được ngừng lại vào thời điểm này, mặc dù có thể điều trị cho đến khi hai đến ba tuổi. Trước khi ngừng điều trị và xác nhận chức năng tuyến giáp bình thường.

+ Suy giáp do thừa iốt sẽ phục hồi chức năng tuyến giáp bình thường trong vòng vài tuần sau khi ngừng sử dụng iốt; những trường hợp như vậy đòi

hỏi phải theo dõi TSH và fT4 để xác nhận sự phục hồi cho bệnh nhân và thường không cần điều trị.

+ Thiếu iốt: các trường hợp thiếu iốt nhanh chóng được khắc phục bằng cách uống iốt đầy đủ.

+ "Suy giáp tiêu dùng" liên quan đến u máu gan: các trường hợp "suy giáp tiêu hao" liên quan đến u máu lớn thường giải quyết trong vài tháng đến một tuổi, nhưng họ cần điều trị levothyroxin cho đến khi bệnh hemangioma giải quyết.

- Chăm sóc trẻ bị suy giáp: cũng như chăm sóc những trẻ khỏe mạnh bình thường, chỉ cần nhớ cho trẻ uống thuốc đều đặn. Thuốc thường được uống cùng nước hoặc sữa mẹ trước khi ăn. Một số chất sẽ làm giảm hấp thu thuốc: canxi, sắt, sữa đậu nành...Trẻ vẫn được chích ngừa theo lịch đầy đủ. Khi trẻ bị ốm, trẻ vẫn phải uống thuốc tuyến giáp như hàng ngày.

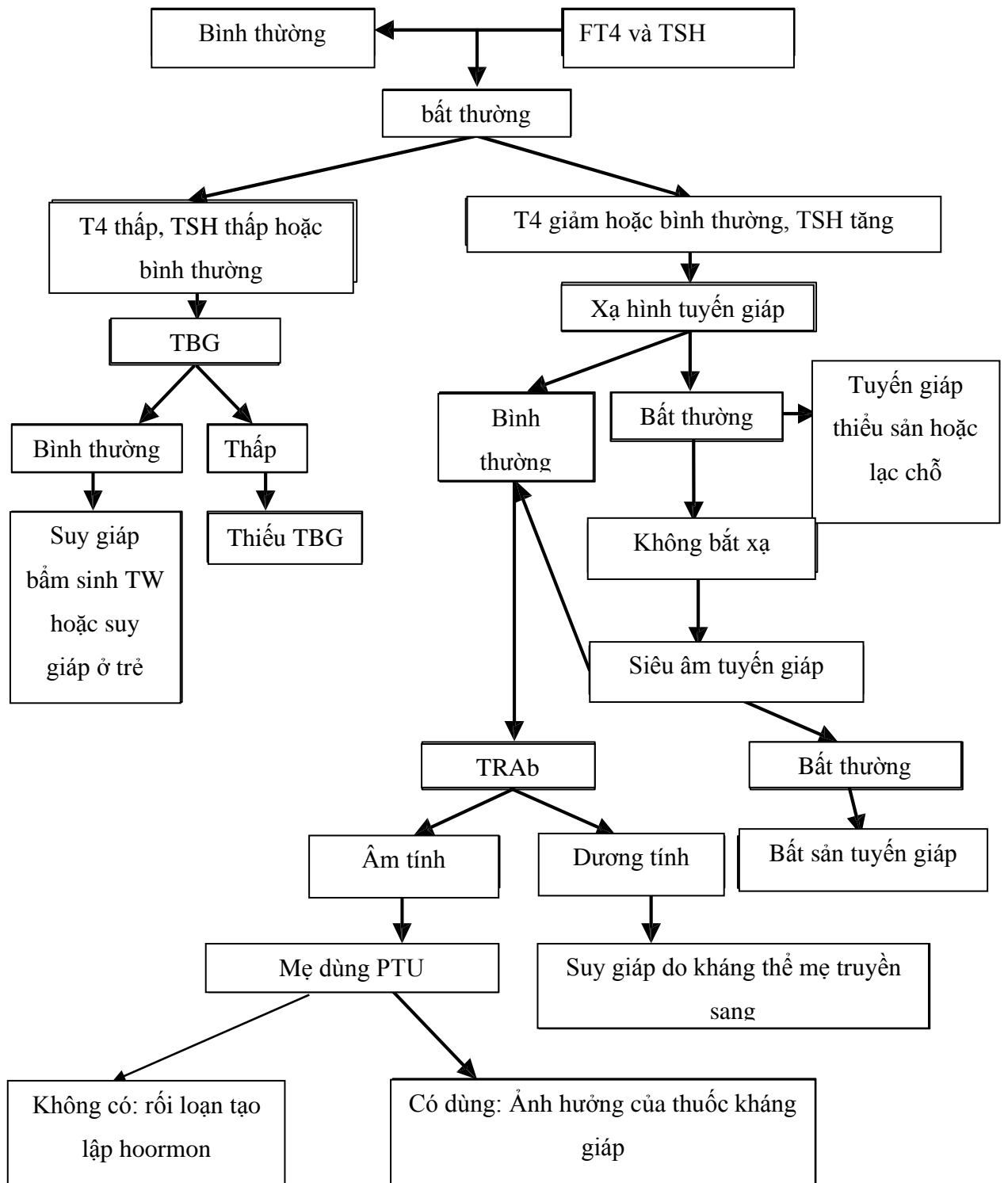
VII. CHƯƠNG TRÌNH SÀNG LỌC CHO TRẺ SƠ SINH

Bắt đầu từ ngày thứ 2 đến thứ 5 sau sinh, trẻ được lấy một giọt máu nhỏ ở gót chân và thấm vào một mẫu giấy nhỏ ở giấy thấm. mẫu giấy này được gửi đến trung tâm xét nghiệm để đo nồng độ TSH.

Nếu nồng độ TSH cao, trẻ có thể mắc suy giáp bẩm sinh nguyên phát. Gia đình sẽ được thông báo cho trẻ đến khám và có thể làm lại xét nghiệm bằng máu tĩnh mạch để xác định chẩn đoán.

Xét nghiệm này không xác định được suy giáp do nguyên nhân trung ương.

Sơ đồ tiếp cận một số nguyên nhân gây suy giáp bẩm sinh



Tài liệu tham khảo:

1. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh nội tiết chuyển hóa, Bộ y tế 2015.
2. Clinical features and detection of congenital hypothyroidism, uptodate 2020
3. Treatment and prognosis of congenital hypothyroidism, uptodate 2020
4. PGS TS BS Hoàng Thị Thủy Yên (2018), “suy giáp bẩm sinh”, Giáo trình nhi khoa tập 2, Bộ môn Nhi trường Đại Học Y Dược Huế.
5. Phác đồ điều trị nhi khoa bệnh viện nhi đồng 2 (2016), “suy giáp” trang 1140 – 1146.

9. SUY TIM MẠN

I. Định nghĩa:

Suy tim là một hội chứng lâm sàng biểu hiện bởi các triệu chứng cơ năng (khó thở, phù mắt cá chân, mệt mỏi) và thực thể (nhịp tim nhanh, nhịp thở nhanh, tĩnh mạch cổ nổi, phù ngoại vi, sung huyết phổi) gây ra bởi bất thường cấu trúc và/hoặc chức năng tim dẫn đến giảm cung lượng tim và/hoặc tăng áp lực trong buồng tim lúc nghỉ ngơi hoặc khi gắng sức.

Định nghĩa hiện tại của suy tim giới hạn ở giai đoạn khi triệu chứng lâm sàng xuất hiện rõ ràng. Trước khi triệu chứng xuất hiện, bệnh nhân có thể có bất thường về cấu trúc và/hoặc chức năng tim (rối loạn chức năng tâm thu hoặc tâm trương) là tiền đề cho suy tim tiến triển. Nhận thức được nguy cơ này là rất quan trọng vì nó liên quan tới tiên lượng xấu và việc bắt đầu điều trị ở giai đoạn này có thể làm giảm nguy cơ tử vong.

II. Nguyên nhân và các yếu tố thúc đẩy suy tim:

Với tất cả bệnh nhân suy tim, điều quan trọng là xác định được căn nguyên và các yếu tố thúc đẩy bệnh tiến triển hay các bệnh lý khác làm ảnh hưởng đến việc quản lý và điều trị bệnh.

1. Nguyên nhân:

- Bệnh động mạch vành
- Tăng tải áp lực mạn (tăng huyết áp, bệnh van tim gây nghẽn)
- Tăng tải thể tích mạn (có luồng thông trong tim, hở van tim)
- Bệnh cơ tim dẫn nở
- Rối loạn nhịp tim
- Bệnh tim do phổi
- Các tình trạng cung lượng cao
- Rối loạn chuyển hóa
- Nhu cầu dòng máu thái quá (thiếu máu mạn, dòng chảy thông động – tĩnh mạch hệ thông)

2. Các yếu tố thúc đẩy:

- Điều trị không thích hợp: Bệnh nhân tự ý giảm liều hoặc bỏ thuốc lợi tiểu, thuốc UCMC, digoxin hoặc chế độ ăn quá nhiều muối được cho là các yếu tố thúc đẩy. Vì vậy giáo dục bệnh nhân và gia đình bệnh nhân là việc rất quan trọng.

- Rối loạn nhịp: Hay gặp nhất là rung nhĩ, tuy nhiên bất kỳ rối loạn nhịp nhanh nào cũng có thể làm giảm chức năng tổng máu và chức năng đổ đầy của tim, làm nặng lên tình trạng thiếu máu cơ tim. Rối loạn nhịp chậm cũng có thể làm giảm cung lượng tim đặc biệt khi thể tích tổng máu không thể tăng thêm.

- Thiếu máu cơ tim hoặc nhồi máu cơ tim: Làm xấu đi tình trạng rối loạn chức năng thất trái và có thể làm nặng thêm mức độ hở hai lá do thiếu máu cơ nhú.

- Nhiễm trùng: Nhiễm trùng hô hấp là nguyên nhân phổ biến, tuy nhiên bất kỳ nhiễm trùng hệ thống nào cũng có thể làm xấu đi tình trạng suy tim do sự kết hợp của nhiều yếu tố như tác động của các cytokine viêm, nhịp nhanh xoang, sốt...

- Thiếu máu: Gây nên tình trạng tăng cung lượng tim dẫn đến suy tim mất bù, đồng thời suy tim cũng làm nặng hơn tình trạng thiếu máu.

- Các thuốc sử dụng phối hợp: Một số thuốc tác động trực tiếp làm suy yếu chức năng cơ tim (ví dụ: Thuốc chẹn kênh canxi - verapamil, diltiazem; thuốc chống rối loạn nhịp, thuốc gây mê, bắt đầu quá sớm với thuốc chẹn beta) cũng như những thuốc gây giữ muối nước (thuốc chống viêm không steroid - NSAIDs, estrogens, steroids, ức chế COX-2).

- Rượu: Do độc tố trực tiếp từ rượu hay những trường hợp lạm dụng rượu quá mức cũng có thể gây suy giảm chức năng tim và thúc đẩy các rối loạn nhịp xuất hiện.

- Thuyên tắc động mạch phổi: Nguy cơ tăng ở những bệnh nhân bất động với cung lượng tim thấp và rung nhĩ.

Tìm nguyên nhân gây thúc đẩy đợt cấp mất bù của suy tim rất quan trọng. Bệnh nhân đã xác định được yếu tố thúc đẩy, việc điều trị và quản lý thích hợp

(giáo dục bệnh nhân và gia đình bệnh nhân, điều chỉnh phác đồ điều trị ...) giúp làm giảm nguy cơ tái phát đợt cấp mắt bù.

III. Chẩn đoán:

1. Lâm sàng:

Đánh giá một bệnh nhân suy tim nên được bắt đầu bằng việc khai thác tiền sử rõ ràng, đầy đủ và thăm khám lâm sàng một cách kỹ càng. Các triệu chứng của suy tim gây ra do hai cơ chế chính là do giảm cung lượng tim và do quá tải dịch, bao gồm:

*** Các triệu chứng do quá tải dịch**

- Ở tuần hoàn phổi: Khó thở khi gắng sức, khó thở khi nằm, khó thở khi nghỉ ngơi, cơn khó thở kịch phát về đêm.

- Ở tuần hoàn ngoại vi: Phù (cần lưu ý rằng cũng có nhiều nguyên nhân khác nhau gây phù mắt cá chân như huyết khối hoặc tắc nghẽn tĩnh mạch, viêm tĩnh mạch, hạ albumin máu, bệnh lý thận, gan, tắc mạch bạch huyết...), gan to, tĩnh mạch cổ nổi, tiếng tim ngựa phi...

*** Các triệu chứng do giảm cung lượng tim**

- Mệt mỏi, gầy sút cân
- Đau tức ngực
- Mạch nhanh
- Tụt huyết áp.

Một điều rất quan trọng chúng ta cần phải ghi nhớ, suy tim là một bệnh lý có thể gây rối loạn chức năng đa cơ quan cho bệnh nhân. Thường không khó để gặp các bệnh nhân nhập viện trong bệnh cảnh:

- Các rối loạn về hệ tiêu hoá thứ phát do suy tim sung huyết ví dụ như gan to, cổ trướng, giảm tưới máu ruột, phù (chướng bụng, chán ăn, đầy hơi, nôn, buồn nôn, táo bón và vàng da).

- Các rối loạn về hệ sinh dục tiết niệu thứ phát do giảm tưới máu thận (thiểu niệu/vô niệu, tiểu nhiều lần, tiểu về đêm).

- Các triệu chứng thần kinh trung ương thứ phát do giảm tưới máu não và rối loạn điện giải (lú lẫn, giảm trí nhớ, lo lắng, đau đầu, mất ngủ, rối loạn hành vi, loạn thần, thao cuồng, ảo giác).

- Các triệu chứng thần kinh cơ: Chuột rút, gout, hội chứng ống cổ tay.

2. Cận lâm sàng:

* **Peptid lợi niệu:** BNP và NT-proBNP là các hormone lợi niệu được giải phóng từ tim, đặc biệt từ tâm thất. Tiền thân là chuỗi peptid proBNP trong các tế bào cơ tim, khi phóng thích vào máu sẽ bị thủy phân tạo thành NT-proBNP và BNP. NT-proBNP có thời gian bán hủy dài hơn và ổn định hơn BNP nên có độ nhạy cao hơn và thường được sử dụng trên lâm sàng. NT-proBNP có giá trị cao trong chẩn đoán âm tính bệnh nhân suy tim với ngưỡng là 125 pg/mL (suy tim mạn) và 300 pg/mL (đợt cấp) với giá trị dự báo âm tính lên đến 94 - 98%. Tuy nhiên, giá trị dự báo dương tính chỉ 44 - 57% (suy tim mạn) và 66 - 67% (suy tim cấp).

Chẩn đoán suy tim giai đoạn ổn định được đặt ra khi: BNP > 35 pg/ml hoặc ProBNP > 125 pg/ml. Chẩn đoán đợt cấp của suy tim mạn hoặc suy tim cấp khi: BNP > 100 pg/ml hoặc Pro-BNP > 300 pg/ml.

Hạn chế:

- Không loại trừ được nguyên nhân gây khó thở đồng thời khác.
- Không dùng để chẩn đoán đợt cấp của suy tim.
- Không có giá trị định hướng điều trị.
- Không phân biệt được suy tim phải do bệnh phổi hay do tăng áp ĐMP thứ phát từ tim trái.

- BNP và NT-proBNP có xu hướng giảm ở người béo phì và tăng ở bệnh nhân suy thận, nhiễm khuẩn.

* **Siêu âm tim:** Là thăm dò quan trọng nhất và bắt buộc ở bệnh nhân suy tim. Nếu siêu âm tim không ủng hộ chẩn đoán suy tim trong khi các triệu chứng lâm sàng gợi ý suy tim, cần cân nhắc chẩn đoán khác hoặc chuyển bệnh nhân đến chuyên gia đánh giá lại.

Các tổn thương có thể gặp trên siêu âm tim (theo ESC 2016):

- Các dị tật bẩm sinh: thông liên nhĩ, thông liên thất, còn ống động mạch...
- Bệnh lý van tim: hẹp hở van hai lá, hẹp hở van động mạch chủ...
- Bệnh lý màng ngoài tim: viêm màng ngoài tim cấp/mạn, VMNT co thắt, tràn dịch màng ngoài tim...
- Bệnh lý thiếu máu cơ tim: rối loạn vận động các thành tim...
- Bệnh cơ tim: bệnh cơ tim phì đại, bệnh cơ tim thâm nhiễm..
- Đánh giá áp lực động mạch phổi (ALĐMP)
- Biến chứng của suy tim: huyết khối trong buồng tim do giãn buồng tim, giảm co bóp hoặc phình...

* **Điện tâm đồ:** Không có biến đổi đặc hiệu trên bệnh nhân suy tim. Các bất thường hay gặp bao gồm: Nhịp nhanh xoang, nhịp chậm xoang, các rối loạn nhịp, tăng gánh thất trái, các biến đổi của thiếu máu cơ tim hoặc nhồi máu cơ tim, bất thường hệ thống dẫn truyền.

* **Xquang ngực thẳng:** Cho phép đánh giá tình trạng sung huyết phổi và chẩn đoán nguyên nhân gây khó thở khác không phải nguyên nhân tim mạch. Dấu hiệu hay gặp bao gồm: Bóng tim to, sung huyết phổi với dịch phế nang, mạch máu thùy trên phổi nổi, dấu hiệu mờ hình cánh bướm và đường Kerley B, tràn dịch màng phổi.

* **Các thăm dò bổ trợ khác:**

- Xét nghiệm máu: Men tim Troponin I hoặc Troponin T, nguyên nhân thiếu máu (sắt, acid folic, B12), bệnh tự miễn, điện di protein và các globulin miễn dịch...
- Xét nghiệm nước tiểu
- Khí máu động mạch
- Đo chức năng hô hấp
- Test gắng sức: Điện tâm đồ, siêu âm tim...
- Chụp động mạch vành, MRI tim, thông tim thăm dò huyết động, xạ hình cơ tim.

3. Phân loại suy tim

* Phân loại mức độ suy tim theo NYHA:

NYHA	Đặc điểm
I	Bệnh nhân có bệnh tim nhưng không có triệu chứng cơ năng nào, vẫn sinh hoạt và hoạt động thể lực gần như bình thường.
II	Các triệu chứng cơ năng chỉ xuất hiện khi gắng sức nhiều. Bệnh nhân bị giảm nhẹ các hoạt động về thể lực.
III	Các triệu chứng cơ năng xuất hiện kể cả khi gắng sức rất ít, làm hạn chế nhiều các hoạt động thể lực.
IV	Các triệu chứng cơ năng tồn tại một cách thường xuyên, kể cả lúc bệnh nhân nghỉ ngơi không làm gì cả.

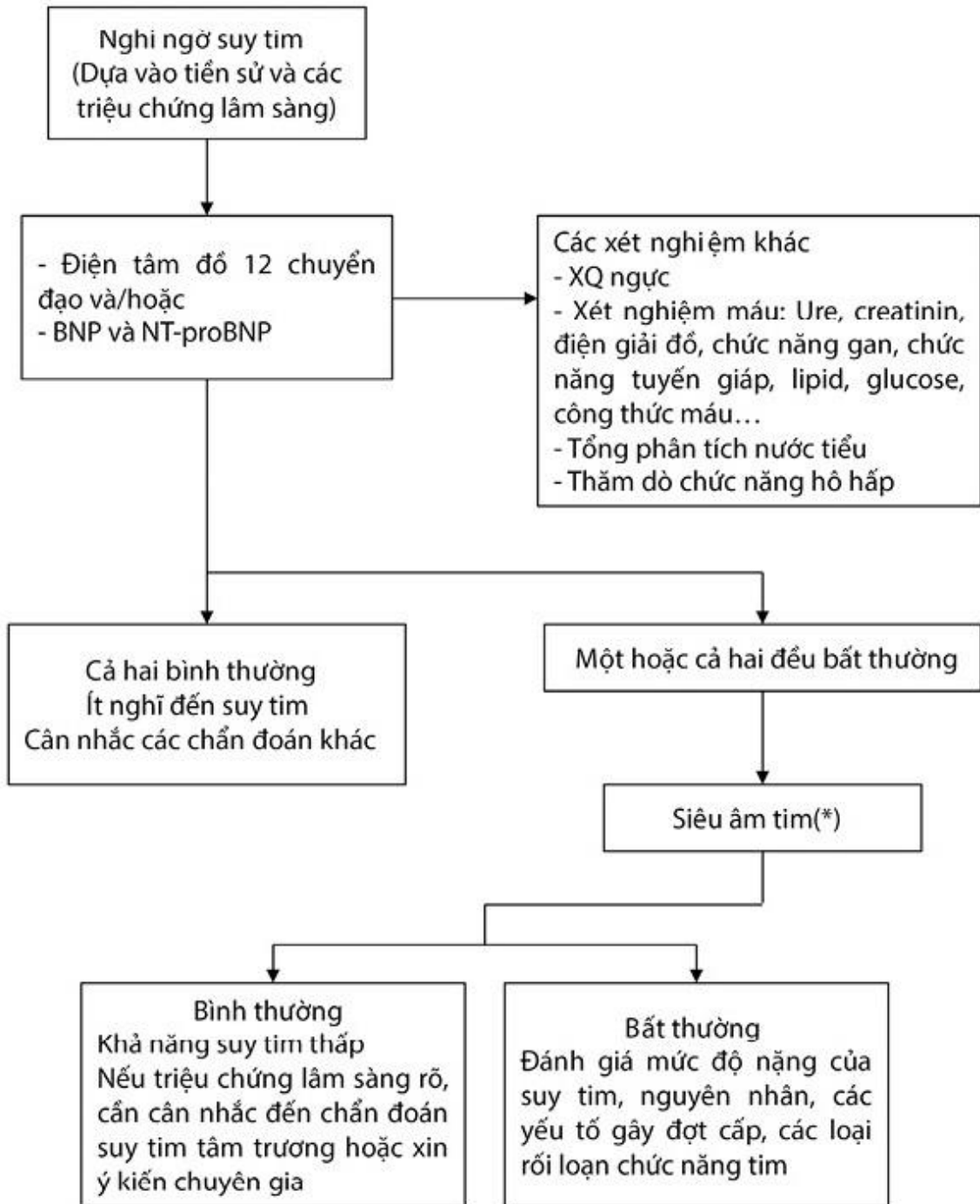
NYHA: New York Heart Association (Hiệp hội Tim mạch New York)

* Phân loại theo hội tim mạch châu Âu (ESC 2016)

Thể suy tim	Suy tim với phân suất tổng máu thất trái giảm	Suy tim với phân suất tổng máu thất trái giảm vừa	Suy tim với phân suất tổng máu thất trái bảo tồn	
Tiêu chuẩn	1	Triệu chứng cơ năng và/ hoặc thực tồn	Triệu chứng cơ năng và/ hoặc thực tồn	
	2	EI < 40%	EI: 40 – 49%	EI ≥ 50%
	3		1. Tăng nồng độ các peptid lợi niệu 2. Ít nhất thêm một tiêu chuẩn: a. Bằng chứng tổn thương cấu trúc tim (phì đại thất và/hoặc nhĩ trái). b. Rối loạn chức năng tâm trương thất trái.	1. Tăng nồng độ các peptid lợi niệu 2. Ít nhất thêm một tiêu chuẩn: a. Bằng chứng tổn thương cấu trúc tim (phì đại thất và/hoặc nhĩ trái). b. Rối loạn chức năng tâm trương thất trái.

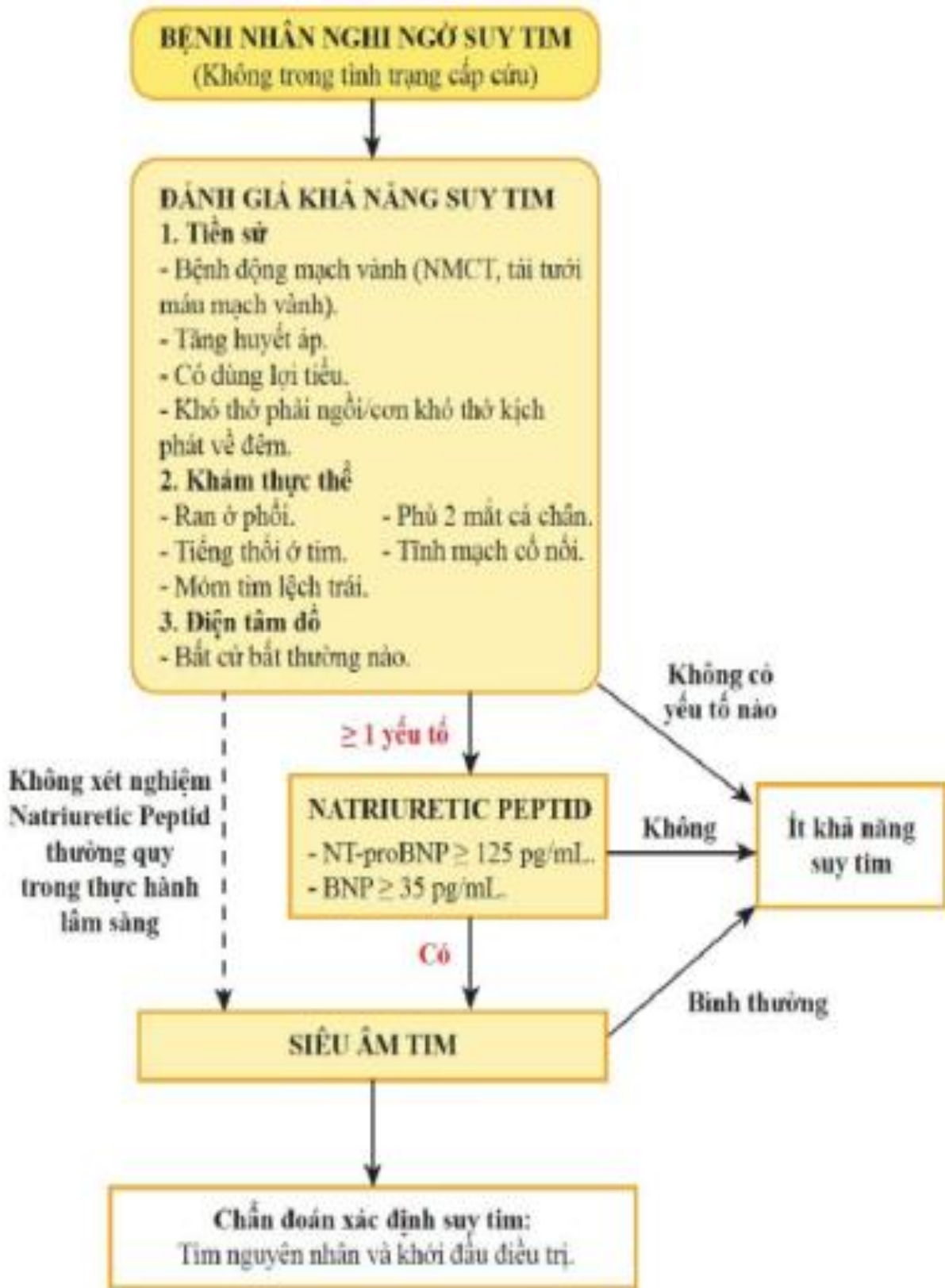
* Phân loại giai đoạn suy tim theo AHA/ACC 2016:

Giai đoạn	Đặc điểm	Đối tượng
A	Có nguy cơ bị suy tim nhưng chưa có bằng chứng về tổn thương cấu trúc và chức năng tim, chưa có triệu chứng suy tim trên lâm sàng.	Các bệnh nhân tăng huyết áp, xơ vữa mạch, đái tháo đường, béo phì, hội chứng chuyển hóa
B	Có bằng chứng về tổn thương cấu trúc và chức năng tim nhưng chưa có triệu chứng suy tim trên lâm sàng	Nhồi máu cơ tim cũ, phì đại thất trái, giảm EF, tổn thương van tim
C	Có nguy cơ bị suy tim nhưng chưa có bằng chứng về tổn thương cấu trúc và chức năng tim, có triệu chứng suy tim trên lâm sàng (tiền sử/ triệu chứng nhập viện lần đầu)	Bệnh nhân có bệnh tim cấu trúc và chức năng trước đó và kèm theo các triệu chứng của suy tim
D	Suy tim không đáp ứng với điều trị	Bệnh nhân có các triệu chứng suy tim rõ ràng khi chỉ gắng sức nhẹ hoặc khi nghỉ ngơi/ các bệnh nhân phải nhập viện vì suy tim



Lược đồ chẩn đoán suy tim

(Nguồn: sách Oxford Handbook of Cardiology 2.0)



Tiếp cận chẩn đoán suy tim mạn tính theo Hội tim mạch châu Âu (ESC 2016)

IV. Điều trị:

1. Điều trị chung – không dùng thuốc:

- Chế độ nghỉ ngơi
- Chế độ ăn giảm muối (< 3g NaCl/ngày)
- Hạn chế dịch
- Loại bỏ các yếu tố nguy cơ: béo phì, hút thuốc, stress, kiểm soát các bệnh kèm theo,...

- Thở oxy trong trường hợp suy tim nặng, khó thở

2. Điều trị nguyên nhân:

- Tăng huyết áp: Kiểm soát tốt huyết áp bằng thay đổi lối sống kết hợp dùng thuốc giúp ngăn ngừa sự xuất hiện và làm chậm sự tiến triển của suy tim

- Đái tháo đường: Bệnh nhân đái tháo đường/tiền đái tháo đường có nguy cơ suy tim cao hơn người có đường máu bình thường.

+ Thuốc được lựa chọn đầu tiên để kiểm soát đường máu trên bệnh nhân suy tim bao gồm metformin và thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển Natri-Glucose 2 (SGLT2i).

+ Các thuốc ức chế SGLT2 (dapagliflozin, empagliflozin...) làm tăng đào thải đường và muối qua nước tiểu bằng cách ức chế tái hấp thu glucose và natri ở ống thận nên có lợi cho điều trị suy tim.

+ Các thuốc đồng vận thụ thể GLP-1 cũng được chứng minh hiệu quả bảo vệ tim mạch nhưng có tác động trung tính trên tiêu chí nhập viện do suy tim.

- Bệnh mạch vành: Điều trị tối ưu hoặc tái thông mạch vành

- Bệnh van tim hoặc dị tật bẩm sinh: nếu có thể, cần xem xét sớm chỉ định can thiệp qua da (nong van bằng bóng, đóng các lỗ thông bằng dù...) hoặc phẫu thuật sửa chữa các dị tật, thay van tim.

- Rối loạn nhịp tim: Suy tim do rối loạn nhịp tim kéo dài thì phải có biện pháp điều trị các rối loạn nhịp tim một cách hợp lý: dùng thuốc, sốc điện, đốt điện hay cấy máy tạo nhịp.

- Các nguyên nhân khác: thiếu máu nặng, thiếu vitamin B1, ...

3. Các nhóm thuốc điều trị suy tim mạn hiện nay:

- Thuốc ức chế men chuyển: được coi là lựa chọn hàng đầu trong điều trị suy tim. Các nghiên cứu đã chứng minh rõ vai trò của thuốc ỨCMC trong điều trị suy tim, không chỉ làm giảm triệu chứng mà còn cải thiện được tiên lượng bệnh rất đáng kể. Chống chỉ định: Hẹp động mạch thận hai bên, phụ nữ có thai.

- Thuốc *ức chế thụ thể AT1 của angiotensin II (ỨCTT)*: Được chỉ định khi bệnh nhân không dung nạp với thuốc ỨCMC hoặc có thể lựa chọn từ đầu trong điều trị suy tim. Chống chỉ định: như ỨCMC.

- *Thuốc ức chế kép thụ thể Angiotensin Neprilysin (ARNI)*: chỉ định điều trị trong suy tim mạn tính có phân suất tống máu thất trái giảm, đặc biệt khi bệnh nhân đã điều trị bằng các nhóm thuốc suy tim cơ bản tối ưu nhưng không đáp ứng. Chống chỉ định: như ỨCMC.

- Thuốc chẹn beta: Các thuốc chẹn beta giúp cải thiện sống còn, giảm tái nhập viện do đợt cấp và giảm đột tử do tim trên bệnh nhân suy tim. Hiện nay, chỉ có 4 loại thuốc chẹn beta có thể dùng trong điều trị suy tim: carvedilol; metoprolol, bisoprolol và nebivolol. Chống chỉ định: suy tim đang ở giai đoạn mất bù, nhịp chậm, hen phế quản.

- Lợi tiểu kháng aldosterone: Làm giảm tỉ lệ tử vong và nhập viện ở bệnh nhân suy tim nặng. Chống chỉ định: suy thận nặng, tăng kali máu.

- Lợi tiểu ngoài nhóm kháng aldosterone: chỉ định trong trường hợp suy tim có ứ huyết.

- Glucosid trợ tim: Chỉ định: Suy tim với cung lượng tim thấp, bệnh cơ tim giãn, đặc biệt khi có nhịp tim nhanh; suy tim có kèm các rối loạn nhịp trên thất, đặc biệt trong rung nhĩ hay cuồng nhĩ. Liều thấp digoxin (khoảng 0,125 mg/ngày) có hiệu quả làm giảm triệu chứng và tỷ lệ tái nhập viện trong suy tim mạn tính. Chống chỉ định: Nhịp tim chậm; block nhĩ - thất cấp II, cấp III chưa được đặt máy tạo nhịp; rối loạn nhịp thất; hội chứng Wolff - Parkinson - White; bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn; hẹp van động mạch chủ hoặc hẹp van động mạch phổi nặng.

- *Nhóm chẹn kênh If (Ivabradine)*: Khuyến cáo trên bệnh nhân suy tim có triệu chứng (NYHA II-IV), EF < 35%, nhịp xoang, tần số tim > 70 ck/phút dù đã tối ưu hóa điều trị suy tim bằng chẹn beta (liều tối đa điều trị suy tim hoặc liều cao nhất bệnh nhân có thể dung nạp được), ức chế men chuyển, kháng aldosterone. Thuốc được chứng minh làm giảm tỷ lệ tử vong do nguyên nhân tim mạch và tái nhập viện do suy tim.

3.1 Thuốc lợi tiểu

Lợi tiểu làm giảm tình trạng quá tải dịch giúp cải thiện triệu chứng ứ dịch ở phổi và tuần hoàn hệ thống.

- Lợi tiểu không giúp cải thiện tiên lượng bệnh, ngoại trừ nhóm kháng aldosterone (spironolactone và eplerenone),

- Lợi tiểu quai là nhóm thuốc có tác dụng lợi tiểu mạnh và thường được lựa chọn ở bệnh nhân suy tim sung huyết mức độ trung bình đến nặng.

- Lợi tiểu thiazide có thể sử dụng phối hợp với lợi tiểu quai cho trường hợp phù kháng trị. Tuy nhiên phải hết sức thận trọng và cần theo dõi thường xuyên điện giải đồ tránh tình trạng mất nước, hạ natri, hạ kali, hạ magie máu.

- Lợi tiểu gây hoạt hóa hệ renin-angiotensin-aldosterone và nên được sử dụng kết hợp với thuốc ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin II khi có thể.

BẢNG 10.6 Hướng dẫn thực hành trong điều trị bệnh nhân suy tim với lợi tiểu quai	
Vấn đề gặp phải	Đề xuất xử trí
Hạ kali/ magie máu	<ul style="list-style-type: none"> - Tăng liều thuốc ƯCMC/ƯCTT - Thêm lợi tiểu kháng aldosterone - Bổ sung kali, magie. Cân nhắc bổ sung các chế phẩm kali, magie ở dạng muối hữu cơ giúp kali và magie dễ hấp thu hơn. Ngược lại, các dạng muối vô cơ của kali, magie dễ phân ly nên dễ bị hydrat hóa và khó thấm qua màng tế bào.
Hạ natri máu	<ul style="list-style-type: none"> - Hạn chế dịch - Dừng lợi tiểu thiazide hoặc thay bằng lợi tiểu quai - Giảm liều hoặc dừng lợi tiểu quai nếu có thể - Truyền thuốc tăng co bóp cơ tim đường tĩnh mạch - Cân nhắc lọc máu - Cân nhắc thêm một số thuốc lợi tiểu có tác dụng tăng natri máu: Tolvaptan (Samsca)...
Tăng acid uric máu/Goute	<ul style="list-style-type: none"> - Cân nhắc sử dụng các thuốc hạ acid uric máu - Goute có triệu chứng sử dụng colchicine giảm đau - Tránh sử dụng NSAIDs
Thiếu dịch	<ul style="list-style-type: none"> - Đánh giá tình trạng dịch - Cân nhắc giảm liều lợi tiểu
Đáp ứng kém hoặc không đáp ứng với thuốc lợi tiểu	<ul style="list-style-type: none"> - Kiểm tra việc tuân thủ điều trị, lượng muối và dịch đưa vào cơ thể - Xem lại việc sử dụng các thuốc khác (NSAIDs, glucocorticoid) - Tăng liều lợi tiểu - Cân nhắc chuyển từ furosemide sang bumetanide hoặc torsemide - Thêm lợi tiểu kháng aldosterone - Kết hợp lợi tiểu quai và lợi tiểu thiazide/metolazone - Chia liều lợi tiểu quai 2 lần/24 giờ hoặc uống khi đói - Cân nhắc truyền lợi tiểu tĩnh mạch ngắn hạn - Cân nhắc truyền liều thấp dopamine
Suy thận (tăng quá mức ure và/hoặc creatinin máu)	<ul style="list-style-type: none"> - Kiểm tra tình trạng thiếu dịch - Dừng các thuốc gây độc cho thận (ví dụ NSAIDs, trimethoprim...) - Dừng thuốc kháng aldosterone - Nếu dùng phối hợp lợi tiểu quai và lợi tiểu thiazide thì dừng lợi tiểu thiazide - Cân nhắc giảm liều ƯCMC/ƯCTT - Cân nhắc lọc máu

BẢNG 10.7		Liều lợi tiểu sử dụng ở bệnh nhân suy tim (ESC 2016)		
Nhóm thuốc lợi tiểu	Liều khởi đầu (mg)	Liều duy trì hằng ngày (mg)		
Lợi tiểu quai				
Furosemide	20 - 40	40 - 240		
Bumetanide	0,5 - 1	1 - 5		
Torasemide	5 - 10	10 - 20		
Lợi tiểu thiazide				
Bendroflumethiazide	2,5	2,5 - 10		
Hydrochlorothiazide	25	12,5 - 100		
Metolazone	2,5	2,5 - 10		
Indapamide	2,5	2,5 - 5		
Lợi tiểu giữ kali				
	(+)ƯCMC/ ƯCTT	(-)ƯCMC/ ƯCTT	(+)ƯCMC/ ƯCTT	(-)ƯCMC/ ƯCTT
Spironolactone/ eplerenone	12,5 - 25	50	50	100 - 200
Amiloride	2,5	5	5 - 10	10 - 20
Triamterene	25	50	100	200

3.2. Thuốc ức chế men chuyển:

Thuốc ức chế men chuyển (ƯCMC) giúp giảm tỷ lệ tử vong, tỷ lệ mắc bệnh, cải thiện triệu chứng, mức độ dung nạp với gắng sức và chất lượng cuộc sống, giảm tỷ lệ nhập viện. Thuốc ƯCMC còn giúp cải thiện chức năng tim hoặc ít nhất là ngăn cản sự suy giảm chức năng thất trái sau này.

BẢNG 10.8		Liều thuốc ƯCMC ở bệnh nhân suy tim (Theo ESC 2016)	
Tên dược chất	Liều khởi đầu (mg)	Liều tối đa (mg)	
Captopril	6,25 x 3 lần/24 giờ	50 x 3 lần/24 giờ	
Enalapril	2,5 x 2 lần/24 giờ	10 - 20 x 2 lần/24 giờ	
Lisinopril	2,5 - 5 x 1 lần/24 giờ	20 - 40 x 1 lần/24 giờ	
Ramipril	2,5 x 1 lần/24 giờ	5 x 2 lần/24 giờ	
Trandolapril	0,5 x 1 lần/24 giờ	4 x 1 lần/24 giờ	

Cần nhắc điều trị thuốc ức chế men chuyển ở bệnh nhân suy tim

* Chức năng thận giảm

- Một số bệnh nhân có thể tăng nhẹ nồng độ ure và creatinin máu nhưng thường không đáng ngại.

- Nồng độ creatinin máu tăng $< 50\%$ giá trị nền hoặc nồng độ creatinin máu $< 265 \mu\text{mol/L}$ với liều thấp UCMC có thể dung nạp được.

- Kiểm tra việc đang sử dụng phối hợp các thuốc có thể gây độc cho thận (ví dụ: NSAIDs, kháng sinh...).

- Nếu creatinin máu $> 265 \mu\text{mol/L}$ nhưng $< 310 \mu\text{mol/L}$ cần giảm nửa liều thuốc UCMC và theo dõi chặt chẽ.

- Nếu creatinine $\geq 310 \mu\text{mol/L}$, cần ngưng sử dụng thuốc UCMC và theo dõi chặt chẽ chức năng thận.

* Tăng kali máu

- Kiểm tra việc sử dụng các thuốc khác gây tăng kali máu (lợi tiểu giữ kali, thức ăn...).

- Nếu kali máu $> 5,5 \text{ mmol/L}$ cần giảm $\frac{1}{2}$ liều thuốc UCMC và theo dõi xét nghiệm sinh hóa.

- Nếu kali máu tăng $> 6 \text{ mmol/L}$, dừng thuốc UCMC và theo dõi xét nghiệm sinh hóa.

- Xử trí hạ Kali máu, khi bệnh nhân có biến đổi điện tâm đồ và có triệu chứng của tăng kali máu.

3.3. Thuốc ức chế thụ thể AT1 của angiotensin II (UCTT):

Như thuốc UCMC, thuốc UCTT giúp giảm tỷ lệ tử vong và mắc bệnh (giúp cải thiện triệu chứng, mức độ dung nạp với gắng sức và chất lượng cuộc sống cùng với làm giảm tỷ lệ cần phải nhập viện) và còn giúp cải thiện chức năng tim hoặc ít nhất là ngăn cản sự suy giảm chức năng thất trái sau này.

Được chỉ định khi bệnh nhân không dung nạp với thuốc UCMC hoặc có thể lựa chọn từ đầu trong điều trị suy tim.

BẢNG 10.9		Liều thuốc ức chế thụ thể trong điều trị suy tim (theo ESC 2016)	
Tên dược chất	Liều khởi đầu (mg)	Liều mục tiêu (mg)	
Candesartan	4 - 8 x 1 lần/24 giờ	32 x 1 lần/24 giờ	
Valsartan	40 x 2 lần/24 giờ	160 x 2 lần/24 giờ	
Losartan	50 x 1 lần/24 giờ	150 x 1 lần/24 giờ	

3.4. Thuốc chẹn beta giao cảm:

Thuốc chẹn beta làm giảm tỷ lệ tử vong và bệnh suất (cải thiện triệu chứng, tăng khả năng gắng sức, cải thiện chất lượng sống, giảm nguy cơ nhập viện) và cải thiện hoặc ít nhất là ngăn ngừa quá trình suy giảm chức năng tâm thất.

* Chống chỉ định

- Hen phế quản là chống chỉ định tương đối với các thuốc chẹn beta trong điều trị suy tim (theo hướng dẫn điều trị suy tim ESC 2016). Có thể cân nhắc các thuốc chẹn beta chọn lọc ưu thế trên thụ thể beta 1 (như nebivolol, bisoprolol ...) tuy nhiên cần hết sức thận trọng. Không khuyến cáo sử dụng thuốc chẹn beta giao cảm ở những trường hợp hen phế quản nặng, cơn hen phế quản cấp tính hoặc những trường hợp hen phế quản tái phát cơn nhiều.

- Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) không phải là chống chỉ định đối với việc sử dụng các thuốc chẹn beta trên bệnh nhân suy tim, trừ đợt cấp COPD. Ưu tiên dùng các thuốc chẹn beta chọn lọc ưu thế beta 1 (như nebivolol, bisoprolol ...). Bệnh nhân cần phải được theo dõi chặt chẽ sau khi dùng thuốc. Một số nghiên cứu lâm sàng gần đây đã chứng minh nebivolol, bisoprolol an toàn ở nhóm bệnh nhân suy tim có kèm theo bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính giai đoạn ổn định.

- Block nhĩ thất cấp II hoặc III, hội chứng suy nút xoang (ở bệnh nhân không có máy tạo nhịp tim vĩnh viễn).

- Nhịp chậm xoang (< 50 nhịp/phút).

* **Liều khởi đầu thuốc chẹn beta**

- Ngày nay, các khuyến cáo về suy tim đều ủng hộ sử dụng chẹn beta giao cảm càng sớm càng tốt ở bệnh nhân suy tim có suy giảm chức năng tâm thu thất trái. Chẹn beta giao cảm nên được khởi đầu khi bệnh nhân tương đối ổn định về lâm sàng, có thể khởi trị song song cùng với thuốc nhóm UCMC, điều chỉnh liều sao cho bệnh nhân có thể dung nạp được.

- Bắt đầu với liều thấp và tăng liều chậm sau mỗi 2 - 4 tuần.
- Theo dõi bệnh nhân về các triệu chứng và dấu hiệu suy tim tiến triển, tụt huyết áp hoặc tần số tim chậm quá mức.
- Liều mục tiêu dựa trên bằng chứng hoặc khả năng dung nạp tối đa.

BẢNG 10.10 Liều lượng thuốc chẹn beta trong điều trị suy tim (ESC 2016)		
Nhóm thuốc chẹn beta	Liều khởi đầu (mg)	Liều mục tiêu (mg)
Bisoprolol	1,25 x 1 lần/24 giờ	10 x 1 lần/24 giờ
Carvedilol	3,125 x 2 lần/24 giờ	25 – 50 x 2 lần/24 giờ
Metoprolol succinate	12,5 x 1 lần/24 giờ	200 x 1 lần/24 giờ
Nebivolol *	1,25 x 1 lần/24 giờ	10 x 1 lần/24 giờ

3.5. Thuốc đối kháng Aldosterone

Thuốc đối kháng aldosterone làm giảm cả tỷ lệ tử vong và số lần tái nhập viện do làm giảm các triệu chứng suy tim.

Một số chú ý khi sử dụng thuốc kháng aldosterone:

- Không nên sử dụng khi mức lọc cầu thận < 30ml/phút hoặc Kali máu > 5mEq/l
- Nên khởi đầu với liều thấp
- Nguy cơ tăng kali nếu dùng chung với liều cao UCMC hoặc UCTT
- Tránh dùng chung với NSAID

BẢNG 10.11 Liều thuốc kháng aldosterone trong điều trị suy tim (ESC 2016)		
Các nhóm thuốc kháng aldosterone	Liều khởi đầu (mg)	Liều mục tiêu (mg)
Spirolactone	25 x 1 lần/24 giờ	50 x 1 lần/24 giờ
Eplerenone	25 x 1 lần/24 giờ	50 x 1 lần/24 giờ

3.6. Digoxin

Digoxin cùng với chẹn beta là thuốc hữu ích để kiểm soát tần số thất ở bệnh nhân rung nhĩ kèm suy tim (khi tần số thất > 80 nhịp/phút khi nghỉ ngơi hoặc > 110 - 120 nhịp/phút khi gắng sức), tuy nhiên vai trò của digoxin hạn chế hơn trên những bệnh nhân có nhịp xoang hoặc rung nhĩ đã được kiểm soát tần số.

Digoxin đã được chứng minh là làm giảm số lần tái nhập viện nhưng không giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân nhịp xoang (thử nghiệm DIG).

Theo khuyến cáo về điều trị suy tim của ESC 2016, digoxin nên được sử dụng để làm giảm triệu chứng và nguy cơ nhập viện ở những bệnh nhân suy tim có nhịp xoang khi đã tối ưu hóa điều trị bằng thuốc nhóm UCMC chẹn beta giao cảm và lợi tiểu kháng aldosterone.

* Chỉ định

- Digoxin được khuyến cáo sử dụng để kiểm soát tần số ở những bệnh nhân suy tim có kèm rung nhĩ. Có thể sử dụng kết hợp với nhóm chẹn beta giao cảm.

- Digoxin nên được xem xét ở những bệnh nhân nhịp nhanh xoang phối hợp với thuốc chẹn beta để kiểm soát tần số tim (> 80 nhịp/phút khi nghỉ ngơi hoặc > 110 - 120 nhịp/phút khi gắng sức) trong kiểm soát tần số thất.

- Digoxin nên được xem xét ở những bệnh nhân còn triệu chứng khi đã tối ưu điều trị với các thuốc UCMC, chẹn beta và kháng aldosterone, không tính đến việc kiểm soát tần số tim.

* **Chống chỉ định**

- Nhịp chậm xoang (< 50 nhịp/phút) hoặc block nhĩ thất cấp II hoặc III mà không có máy tạo nhịp tim vĩnh viễn.

- Hội chứng tiền kích thích (Wolff – Parkinson – White).

* **Đánh giá khi bắt đầu điều trị bằng digoxin**

- Nên sử dụng đường uống, trừ khi có trường hợp khẩn cấp trên lâm sàng có thể cân nhắc dùng đường tĩnh mạch.

- Một số loại thuốc (amiodarone, diltiazem, verapamil, một số loại kháng sinh) và suy thận có thể làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương.

- Theo dõi nồng độ kali huyết thanh (hạ kali máu) và các dấu hiệu của ngộ độc thuốc.

* **Liều dùng**

- Liều dùng ở người Việt Nam nên khoảng 0,125 - 0,25 mg/ngày, nếu dùng liều cao (0,25 mg/ngày) nên có 1 - 2 ngày trong tuần không dùng thuốc.

- Giảm nửa liều trên bệnh nhân suy thận có MLCT < 30 mL/phút (0,0625 mg mỗi ngày hoặc 0,125 mg cách ngày).

3.7. Nhóm chẹn kênh If (Ivabradine)

Khuyến cáo trên bệnh nhân suy tim có triệu chứng (NYHA II-IV), EF < 35%, nhịp xoang, tần số tim > 70 ck/phút dù đã tối ưu hóa điều trị suy tim bằng chẹn beta (liều tối đa điều trị suy tim hoặc liều cao nhất bệnh nhân có thể dung nạp được), ức chế men chuyển, kháng aldosterone. Thuốc được chứng minh làm giảm tỷ lệ tử vong do nguyên nhân tim mạch và tái nhập viện do suy tim.

Liều khởi đầu: 5 mg x 2 lần/24 giờ, tối đa 7,5 mg x 2 lần/24 giờ.

Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan, suy thận nhẹ - trung bình. Không sử dụng khi có suy gan nặng (Child-Pugh C) hoặc MLCT < 15 mL/phút.

3.8. Thuốc ức chế kép thụ thể Angiotensin Neprilysin (ARNI)

Kết hợp sacubitril/valsartan (sacubitril là tiền chất, sau đó chuyển hóa thành chất ức chế en- zym Neprilysin, làm tăng nồng độ các peptide lợi niệu) được khuyến cáo như điều trị thay thế cho nhóm UCMC hoặc UCTT giúp làm giảm nguy cơ nhập viện do suy tim và giảm tỷ lệ tử vong trên bệnh nhân suy tim

mạn phân suất tổng máu giảm còn triệu chứng dù đã được điều trị tối ưu bằng ỨCMC/ ỨCTT, chẹn beta và kháng aldosterone.

3.9. Thuốc hydralazine và isosorbide dinitrate (H-ISDN)

Trong suy tim mạn tính, sự kết hợp giữa hydralazine và isosorbide dinitrate nên được xem xét khi:

- Lựa chọn thay thế cho thuốc ỨCMC hoặc ỨCTT ở những bệnh nhân không dung nạp hoặc có chống chỉ định với cả hai loại thuốc này.

- Hoặc như là một liệu pháp bổ sung điều trị tối ưu cho bệnh nhân suy tim, tức là đã dùng ỨCMC/ỨCTT, chẹn beta, kháng aldosterone nhưng vẫn còn triệu chứng.

- Liều khởi đầu:

- Hydralazine 25 mg x 3 lần mỗi ngày, mục tiêu: 75 mg x 3 lần mỗi ngày.

- Isosorbide dinitrate 20 mg x 3 lần mỗi ngày, mục tiêu: 40 mg x 3 lần mỗi ngày

3.10. Thuốc chống đông đường uống và kháng kết tập tiểu cầu cho bệnh nhân suy tim

Chống đông đường uống cũng như các thuốc kháng ngưng tập tiểu cầu không được sử dụng thường quy trong điều trị suy tim vì không làm cải thiện tiên lượng hay tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân này.

Chống đông đường uống được chỉ định trên bệnh nhân suy tim nếu kèm theo một trong các yếu tố sau: Rung nhĩ, huyết khối trong buồng tim, phình thất trái, van nhân tạo hoặc các bệnh lý khác có chỉ định dùng chống đông (tắc động mạch phổi, huyết khối tĩnh mạch sâu).

Tương tự, không có bằng chứng chứng minh hiệu quả của aspirin trên bệnh nhân suy tim mà không có bệnh lý xơ vữa mạch máu đi kèm.

3.11. Nhóm thuốc ức chế SGLT2

Nghiên cứu DAPA-HF được báo cáo tại hội nghị ESC 2019 – nghiên cứu RCT đầu tiên của nhóm ức chế SGLT2 trên đối tượng bệnh nhân suy tim phân suất tổng máu giảm (HF_{rEF}) có hoặc không có đái tháo đường. Nghiên cứu DAPA-HF có thể mở ra một hướng mới trong điều trị suy tim, có thể cân nhắc

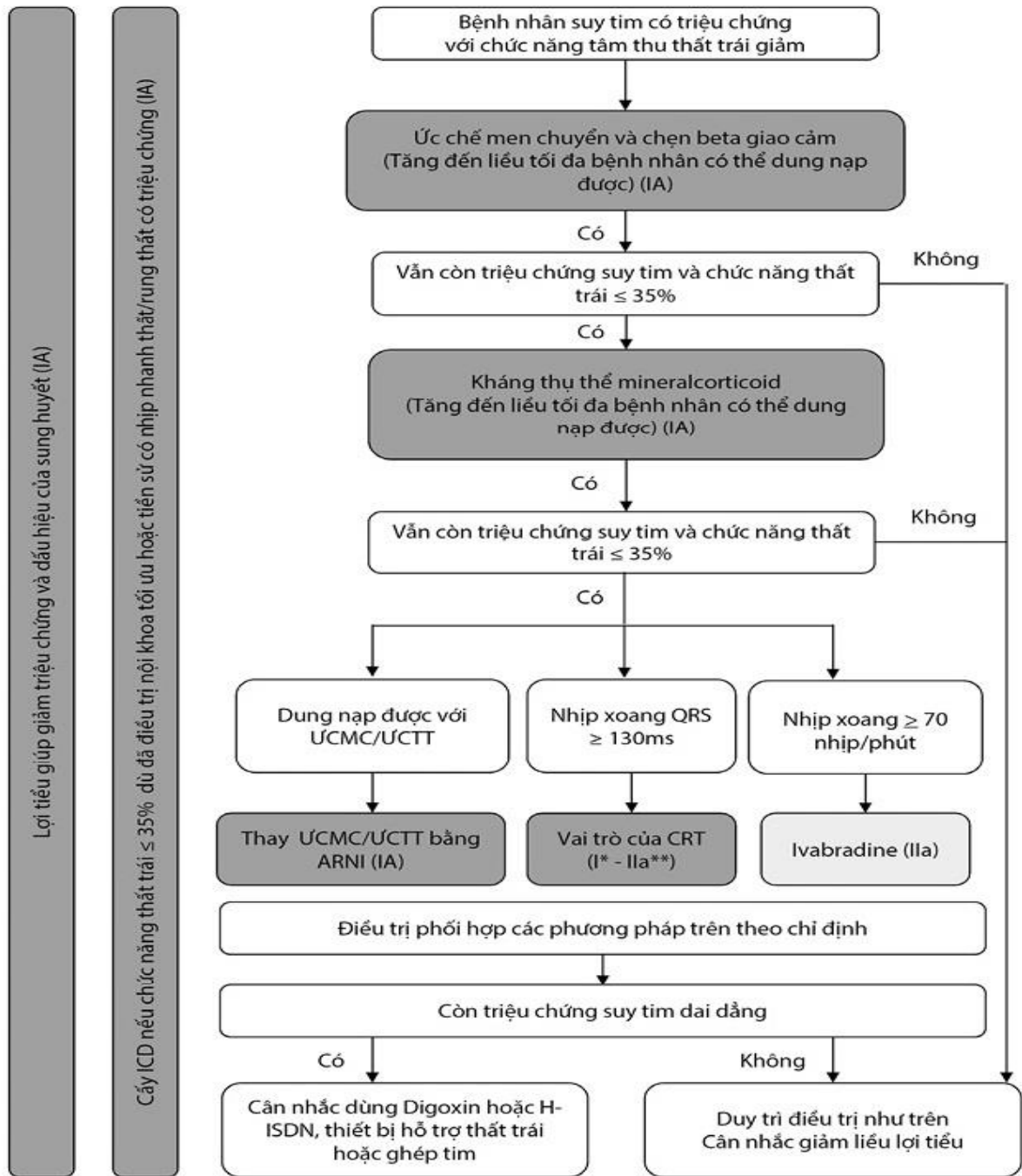
sử dụng các thuốc nhóm ức chế SGLT2 trên cả những nhóm bệnh nhân không mắc đái tháo đường như một liệu pháp điều trị mới và tiêu chuẩn trong điều trị bệnh nhân suy tim có phân suất tống máu giảm.

3.12. Các thuốc bị CCD trên bệnh nhân suy tim EF giảm có phân độ NYHA III-IV

- Thuốc điều trị đái tháo đường nhóm Thiazolidinedione (glitazone).
- Các thuốc kháng viêm giảm đau không steroid, ức chế COX-2.
- Thuốc chẹn kênh canxi nhóm diltiazem và verapamil.
- Các thuốc trên làm tăng nguy cơ suy tim nặng hơn và tăng tỷ lệ nhập viện do suy tim.

4. Điều trị bằng dụng cụ:

- Cấy máy tạo nhịp phá rung.
- Dụng cụ trợ thất.
- Máy tạo nhịp



Sơ đồ hướng dẫn điều trị bệnh nhân suy tim có triệu chứng với chức năng tâm thu thất trái giảm (theo ESC 2016)

Chú Thích: ARNI: thuốc ức chế thụ thể Angiotensin/Nepriylisin, CRT: liệu pháp tái đồng bộ cơ tim, ICD: cây máy phá rung tự động, H-ISDN: hydralazine và isosorbide dinitrate, ỨCMC/ỨCTT: thuốc ức chế men chuyển/ thuốc ức chế thụ thể.

V. Vấn đề giáo dục sức khỏe cho bệnh nhân suy tim và theo dõi lâu dài

- Đây là một biện pháp rất quan trọng và mang lại hiệu quả đối với bệnh nhân suy tim mạn tính.

- Bệnh nhân phải được giáo dục kỹ về lối sống, về chế độ ăn uống, tránh những yếu tố nguy cơ (hút thuốc lá, rượu), tránh các thuốc có hại đến suy tim như corticoid, thuốc chống viêm khác...

- Tiếp tục điều trị tốt các yếu tố nguy cơ như tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu.

- Bệnh nhân cần được chuẩn bị tâm lý, có sự phối hợp tốt trong điều trị và chung sống với bệnh.

- Bệnh nhân vẫn được khuyến khích tập thể dục đều đặn trong khả năng cho phép.

- Bệnh nhân cần tự mình theo dõi các diễn biến sức khỏe và các rối loạn như huyết áp, nhịp tim, triệu chứng lâm sàng, mức độ khó thở... để điều chỉnh và thông báo cho các bác sỹ biết.

VI. Những bệnh đồng mắc phổ biến ở bệnh nhân suy tim

1. Tăng huyết áp:

Nên được điều trị tích cực ở tất cả bệnh nhân suy tim EF giảm và EF bảo tồn.

- Huyết áp mục tiêu ban đầu < 140/90 mmHg trên tất cả các bệnh nhân và lâu dài có thể < 130/80 mmHg ở nhóm các bệnh nhân < 65 tuổi hoặc các bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ tim mạch cao nhưng không hạ HATT dưới 120 mmHg và HATr dưới 70 mmHg.

- Trên bệnh nhân suy tim EF giảm, ưu tiên dùng thuốc hạ áp nhóm UCMC, UCTT, chẹn beta giao cảm, lợi tiểu và/hoặc nhóm kháng aldosterone nếu cần.

2. Đái tháo đường:

Guideline hướng dẫn điều trị suy tim mới nhất hiện nay theo ESC 2019 khuyến cáo có thể cân nhắc lựa chọn nhóm ức chế SGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin và canagliflozin) ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có kèm theo

bệnh lý tim mạch hoặc thuộc nhóm nguy cơ cao mắc bệnh lý tim mạch để dự phòng tiến triển thành suy tim mới xuất hiện và cải thiện tình trạng nhập viện do suy tim.

- Ví dụ: Dapagliflozin: 10 mg, 1 lần/24 giờ; Empagliflozin: Khởi đầu 10 mg, 1 lần/24 giờ, liều tối đa 25 mg/ngày.

- Tương tác thuốc có thể xảy ra khi phối hợp thuốc ức chế SGLT2 với lợi tiểu quai. Điều chỉnh liều thuốc lợi tiểu và/hoặc thuốc ức chế SGLT2 nếu cần. Tạm thời ngưng thuốc ức chế SGLT2 và lợi tiểu và lưu ý bù nước, điện giải khi bệnh nhân có dấu hiệu giảm thể tích hoặc toan ceton trên lâm sàng.

3. Suy thận

- Suy thận là tình trạng khá phổ biến ở bệnh nhân suy tim; tỷ lệ mắc bệnh gia tăng cùng với mức độ nặng của suy tim, theo tuổi và các bệnh lý kèm theo như đái tháo đường, tăng huyết áp.

- Có sự liên quan chặt chẽ với tiên lượng nặng của bệnh.

- Luôn phải tìm những nguyên nhân gây bệnh nặng có thể khắc phục được.

4. COPD

- Phổ biến trong suy tim (20-30%).

- Liên quan với mức độ nặng và tỷ lệ tử vong.

- Xác định được những yếu tố và các nguyên nhân gây nên triệu chứng của bệnh nhân sẽ giúp đưa ra các biện pháp điều trị tối ưu.

- Phần lớn những bệnh nhân COPD dung nạp tốt với các thuốc chẹn beta, đặc biệt là các thuốc chẹn beta chọn lọc thụ thể beta 1 (ví dụ: nebivolol, bisoprolol...). Tuy nhiên cần tránh sử dụng chẹn beta giao cảm trong giai đoạn cấp của bệnh COPD. Sử dụng chẹn beta giao cảm ở bệnh nhân COPD cần được theo dõi cẩn thận bởi cả bác sĩ chuyên khoa tim mạch và hô hấp.

5. Thiếu máu

- Thiếu máu mạn tính thường phổ biến trong suy tim với tỷ lệ mắc bệnh lên tới 70%.

- Thiếu máu làm nặng bệnh và tăng tỷ lệ tử vong của suy tim.

- Điều chỉnh tình trạng thiếu máu mạn tính không phải là một điều trị thường quy ở bệnh nhân suy tim. Không khuyến cáo truyền máu ở bệnh nhân suy tim trừ khi bệnh nhân không dung nạp được.

- Điều trị bằng erythropoietin đã được thử nghiệm nhưng chưa đưa ra được lợi ích lâm sàng rõ rệt.

6. Goute

- Thường gặp ở bệnh nhân suy tim được dùng lợi tiểu quai và tỷ lệ suy thận cao.

- Tăng acid uric máu là một yếu tố nguy cơ độc lập của tiên lượng suy tim nặng.

- Tránh sử dụng các thuốc chống viêm giảm đau không steroid hoặc steroid, điều trị đợt cấp bằng colchicin.

- Khuyến cáo điều trị dự phòng với các thuốc hạ acid uric máu để ngăn chặn gout tái phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Quyết định 1762/ QĐ-BYT “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị suy tim mạn tính”.
2. Khuyến cáo của hội tim mạch quốc gia Việt Nam về chẩn đoán và điều trị suy tim mạn: cập nhật năm 2018.
3. Lâm sàng tim mạch học (Chủ biên: PGS. TS. Phạm Mạnh Hùng). Nhà xuất bản Y học 2019.
4. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology.
5. https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-patient-with-suspected-heart-failure?search=heart%20failure&topicRef=3486&source=see_link

10. TĂNG HUYẾT ÁP Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

I. Định nghĩa

- THA là khi huyết áp tâm thu (HATT) ≥ 140 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương (HATTr) ≥ 90 mmHg hoặc đã được chẩn đoán và điều trị THA trước đó.

- THA “áo choàng trắng” là tình trạng huyết áp (HA) thường xuyên tăng khi đo tại bệnh viện hoặc phòng khám trong khi HA hằng ngày đo tại nhà hoặc HA trung bình trong 24 giờ lại bình thường.

- THA “ẩn giấu” là tình trạng ngược lại, HA có trị số bình thường khi đo tại phòng khám nhưng lại tăng cao khi đo tại nhà hoặc khi theo dõi huyết áp 24 giờ.

II. Phân độ tăng huyết áp

BẢNG 4.2		Phân độ tăng huyết áp (Theo Khuyến cáo của Hội Tim mạch Việt Nam năm 2018)	
Phân độ tăng huyết áp	HATT (mmHg)		HATTr (mmHg)
HA tối ưu	< 120	và	< 80
HA bình thường	120 - 129	và/hoặc	80 - 84
HA bình thường cao	130 - 139	và/hoặc	85 - 89
THA độ 1	140 - 159	và/hoặc	90 - 99
THA độ 2	160 - 179	và/hoặc	100 - 109
THA độ 3	≥ 180	và/hoặc	≥ 110
THA tâm thu đơn độc	≥ 140	và	< 90

*HA được phân loại dựa trên chỉ số đo tại phòng khám, nếu 2 số HATT và HATTr không ở cùng 1 phân độ thì căn cứ vào số HA có độ cao hơn.

*Tiền THA là khi HATT từ 120 - 139 mmHg và HATTr từ 80 - 89 mmHg

*THA tâm thu đơn độc được phân độ dựa trên HA tâm thu (HATT ≥ 140 mmHg)

*Phân loại trên áp dụng cho tất cả bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên

Chú thích: THA: Tăng huyết áp, HA: Huyết áp, HATT: Huyết áp tâm thu, HATTr: Huyết áp tâm trương

III. Đặc điểm tăng huyết áp ở bệnh nhân ĐTD

- Tăng thể tích huyết tương, tăng giữ muối.
- Tăng sức cản của mạch ngoại vi, thường là tăng HATT đơn độc.

- Hoạt tính của renin trong huyết tương thấp, thường có nhiều bất thường trong hệ thống Renin- Angiotensin, tăng khả năng bị protein niệu.
- Kháng insulin, tăng Insulin máu.
- Tăng đông máu, tăng kết tập tiểu cầu.

IV. Điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân ĐTD

1. Các biện pháp điều trị không dùng thuốc

Biện pháp này là bắt buộc, áp dụng cho mọi đối tượng THA nguyên phát (dù có hay chưa có chỉ định dùng thuốc).

- Chế độ ăn hợp lý:
 - Giảm ăn mặn (< 5 g muối mỗi ngày), đảm bảo đủ kali, magie và các yếu tố vi lượng. HATT giảm trung bình 7,16 mmHg (1,91 - 12,41 mmHg) và giảm 24% nguy cơ đột quỵ khi lượng kali bổ sung là 90 - 120 mmol/24 giờ. Lượng kali tăng lên không có tác dụng phụ đáng kể đối với chức năng thận, lipid máu hoặc nồng độ catecholamine ở người lớn. Đặc biệt ở người có dùng thuốc lợi tiểu để điều trị THA. Bảo đảm đầy đủ canxi và magie.
 - Tăng cường rau xanh, quả tươi (ít nhất 400 g/24 giờ), nhiều màu sắc, chủng loại. Ưu tiên các loại hạt thô, dầu thực vật nhiều acid béo không no (dầu oliu).
 - Hạn chế thức ăn có nhiều cholesterol và acid béo no (phủ tạng động vật, thức ăn chiên rán ở nhiệt độ cao...); cân đối giữa dầu thực vật và mỡ động vật. Hạn chế các loại thịt đỏ, ưu tiên cá và các sản phẩm bơ sữa ít béo.
 - Hạn chế thức ăn chế biến sẵn, đồ uống ngọt có gas.
- Tích cực giảm cân (nếu quá cân), cố gắng đạt và duy trì cân nặng lý tưởng với chỉ số khối cơ thể BMI từ 18,5 đến 22,9 kg/m². Cố gắng duy trì vòng bụng < 90 cm với nam và < 80 cm với nữ. Không áp dụng chế độ này cho phụ nữ có thai bị tăng huyết áp.
- Hạn chế tối đa rượu, bia, nếu uống thì số lượng chỉ nên ≤ 2 đơn vị/24 giờ đối với nam và ≤ 1 đơn vị/24 giờ với nữ và tổng cộng ≤ 14 đơn vị chuẩn/tuần với nam hoặc ≤ 8 đơn vị chuẩn/tuần với nữ (1 đơn vị chuẩn chứa 14 g ethanol tinh khiết tương đương với 354 mL bia (5% ethanol) hoặc 150 mL rượu vang (12% ethanol) hoặc 44 mL rượu mạnh (40%)). Không uống nhiều vào một thời điểm. Nếu dùng quá nhiều rượu làm tăng nguy cơ đột quỵ não ở bệnh nhân THA, làm tăng trở kháng với thuốc điều trị THA. Ngược lại nếu dùng lượng rượu thích hợp (vang đỏ) thì có thể làm giảm nguy cơ bệnh mạch vành (hiệu ứng ngược).
- Ngừng hoàn toàn việc hút thuốc lá hoặc thuốc lào kể cả việc sử dụng các dạng khác như hút thuốc lá điện tử, nhai... cũng như tránh xa môi trường có khói thuốc. Lưu ý, cần có chế độ luyện tập thích hợp do nguy cơ tăng cân nhanh chóng sau khi bỏ hút thuốc.

- Hoạt động thể lực tối thiểu 150 phút mỗi tuần (nên vận động 30 - 60 phút mỗi ngày, 5 - 7 ngày/tuần, kết hợp các bài tập cơ tĩnh và động).

- Tránh lo âu, căng thẳng thần kinh; có thời gian thư giãn, nghỉ ngơi hợp lý hàng ngày. Tránh bị lạnh đột ngột

2. Ngưỡng và đích điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân đái tháo đường

- Nhiều bằng chứng chứng minh lợi ích điều trị hạ áp ở bệnh nhân đái tháo đường giúp giảm các biến cố mạch máu lớn và biến cố mạch máu nhỏ, cũng như giảm tỷ lệ tử vong chung

- **Ngưỡng HA** cần bắt đầu điều trị ở bệnh nhân THA mắc kèm đái tháo đường là :

- > 140/90 mmHg ở bệnh nhân < 80 tuổi
- > 160/90 mmHg ở bệnh nhân ≥ 80 tuổi.

- **Huyết áp mục tiêu** của bệnh nhân THA kèm đái tháo đường cần được cá thể hoá:

- Đích HATT là ≤ 130 mmHg nếu dung nạp nhưng không nên < 120 mmHg. Nếu bệnh nhân ≥ 65 tuổi, đích này trong ranh giới 130 đến < 140 mmHg.
- Đích HATTr là 70 - 79 mmHg.

- Ở các bệnh nhân đái tháo đường, nguy cơ hạ huyết áp tư thế cao hơn, do vậy cần đo huyết áp tư thế đứng trong chẩn đoán và theo dõi điều trị ở các bệnh nhân này.

BẢNG 4.14		
Khuyến cáo điều trị THA ở bệnh nhân đái tháo đường		
Khuyến cáo của Hội Tim mạch học Việt Nam năm 2018	Loại	Mức chứng cứ
Ngưỡng HA cần điều trị ở bệnh nhân THA có đái tháo đường là khi HA ≥ 140/90 mmHg.	I	A
Đích điều trị THA với đái tháo đường:		
Đích HATT là ≤ 130 nếu dung nạp nhưng không nên dưới 120 mmHg.	I	A
Ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi, đích trong ranh giới 130 đến < 140 mmHg.	I	A
Đích HATTr là < 80 mmHg nhưng không thấp hơn 70 mmHg.	I	C
Thuốc điều trị: ÚCMC, ÚCTT, CCB lợi tiểu đều có thể được dùng và có hiệu quả cho bệnh nhân đái tháo đường nhưng ưu tiên ÚCMC/ÚCTT khi có protein niệu.	I	A

3. Các thuốc điều trị tăng huyết áp

3.1. Cơ chế tác dụng các nhóm thuốc:

- Nhóm thuốc lợi tiểu: gồm có Hydrochlorothiazid, Indapamid, Furosemid, Spironolacton, Amilorid, Triamteren... Cơ chế của thuốc là giảm sự ứ nước trong cơ thể->giảm sức cản ngoại vi, giúp hạ huyết áp.
- Nhóm thuốc ức chế giao cảm trung ương: gồm có Reserpin, Methyldopa, Clonidin... Cơ chế của thuốc là hoạt hóa một số tế bào thần kinh gây hạ huyết áp. Tuy nhiên ít dùng do tác dụng phụ gây trầm cảm, khi ngừng thuốc đột ngột sẽ làm tăng vọt huyết áp.
- Nhóm thuốc chẹn α : gồm có Prazosin, Alfuzosin, Terazosin, Phetolamin... Cơ chế của thuốc là ức chế giải phóng noradrenalin tại đầu dây thần kinh -> hạ huyết áp. Tác dụng phụ hạ huyết áp tư thế đứng.
- Nhóm thuốc chẹn beta: gồm có propranolon, Pindolol, Timolol, Metoprolol, Atenolol, Labetolol, Bisoprolol... Cơ chế của thuốc là ức chế thụ thể beta giao cảm ở tim, mạch ngoại vi -> làm chậm nhịp tim, hạ huyết áp. Chống chỉ định: hen phế quản, suy tim nặng, nhịp chậm.
- Nhóm thuốc đối kháng Calci: gồm có Nifedipine, Nicardipin, Amlodipin, Felodipin, Diltiazem phóng thích chậm, Verapamil phóng thích trung bình-dài... Cơ chế của thuốc là chặn dòng ion Calci không cho đi vào tế bào cơ trơn mạch máu -> giãn mạch->hạ huyết áp.
- Nhóm thuốc ức chế men chuyển: gồm có Captopril, Enalapril, Benazepril, Lisinopril, Perindopril, ... Cơ chế của thuốc là ức chế enzym men chuyển ACE-chất xúc tác sinh học tạo ra Angiotensin II gây co mạch, tăng huyết áp. Là thuốc ưu tiên lựa chọn trên bệnh nhân ĐTD. Tác dụng phụ: tăng kali máu, gây ho khan. Chống chỉ định: phụ nữ có thai.
- Nhóm thuốc ức chế thụ thể angiotensin: gồm có losartan, Irbesartan, Candesartan, Valsartan. Ưu điểm của nhóm thuốc này là do không ức chế trực tiếp men chuyển nên không gây ho khan, không gây phù. Chống chỉ định giống ức chế men chuyển.

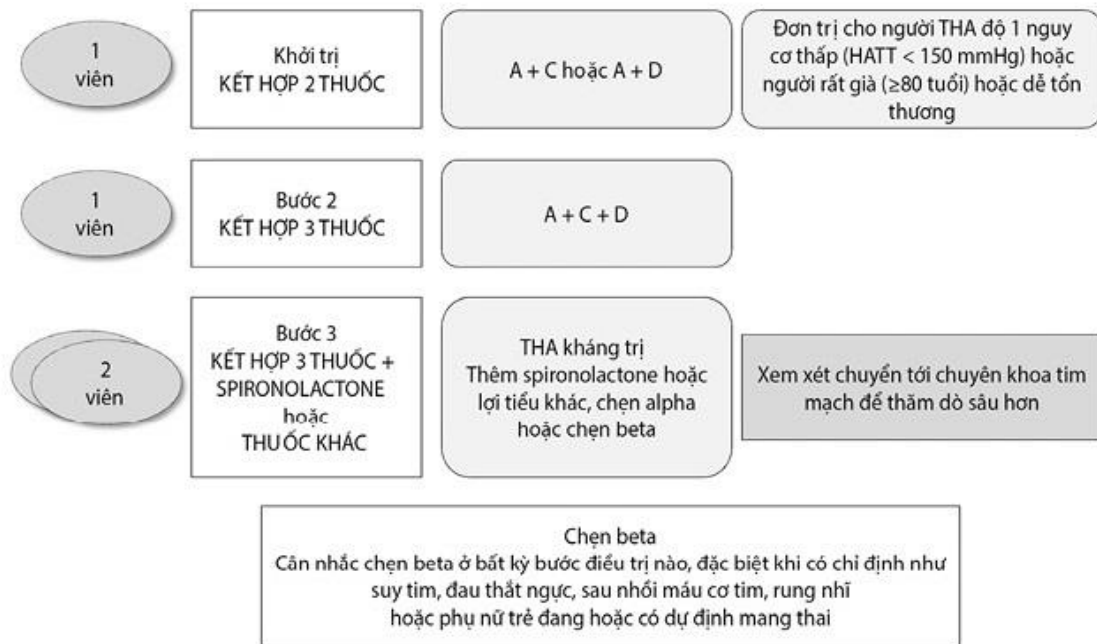
3.2. Vấn đề phối hợp thuốc điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân ĐTD

Các loại thuốc điều trị THA có thể chia thành 5 nhóm lớn chính: ABCDE . Trong đó:

- A (angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers) là nhóm các thuốc ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể.
- B (beta blockers) là nhóm các thuốc chẹn beta giao cảm.
- C (calcium channel blockers) là nhóm các thuốc chẹn kênh canxi.
- D (diuretics) là nhóm các thuốc lợi tiểu.
- E là nhóm các thuốc hạ áp còn lại.
- Tất cả các thuốc hạ áp đều có thể sử dụng được cho bệnh nhân đái tháo đường

miễn là có hiệu quả và dung nạp tốt.

• Các bằng chứng lâm sàng hiện có đã cho thấy tác dụng bảo vệ thận của các thuốc ức chế hệ renin-angiotensin (thuốc UCMC hoặc thuốc UCTT), đặc biệt là các trường hợp đã có xuất hiện albumin niệu vi thể cho dù huyết áp chỉ ở mức bình thường cao. Do vậy, hai nhóm thuốc: **UCMC hoặc UCTT** nên được lựa chọn trong phác đồ điều trị cho nhóm bệnh nhân tăng huyết áp có ĐTD



Sơ đồ chiến lược sử dụng thuốc ở bệnh nhân THA nguyên phát

- Dựa trên kết quả các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng và phân tích gộp gần đây về hiệu quả hạ huyết áp, tất cả 5 nhóm thuốc chính đều có thể được kết hợp với nhau, **ngoại trừ: không kết hợp UCMC với UCTT** vì khi sử dụng đồng thời 2 thuốc này không làm tăng lợi ích về hạ huyết áp nhưng lại tăng tác dụng phụ.
- Khuyến cáo ưu tiên điều trị kết hợp UCMC hoặc UCTT với thuốc chẹn kênh canxi (CCB) và/hoặc với thuốc lợi tiểu (thiazide/giống thiazide). Việc phối hợp UCMC/UCTT với thuốc chẹn kênh canxi (CCB) hoặc với thuốc lợi tiểu (thiazide/giống thiazide) giúp bổ sung tác dụng cho nhau và giảm các tác dụng không mong muốn. Ví dụ: Giảm hoạt hóa hệ RAS so với dùng thuốc CC và lợi tiểu đơn thuần; giảm nguy cơ hạ kali máu do thuốc lợi tiểu và giảm tỷ lệ phù ngoại biên do CCB.
- Kết hợp với thuốc BB nên được ưu tiên sử dụng khi có chỉ định lâm sàng cụ thể (ví dụ: Bệnh nhân đau thắt ngực có triệu chứng, cần kiểm soát nhịp tim, sau nhồi máu cơ tim, suy tim EF giảm).
- Khởi trị bằng phối hợp 2 thuốc có hiệu quả hạ áp cao hơn đơn trị liệu, giảm các biến cố tim mạch chung cũng như tăng khả năng tuân thủ điều trị của bệnh nhân,

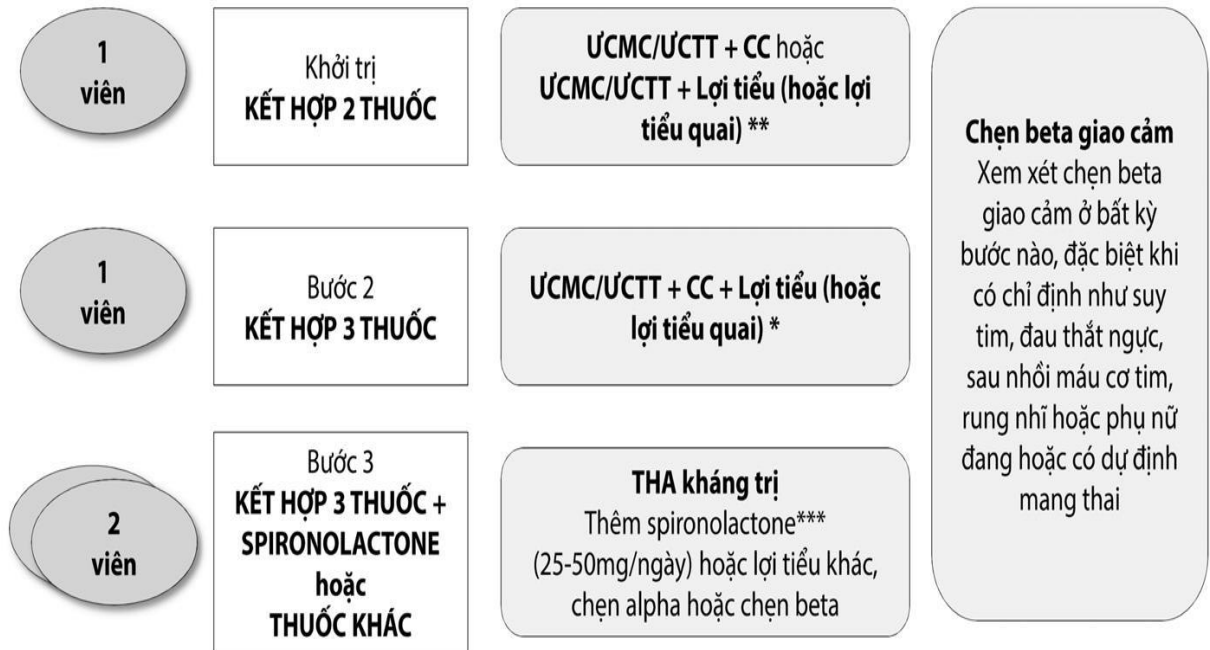
mà không làm gia tăng nguy cơ tác dụng phụ bao gồm cả hạ áp. Các lợi ích này được duy trì kể cả trong điều trị kết hợp liều thấp.

- Ưu tiên các dạng phối hợp đã chứng minh hiệu quả qua các thử nghiệm lâm sàng như các dạng phối hợp từ hai nhóm A-D hoặc A-C hoặc C-D. Nếu chưa kiểm soát được huyết áp bằng 2 thuốc, thì thêm thuốc thứ ba, trong đó nên có một thuốc lợi tiểu giống thiazide, thường là phối hợp 3 thuốc nhóm A-C-D.
- Ưu tiên chọn các thuốc dạng phối hợp liều cố định, đã có thử nghiệm lâm sàng chứng minh hiệu quả, để giảm số lần dùng thuốc trong ngày và tăng dung nạp với điều trị.

4. Điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân Đái tháo đường có bệnh thận mạn

- Ở bệnh nhân bệnh thận mạn thường hay gặp THA kháng trị, THA ẩn giấu và THA tăng cao về đêm và đây là các yếu tố có liên quan tới sự giảm mức lọc cầu thận, tăng albumin niệu và tổn thương cơ quan đích.
- Bệnh nhân bệnh thận mạn cần điều chỉnh lối sống và điều trị bằng thuốc khi HA > 140/90 mmHg.
- Để đạt được huyết áp mục tiêu ở bệnh nhân có tổn thương thận, thường phải kết hợp đồng thời nhiều thuốc (bao gồm cả nhóm lợi tiểu quai). Lợi tiểu quai nên được thay thế lợi tiểu thiazide khi MLCT ước tính < 30 mL/phút/1,73m².
- Nên lựa chọn thuốc UCMC hoặc thuốc UCTT ở các bệnh nhân có protein niệu.
- Hiện chưa có bằng chứng rõ ràng về việc liệu các thuốc ức chế hệ renin-angiotensin có giúp dự phòng hoặc làm giảm tiến triển xơ hóa cầu thận ở các bệnh nhân không đái tháo đường và không có protein niệu hay không. Tuy nhiên, các thuốc ức chế hệ renin-angiotensin vẫn có thể chỉ định cho các bệnh nhân này.

BẢNG 4.15		
Khuyến cáo điều trị THA ở bệnh nhân bệnh thận mạn		
Khuyến cáo của Hội Tim mạch học Việt Nam năm 2018	Loại	Mức chứng cứ
Ngưỡng điều trị THA có bệnh thận mạn có đái tháo đường hay không đái tháo đường \geq 140/90 mmHg.	I	B
Chung cho các bệnh nhân bệnh thận mạn có đái tháo đường hoặc không có đái tháo đường.		
Khuyến cáo đích điều trị HATT cần làm hạ trong ranh giới 130 tới < 140 mmHg.	IIa	A
Điều trị theo cá thể hóa tùy thuộc sự dung nạp và tác động lên chức năng thận và điện giải*.	IIa	C
UCMC/UCTT có hiệu quả giảm protein niệu hơn các thuốc khác nên được khuyến cáo kết hợp UCMC/UCTT+CCB hoặc lợi tiểu khi có protein niệu.	I	A
Tránh kết hợp UCMC với UCTT.	III	A



Chiến lược điều trị thuốc ở bệnh nhân THA có bệnh thận mạn

Giảm MLCT và tăng creatinine thường xảy ra ở bệnh thận mạn cần điều trị ỨCMC/ỨCTT nhưng nếu tăng creatinine > 30%, phải đánh giá khả năng bệnh mạch máu thận

** Bệnh thận mạn được xác định khi MLCT ước tính < 60 L/phút/1,73 m² da có hoặc không có pro-tein niệu*

*** Lợi tiểu quai khi MLCT < 30 L/phút/1,73 m² da, lúc này thiazide/thiazide-like không hiệu quả*

**** Chú ý: Nguy cơ tăng Kali máu khi dùng spironolactone, đặc biệt khi MLCT < 45 L/phút/1,73 m² da hoặc K⁺ máu > 4,5 mmol/L*

BẢNG 4.10		Liều lượng các thuốc điều trị huyết áp thường dùng		
Thuốc uống	Tên thuốc (theo vần ABC)	Liều khởi trị	Liều hằng ngày	Số lần dùng
Nhóm A Tác động lên hệ renin angiotensin	Loại ức chế men chuyển (ÚCMC)			
	Benazepril	5 mg	10 - 40 mg	1 lần/24 giờ.
	Captopril	12,5 mg	25 - 100 mg	2 - 3 lần/24 giờ.
	Enalapril	2,5 mg	5 - 40 mg	1 - 2 lần/24 giờ.
	Lisinopril	5 mg	10 - 40 mg	1 lần/24 giờ.
	Perindopril			
	- Đơn trị liệu	5 mg	5 - 10 mg	1 lần/24 giờ.
	- Viên phối hợp cố định	3,5 - 5 mg	5 - 10 mg	1 lần/24 giờ.
	Ramipril	2,5 mg	2,5 - 20 mg	1 lần/24 giờ.
	Imidapril	5 - 10 mg	5 - 10 mg	1 lần/24 giờ.
	Loại ức chế thụ thể (ÚCTT)			
	Irbesartan	75 mg	150 - 300 mg	1 lần/24 giờ.
	Losartan	25 mg	50 - 100 mg	1 - 2 lần/24 giờ.
	Telmisartan	20 mg	20 - 80 mg	1 lần/24 giờ.
Valsartan	80 mg	80 - 320 mg	1 - 2 lần/24 giờ.	
Nhóm B Chẹn beta giao cảm (BB)	Bisoprolol	2,5 - 5 mg	2,5 - 10 mg	1 lần/24 giờ.
	Bisoprolol succinate/tatrate	25 - 50 mg	100 - 200 mg	1 - 2 lần/24 giờ.
	Carvedilol	6,25 mg	12,5 - 50 mg	2 lần/24 giờ.
	Nebivolol	2,5 mg	5 - 10 mg	1 lần/24 giờ.
Nhóm C Chẹn kênh canxi (CCB)	Loại dihydropyridine (DHP)			
	Amlodipine	2,5 mg	5 - 10 mg	1 lần/24 giờ.
	Felodipine	2,5 mg	5 - 20 mg	1 lần/24 giờ.
	Lacidipine	2 mg	2 - 6 mg	1 lần/24 giờ.
	Nifedipine chậm (SR)	10 mg	20 - 120 mg	2 lần/24 giờ.
	Nifedipine kéo dài (LA)	15 mg	30 - 90 mg	1 lần/24 giờ.

Nhóm D Lợi tiểu	Lợi tiểu thiazide/giống thiazide			
	Hydrochlorothiazide	6,25 mg	6,25 - 12,5mg	1 lần/24 giờ.
	Indapamide	1,5 mg	1,5 - 3 mg	1 lần/24 giờ.
	- Đơn trị liệu - Viên phối hợp cố định		1,25 - 2,5 mg	1 lần/24 giờ.
	Lợi tiểu kháng aldosterone			
Spironolactone	25 mg	25 - 75 mg	1 lần/24 giờ.	
Nhóm E Các thuốc hạ áp khác	Tác động lên hệ giao cảm trung ương			
	Methyldopa	250 mg	250 - 2000 mg	2 - 4 lần/24 giờ.
	Reserpine	0,1 mg	0,1 - 0,25 mg	1 lần/24 giờ.
	Giãn mạch trực tiếp			
	Hydralazine	12,5 mg	25 - 100mg	2 lần/24 giờ.

Chú thích: *ƯCMC: ức chế men chuyển; ƯCTT: ức chế thụ thể ; BB: Chẹn beta giao cảm; CCB: Chẹn kênh Canxi; DHP: Dihydropyridine; SR: Sustained release (giải phóng liên tục); LA: Long acting (tác dụng kéo dài)*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Khuyến cáo chẩn đoán và xử trí THA. Phân hội THA/Hội Tim Mạch học Việt năm 2015.
2. Khuyến cáo chẩn đoán và xử trí THA. Phân hội THA/Hội Tim Mạch học Việt nam 2018
3. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., et al (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ ABC/ACPM/AGS/ APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Journal of the American College of Cardiology, 71(19), e127–e248
4. Hypertension in Diabetes. Diabetes & Cardiovascular disease review. 2002
5. ADA. Treatment of Hypertension in Adults with Diabetes. Diabetes care, Vol. 25, Supplement 1, January 2002.

11. RUNG NHĨ

I. Định nghĩa:

Rung nhĩ là một rối loạn nhịp trên thất với đặc trưng bởi tình trạng mất đồng bộ điện học và sự co bóp cơ tâm nhĩ với các đặc điểm điện tâm đồ: Các khoảng R-R không đều nhau (khi dẫn truyền nhĩ thất còn tốt), không còn dấu hiệu của sóng P, các hoạt động bất thường của sóng nhĩ.

Rung nhĩ gây ảnh hưởng huyết động liên quan đến tần số đáp ứng thất bất thường (quá nhanh hoặc quá chậm) và sự mất sự đồng bộ giữa nhĩ và thất. RN gây ra triệu chứng rất khác nhau trên các bệnh nhân: từ không triệu chứng đến mệt mỏi, hồi hộp, khó thở hoặc các triệu chứng nặng như tụt huyết áp, ngất hoặc suy tim.

Rung nhĩ làm tăng nguy cơ đột quỵ và/hoặc tắc mạch ngoại vi do hình thành các huyết khối trong buồng nhĩ, thường là khởi phát từ tiểu nhĩ trái.

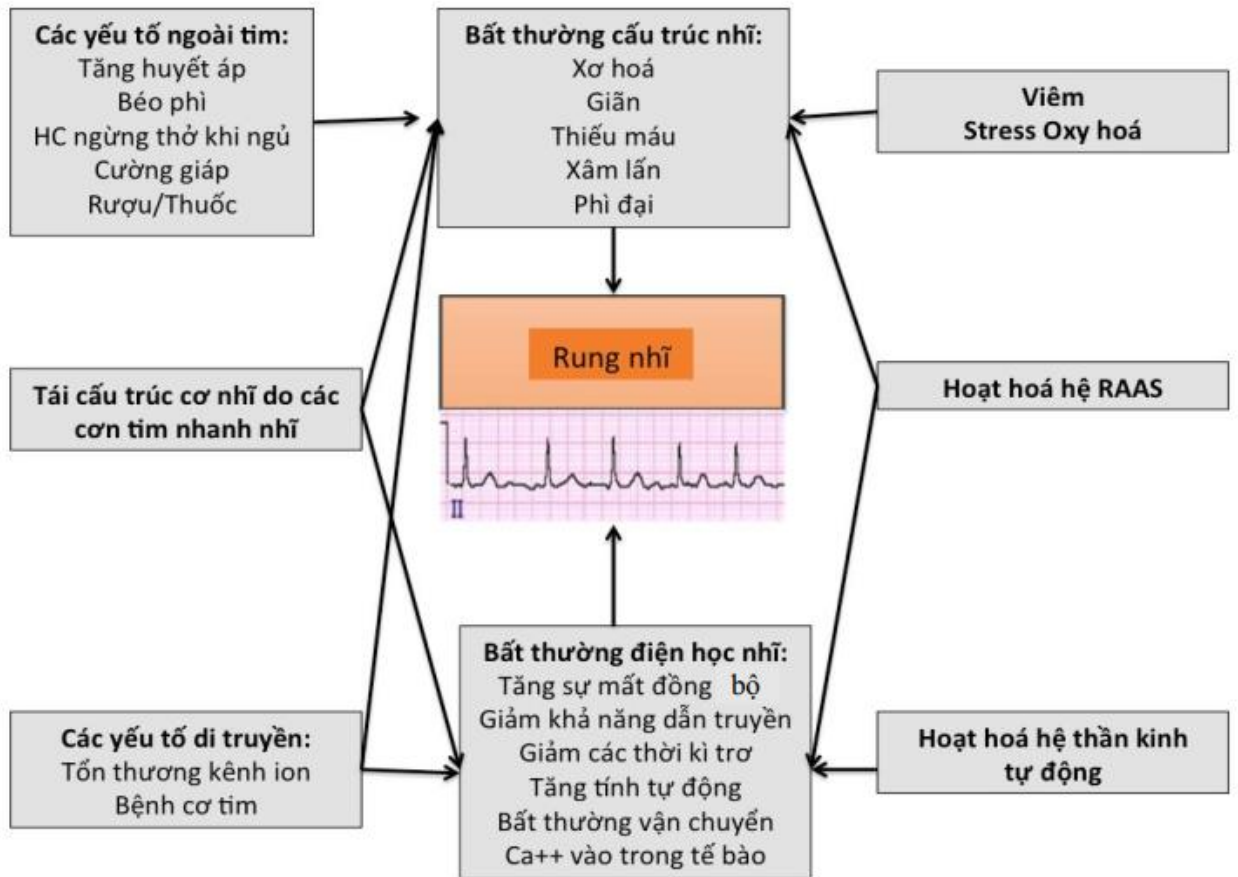
Phân loại rung nhĩ:

1. Rung nhĩ cơn: Kết thúc nhanh chóng hoặc tồn tại trong vòng 7 ngày kể từ khi xuất hiện.
2. Rung nhĩ bền bỉ: Rung nhĩ xuất hiện liên tục kéo dài > 7 ngày
3. Rung nhĩ dai dẳng: Rung nhĩ liên tục > 12 tháng.
4. Rung nhĩ mạn tính: Là khi bác sĩ và bệnh nhân cùng chấp nhận việc không thể chuyển nhịp và/hoặc duy trì nhịp xoang.
5. Rung nhĩ không do bệnh van tim: Rung nhĩ khi không có hẹp hai lá do thấp, không có van tim cơ học hoặc sinh học hoặc sửa van hai lá.

II. Nguyên nhân:

Rung nhĩ là kết cục cuối cùng của rất nhiều các bệnh tim mạch khác nhau khi các tế bào cơ tâm nhĩ bị tổn thương hoặc chịu tác động dưới tình trạng thiếu máu, thiếu oxy hoặc tăng áp lực trong khoang màng ngoài tim. Những thay đổi này đã làm mất đi tính dẫn truyền ổn định của tế bào cơ nhĩ, dẫn đến khởi phát rung nhĩ.

Cơ chế của rung nhĩ:



II. Chẩn đoán:

1. Triệu chứng lâm sàng:

Thường gặp hồi hộp đánh trống ngực, khó thở, mệt mỏi, thiu, ngất và đau ngực. Tuy nhiên cũng có những cơn rung nhĩ thầm lặng không triệu chứng. Thăm khám lâm sàng thường phát hiện nhịp không đều (khi nghe tim sẽ thấy rõ tần số tim nhanh hơn so với bắt mạch quay), cường độ tiếng T1 thay đổi.

2. Cận lâm sàng:

Nếu rung nhĩ do nguyên nhân có thể hồi phục được thì cần được phát hiện sớm để hoạch định chiến lược điều trị phù hợp. Các thăm dò quan trọng nhất là:

- Điện tâm đồ: Nhịp thất không đều và mất sóng P, thay vào đó là các sóng f nhỏ, kèm theo nhịp thất thường nhanh và không đều. Tần số đáp ứng thất phụ thuộc vào khả năng dẫn truyền của nút nhĩ thất. Trong trường hợp block dẫn truyền nhĩ thất hoàn toàn, sẽ biểu hiện bằng một nhịp thoát thất chậm và đều. Nếu có dẫn truyền lệch hướng, phức bộ QRS sẽ giãn rộng. Có thể gặp biến đổi

ST – T do tần số tim nhanh, do tác động của digoxin hoặc do bệnh tim mạch nền.

- Siêu âm tim qua thành ngực và qua thực quản: để đánh giá chức năng của thất trái, tổn thương van tim và để loại trừ huyết khối buồng tim trước khi chuyển nhịp về nhịp xoang. Kích thích nhĩ trái là một yếu tố quan trọng để tiên lượng khả năng duy trì nhịp xoang sau chuyển nhịp của bệnh nhân.

- Chức năng tuyến giáp: Nhiễm độc giáp hoặc cường giáp.

- Chụp Xquang ngực: bóng tim to, phù phổi, khối trong lồng ngực, vôi hóa van (ví dụ trong hẹp van hai lá).

- Ure và điện giải đồ: tăng kali máu, suy thận.

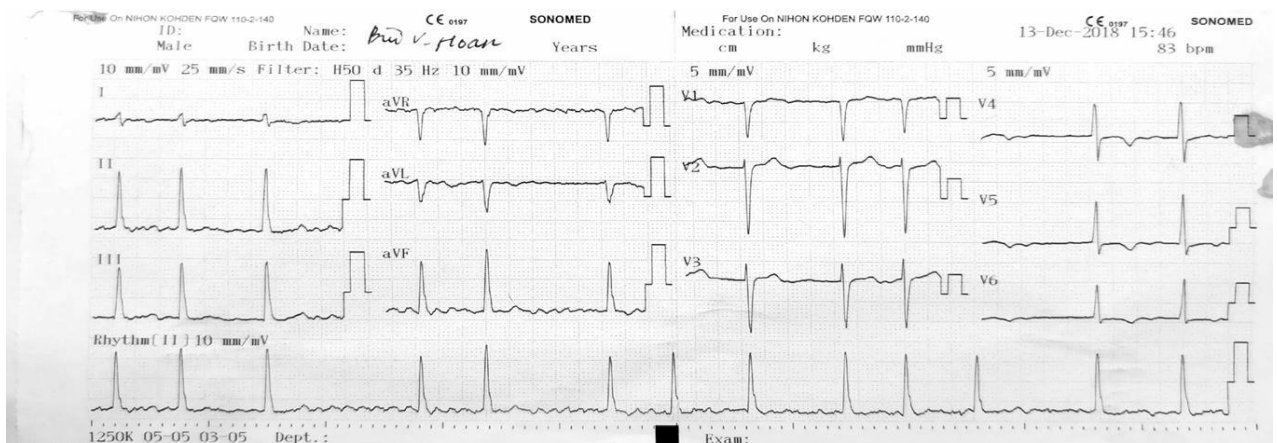
- Troponin hoặc men tim: Nhồi máu cơ tim. Có thể tăng nhẹ sau sốc điện chuyển nhịp. Troponin có thể tăng với bất cứ nhịp tim nhanh kéo dài nào mà không có bệnh mạch vành kèm theo.

- Xét nghiệm nồng độ thuốc trong máu: Đặc biệt nếu đang sử dụng digoxin.

- Các thăm dò khác phụ thuộc vào định hướng nguyên nhân rung nhĩ.

Các thăm dò khác khi bệnh nhân ổn định

Holter điện tâm đồ 24 giờ để đánh giá kiểm soát tần số thất và phát hiện các cơn nhịp tim chậm có triệu chứng. Nghiệm pháp gắng sức (hoặc các thăm dò gắng sức khác nhằm phát hiện thiếu máu cơ tim), chụp mạch vành, cộng hưởng từ tim.



III. Điều trị:

1. Mục tiêu chính:

- Dự phòng huyết khối
- Kiểm soát nhịp thất, giảm triệu chứng

2. Điều trị:

* Kiểm soát tần số thất:

- Thuốc:

+ Nhóm thuốc hàng đầu kiểm soát tần số là nhóm chẹn beta giao cảm hoặc thuốc chẹn kênh canxi non DHP (Diltiazem, verapamil), các nhóm này rất hiệu quả cả khi gắng sức và nghỉ ngơi.

- Chẹn beta: chống chỉ định trong suy tim sung huyết
- CCB – non DHP (Diltiazem, verapamil): chống chỉ định trong suy tim mất bù.

+ Digoxin: chỉ có tác dụng kiểm soát tần số thất khi nghỉ ngơi và nên được xem là lựa chọn số 2, nhiều tác dụng bất lợi phải theo dõi, thường sử dụng trong giai đoạn suy tim sung huyết.

- Triệt đốt nút nhĩ thất và đặt máy tạo nhịp: chỉ định ở các bệnh nhân có triệu chứng tái diễn dù đã thực hiện kiểm soát nhịp hoặc kiểm soát tần số với liều thuốc tối ưu.

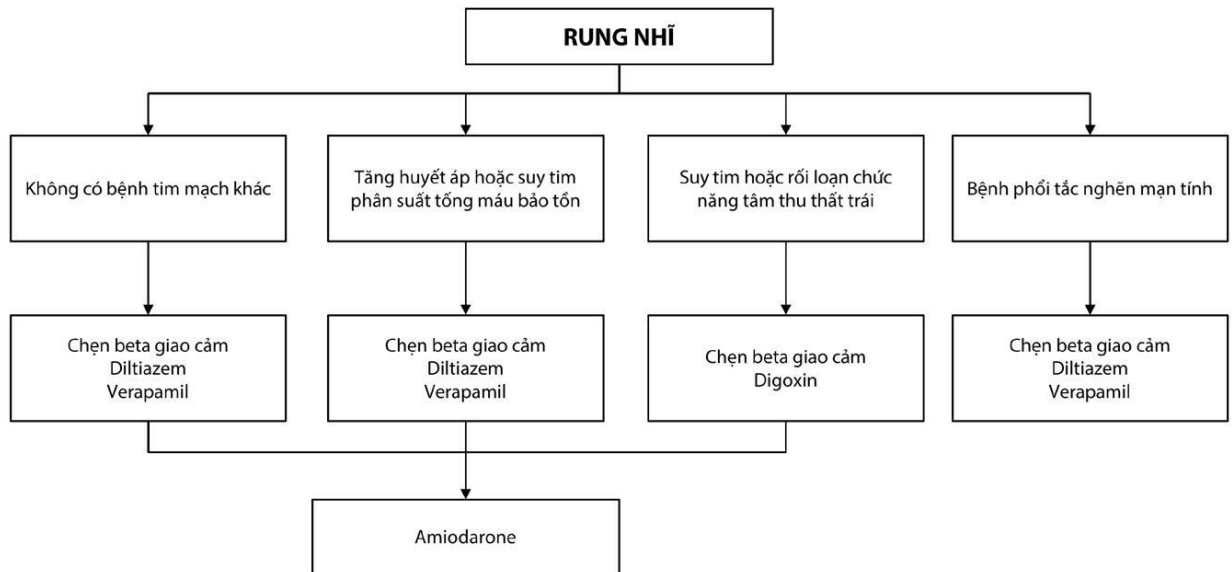
* **Kiểm soát nhịp:** Nếu không cải thiện được triệu chứng dù đã kiểm soát tần số thất tối ưu, khi đó cần cân nhắc kiểm soát nhịp. Các bệnh nhân trẻ dưới 65 tuổi có thể đề ra chiến lược kiểm soát nhịp tích cực cho dù có triệu chứng hay không. Đối với rung nhĩ dai dẳng, có thể cần phải sốc điện chuyển nhịp để hồi phục nhịp xoang. Để duy trì nhịp xoang lâu dài, cần dùng các thuốc chống loạn nhịp hoặc các phương pháp không dùng thuốc khác:

- Thuốc:

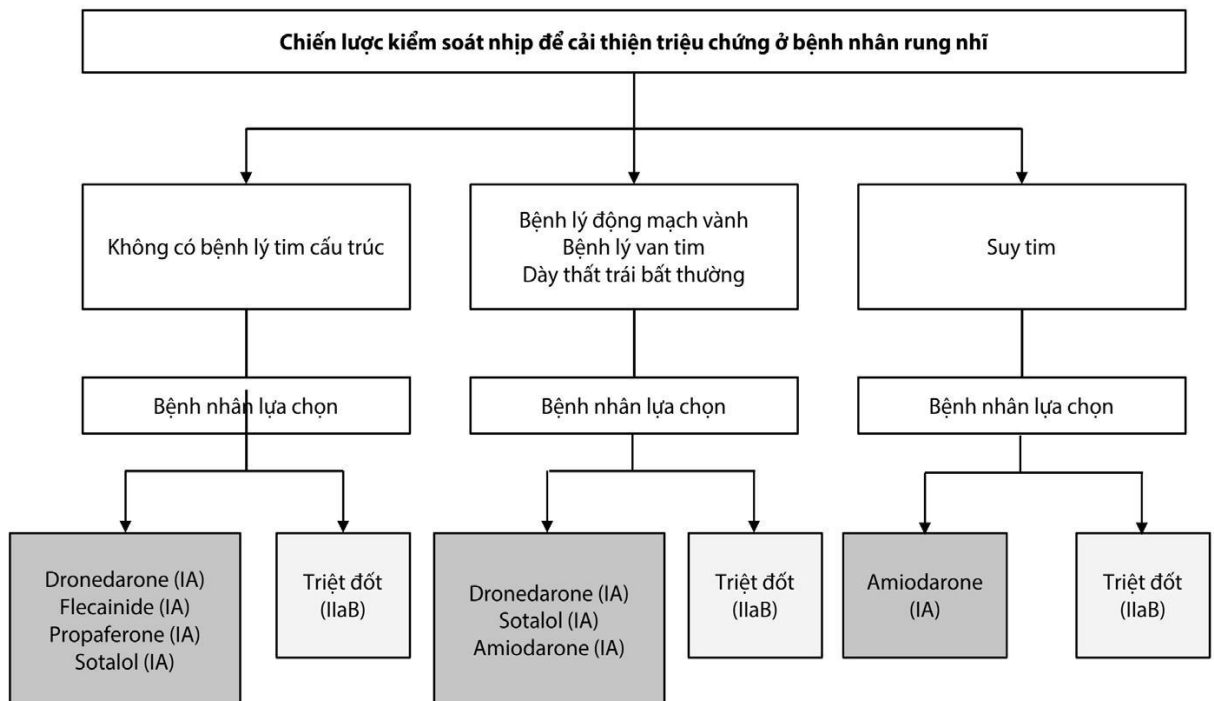
+ Amiodarone: là nhóm thuốc hiệu quả nhất, tuy nhiên có nhiều hạn chế do các tác dụng phụ ngoài tim, tần số bệnh nhân không dung nạp có thể lên đến 25 %

+Flecainide, propafenone, sotalol, disopyramide và quinidine. Các thuốc này đều có thể gây ra rung thất/nhanh thất do làm kéo dài khoảng QT và đều có chống chỉ định trên các bệnh nhân có bệnh tim cấu trúc.

+ Nếu chức năng nút nhĩ thất và khoảng QT bình thường, các thuốc này có thể được khởi trị an toàn đối với các bệnh nhân ngoại trú. QRS và QT cần được kiểm tra theo dõi hàng tuần cho đến khi đạt liều duy trì.



*Lựa chọn thuốc kiểm soát tần số ở bệnh nhân rung nhĩ
(Hướng dẫn điều trị Rung nhĩ – VNHA 2016)*



*Lựa chọn phương pháp kiểm soát nhịp ở bệnh nhân rung nhĩ
(Theo khuyến cáo Điều trị rung nhĩ-ESC guideline 2016)*

Liều dùng một số thuốc kiểm soát tần số nhịp thất:

Thuốc	Tĩnh mạch (/ lần)	Uống (/ ngày)
Bisoprolol	Không	1,25 – 20 mg
Carvedilol	Không	3,125 – 50 mg x 2 lần
Metoprolol	2,5 – 10mg	100 – 200 mg
Nebivolol	Không	2,5 – 10 mg
Diltiazem	15 – 25 mg	120 – 360 mg
Verapamil	2,5 – 10 mg	120 – 480 mg
Digoxin	Bolus: 0,5mg	0,0625 – 0,25 mg
Amiodarone	300 mg (pha dịch truyền)	200mg

*** Dự phòng huyết khối:**

- Dựa trên 2 thang điểm: CHA₂DS₂-VASc và HAS-BLED
- Khuyến cáo nên sử dụng thuốc chống đông đường uống ở BN có điểm CHA₂DS₂-VASc \geq 1 ở nam và \geq 2 ở nữ
- Có 2 nhóm thuốc chống đông để lựa chọn: Kháng vitamin K và NOAC, NOAC được khuyến cáo hơn so với kháng vitamin K trừ các trường hợp có hẹp van hai lá từ trung bình – nặng hoặc có thay van cơ học. Có 2 nhóm NOAC: Ức chế trực tiếp Thrombin (VD: Dabigatran (Pradaxa): 150mg x 2 lần/ ngày) và ức chế yếu tố Xa (VD: Rivaroxaban (Xarelto): 20mg/ngày).

Trường hợp suy thận mức lọc cầu thận < 50 ml/phút, liều dùng giảm 15 mg, 1 lần mỗi 24 giờ.

- Aspirin hiện không được khuyến cáo trong điều trị dự phòng đột quy ở bệnh nhân rung nhĩ.

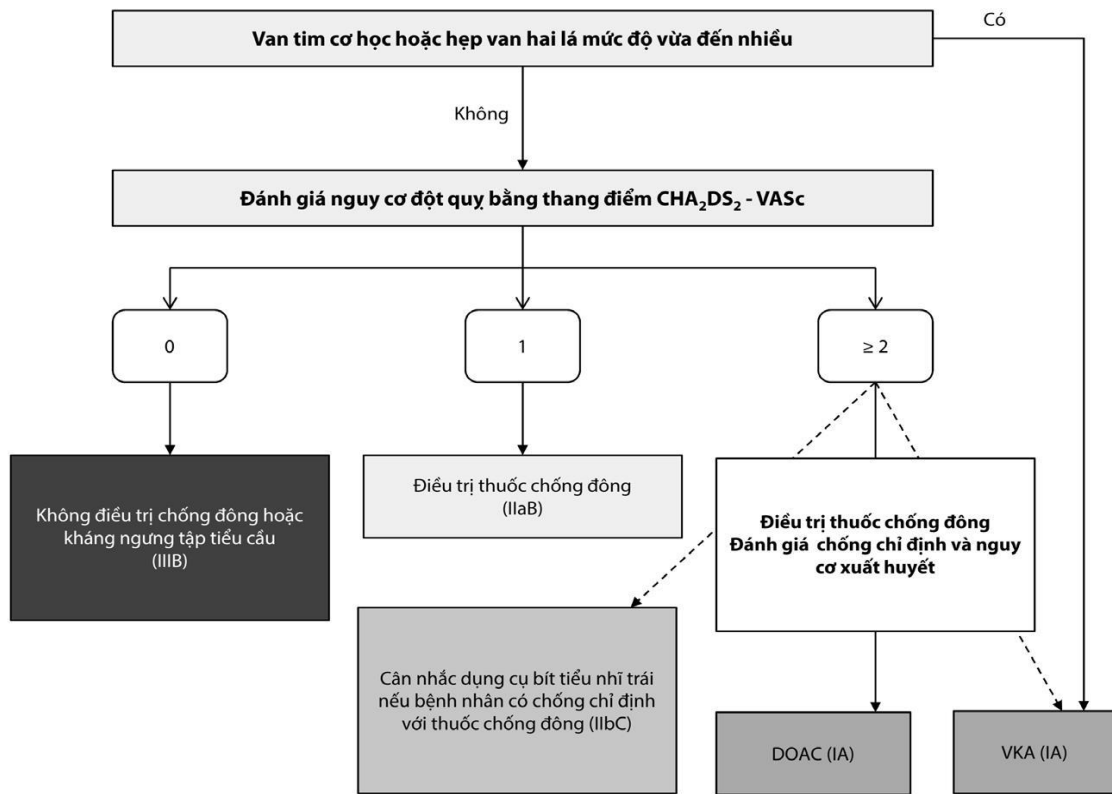
- Theo dõi INR: Ít nhất hàng tuần khi bắt đầu điều trị và ít nhất hàng tháng khi ổn định. Mục tiêu INR: 2-3.

Thang điểm CHA2DS2-VASc đánh giá nguy cơ đột quỵ
trong rung nhĩ không do bệnh van tim:

Nguy cơ	Điểm
Suy tim sung huyết(hoặc suy tim EF giảm)	1
Tăng huyết áp	1
Tuổi ≥ 75	2
Đái tháo đường	1
Tiền sử đột quỵ hoặc TBMN thoáng qua	2
Bệnh mạch máu (Bệnh mạch máu ngoại biên, nhồi máu cơ tim, xơ vữa động mạch chủ)	1
Tuổi 65 – 74	1
Giới nữ	1

Thang điểm HAS-BLED đánh giá nguy cơ xuất huyết
(≥ 3 điểm được xem là nguy cơ cao)

Đặc điểm	Điểm
Tăng huyết áp	1
Chức năng thận/ chức năng gan bất thường	1 + 1
Đột quỵ	1
Chảy máu	1
INR không ổn định	1
Người cao tuổi (> 65 tuổi)	1
Thuốc lá / rượu	1 + 1



*Phác đồ sử dụng thuốc chống đông ở bệnh nhân rung nhĩ
(Theo khuyến cáo điều trị Rung nhĩ – ESC guideline 2016)*

3. Xử trí xuất huyết do quá mức chống đông kháng vitamin K

* Xuất huyết nghiêm trọng/đe dọa tính mạng

Khi có ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau: (1) Xuất huyết không kiểm soát bằng các phương pháp thông thường; (2) Huyết động không ổn định (HATT < 90 mmHg hoặc giảm ≥ 40 mmHg so với huyết áp nền, HATB < 65 mmHg hoặc có dấu hiệu của sốc); (3) Vị trí xuất huyết ảnh hưởng đến sống còn (nội sọ, nội tủy, sau phúc mạc, màng tim, màng phổi, màng bụng, tiêu hóa...).

- Dừng ngay chống đông kháng vitamin K.
- Tìm kiếm và xử trí cầm máu điểm xuất huyết nếu có thể.
- Truyền tĩnh mạch chậm (trong vòng 20 - 60 phút) 10 mg vitamin K1 mà không cần quan tâm đến xét nghiệm PT-INR. Có thể dùng tiếp liều vitamin K như trên sau mỗi 12 giờ nếu PT-INR còn cao .

- Truyền PCC (Prothrombin complex concentrate - Phức hợp prothrombin cô đặc) và/ hoặc FFP (plasma tươi đông lạnh) để đảo nhanh PT-INR, liều thường của PPC là 50 UI/ kg, liều FFP là 15 - 30 mL/kg.

- Bổ sung các chế phẩm máu tùy theo tình trạng lâm sàng và xét nghiệm:
 - Truyền khối hồng cầu: Dựa vào mức Hb hoặc ước đoán tình trạng mất máu cấp đang tiến triển, mục đích đảm bảo lượng Hb ổn định.
 - Truyền tiểu cầu: Khi có giảm tiểu cầu về số lượng hoặc chất lượng, mục tiêu duy trì số lượng tiểu cầu > 100 G/L.
 - Truyền chống tiêu sợi huyết: Dùng các thuốc chống tiêu sợi huyết như tranexamic acid nếu có tình trạng tăng tiêu sợi huyết.
- Theo dõi sát: Kiểm tra PT-INR sau 30 phút khi truyền PCC hoặc FFP, theo dõi sát tình trạng xuất huyết, toàn trạng chung bệnh nhân.

* **Xuất huyết nhẹ**

Xử trí những trường hợp này tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng của bệnh nhân, mức độ mất máu, tình trạng huyết động, vị trí xuất huyết, khả năng sẽ tiến triển thành xuất huyết nặng, mức PT-INR, các yếu tố làm tăng nguy cơ xuất huyết đi kèm như suy thận, suy gan, tăng huyết áp.

Các lựa chọn bao gồm:

- Chỉ dùng thuốc chống đông kháng vitamin K và theo dõi.
- Dùng thuốc chống đông kháng vitamin K và thêm vitamin K.
- Đảo ngược đông máu tích cực như xử trí với các bệnh nhân xuất huyết nặng nếu bệnh nhân tiến triển nặng lên hoặc nguy cơ cao xuất huyết nặng.

Cần theo dõi sát tình trạng lâm sàng, PT-INR để có phương pháp xử trí phù hợp.

Tài liệu tham khảo:

1. Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị rung nhĩ 2016 của Hội tim mạch quốc gia Việt Nam.
2. Lâm sàng tim mạch học (Chủ biên: PGS. TS. Phạm Mạnh Hùng). Nhà xuất bản Y học 2019
3. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS.
4. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation.
5. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 Guideline for Management of Patients with Atrial Fibrillation.

12. HỘI CHỨNG ĐỘNG MẠCH VÀNH MẠN

I. Định nghĩa:

Hội chứng động mạch vành mạn (Chronic coronary syndrome) là thuật ngữ mới được đưa ra tại Hội Nghị Tim Mạch châu Âu (ESC) 2019, thay cho tên gọi trước đây là đau thắt ngực ổn định, bệnh ĐMV ổn định, bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ mạn tính hoặc suy vành.

Hội chứng động mạch vành mạn là bệnh lý liên quan đến sự ổn định tương đối của mảng xơ vữa động mạch vành, khi không có sự nứt vỡ đột ngột hoặc sau giai đoạn cấp hoặc sau khi đã được can thiệp/phẫu thuật. Khi mảng xơ vữa tiến triển dần gây hẹp lòng ĐMV một cách đáng kể (thường là hẹp trên 70% đường kính lòng mạch) thì có thể gây ra triệu chứng, điển hình nhất là đau thắt ngực/khó thở khi bệnh nhân gắng sức và đỡ khi nghỉ.

Trong quá trình phát triển của mảng xơ vữa, một số trường hợp có thể xuất hiện những biến cố cấp tính do sự nứt vỡ mảng xơ vữa, dẫn tới hình thành huyết khối gây hẹp hoặc tắc lòng mạch một cách nhanh chóng được gọi là hội chứng động mạch vành cấp (HCMVC).

Do quá trình diễn tiến động của bệnh lý mạch vành và cơ chế sinh lý bệnh không chỉ là tổn thương mạch vành thượng tâm mạc mà có cả cơ chế tổn thương hệ vi tuần hoàn vành, co thắt mạch... Do vậy, hiện nay thuật ngữ “**Hội chứng động mạch vành mạn**” được chính thức công bố, viết tắt là HCMVM.

Các bệnh cảnh lâm sàng của HCMVM

Theo ESC 2019, hội chứng ĐMV mạn tính có 6 bệnh cảnh lâm sàng:

- Bệnh nhân nghi ngờ có bệnh ĐMV với triệu chứng đau thắt ngực ổn định và/hoặc khó thở.
- Bệnh nhân mới khởi phát triệu chứng suy tim/giảm chức năng thất trái và nghi ngờ có bệnh lý bệnh ĐMV.
- Bệnh nhân có tiền sử hội chứng ĐMV cấp hoặc được tái thông ĐMV trong vòng 1 năm, có hoặc không có triệu chứng.

- Bệnh nhân sau hội chứng ĐMV cấp hoặc được tái thông ĐMV trên 1 năm.
- Bệnh nhân đau thắt ngực nghi ngờ do bệnh lý vi mạch hoặc co thắt ĐMV.
- Bệnh nhân không triệu chứng, khám sàng lọc phát hiện ra bệnh ĐMV.

II. Chẩn đoán:

1. Lâm sàng:

*** Triệu chứng cơ năng:**

Trong chẩn đoán bệnh động mạch vành, cơn đau thắt ngực là triệu chứng lâm sàng quan trọng nhất (xác định bệnh nhân đau ngực kiểu ĐMV). Cần lưu ý một số trường hợp bệnh nhân bị bệnh ĐMV lại không có cơn đau ngực (bệnh ĐMV thầm lặng).

a. Cơn đau thắt ngực

Vị trí:

- Thường ở sau xương ức và là một vùng (chứ không phải một điểm), đau có thể lan lên cổ, vai, tay, hàm, thượng vị, sau lưng.
- Hay gặp hơn cả là hướng lan lên vai trái rồi lan xuống mặt trong tay trái, có khi xuống tận các ngón tay 4, 5.

Hoàn cảnh xuất hiện:

- Thường xuất hiện khi gắng sức, xúc cảm mạnh, gặp lạnh, sau bữa ăn nhiều hoặc hút thuốc lá và nhanh chóng giảm/ biến mất trong vòng vài phút khi các yếu tố trên giảm.
- Cơn đau có thể xuất hiện tự nhiên. Một số trường hợp cơn đau thắt ngực có thể xuất hiện về đêm, khi thay đổi tư thế hoặc khi kèm cơn nhịp tim nhanh.

Tính chất:

- Hầu hết các bệnh nhân mô tả cơn đau thắt ngực như thắt lại, bó nghẹt hoặc bị đè nặng trước ngực và đôi khi cảm giác buốt giá, bỏng rát.
- Một số bệnh nhân có khó thở, mệt mỏi, đau đầu, buồn nôn, vã mồ hôi...

Thời gian:

- Thường kéo dài khoảng vài phút (3 - 5 phút), có thể dài hơn nhưng thường không quá 20 phút (nếu đau kéo dài hơn và xuất hiện ngay cả khi nghỉ thì cần nghĩ đến cơn đau ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim).

- Những cơn đau xảy ra do xúc cảm thường kéo dài hơn đau do gắng sức. Những cơn đau mà chỉ kéo dài dưới 1 phút thì nên tìm những nguyên nhân khác ngoài tim.

b. Một số biến thể

- Khó thở: Ở những bệnh nhân có nguy cơ bệnh động mạch vành cao, được coi là chỉ điểm quan trọng trên lâm sàng và được ESC 2019 khuyến cáo bên cạnh triệu chứng đau thắt ngực.

- Ở một số trường hợp, bệnh nhân có thể không biểu hiện rõ cơn đau mà chỉ cảm giác tức nặng ngực, khó chịu ở ngực, một số khác lại cảm giác như cứng hàm khi gắng sức...

- Ngược lại, một số trường hợp lại có cơn đau giả thắt ngực (nhất là ở nữ giới).

- Một số khác lại đau ngực khi hoạt động gắng sức những lần đầu, sau đó, đỡ đau khi hoạt động lặp lại với cường độ tương tự (hiện tượng “hâm nóng” - warming up).

c. Phân loại đau thắt ngực

- **Đau thắt ngực điển hình kiểu động mạch vành bao gồm ba yếu tố:**

- Đau thắt ngực sau xương ức với tính chất và thời gian điển hình.
- Xuất hiện/tăng lên khi gắng sức hoặc xúc cảm.
- Đỡ đau khi nghỉ hoặc dùng nitroglycerin nhanh xịt/ngậm dưới lưỡi trong vòng 5 phút.

- Đau thắt ngực không điển hình: Chỉ gồm hai yếu tố trên.

- Không giống đau thắt ngực: Chỉ có một hoặc không có yếu tố nào nói trên.

2. Khám lâm sàng

Khám lâm sàng trong hội chứng động mạch vành mạn (HCMVM) giúp phát hiện các yếu tố nguy cơ gây bệnh, các biến chứng, phân tầng nguy cơ, các

bệnh đồng mắc cũng như chẩn đoán phân biệt. Không có dấu hiệu thực tổn nào đặc hiệu trong HCMVM.

- Đếm mạch/nhịp tim: Nếu thiếu máu cơ tim thành dưới sẽ làm chậm tần số tim do thiếu máu nút nhĩ thất. Nhịp nhanh lúc nghỉ: thường là do hoạt hoá hệ thần kinh giao cảm nhưng cũng có thể là biểu hiện rối loạn nhịp tim do thiếu máu.

- Đo huyết áp: Cần thiết để chẩn đoán tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp (do suy tim hoặc quá liều thuốc).

- Khám tim: Tìm các dấu hiệu của phì đại thất trái, cơ tim giãn, rối loạn vận động của tim khi sờ tim, nghe tim thấy tiếng thổi khi thiếu máu cơ tim cấp, hẹp van động mạch chủ, hở van hai lá (do rối loạn chức năng cơ nhú), bất thường bẩm sinh của tim...

- Tìm kiếm các dấu hiệu suy tim: Sờ diện đập của tim thấy bóng tim lớn, nhịp tim nhanh lúc thăm khám, nghe phổi thấy ran ẩm tại hai phế trường phổi hoặc dấu hiệu tràn dịch màng phổi khi thăm khám. Phù đều hai chi dưới, gan to mềm, ấn đau, tĩnh mạch cổ nổi...

- Tìm kiếm các dấu hiệu của bệnh động mạch ngoại vi: Sờ tìm khối phình ĐM chủ bụng, bắt mạch cảnh và mạch chi, nghe mạch cảnh, thận, đùi. Đánh giá nuôi dưỡng chi dưới.

- Tìm các dấu hiệu của tăng cholesterol: Tìm các dấu hiệu tích tụ cholesterol trên da như u xanthoma trên mi mắt, trên da, trên gân đặc biệt gân Achilles, gợi ý tới tăng cholesterol máu tính chất gia đình xảy ra cả ở người trẻ, làm tăng nguy cơ bị bệnh mạch vành và bệnh lý xơ vữa mạch máu nói chung.

- Có thể phát hiện các dấu hiệu để chẩn đoán phân biệt như: Tiếng cọ trong viêm màng ngoài tim, các dấu hiệu tràn khí màng phổi, viêm khớp ức sườn...

3. Các thăm dò cận lâm sàng

Các xét nghiệm cơ bản nên được tiến hành ở bệnh nhân HCMVM bao gồm: Các xét nghiệm sinh hóa cơ bản, điện tâm đồ khi nghỉ, có thể theo dõi

Holter điện tâm đồ, siêu âm tim khi nghỉ, Xquang ngực thẳng ở những bệnh nhân phù hợp.

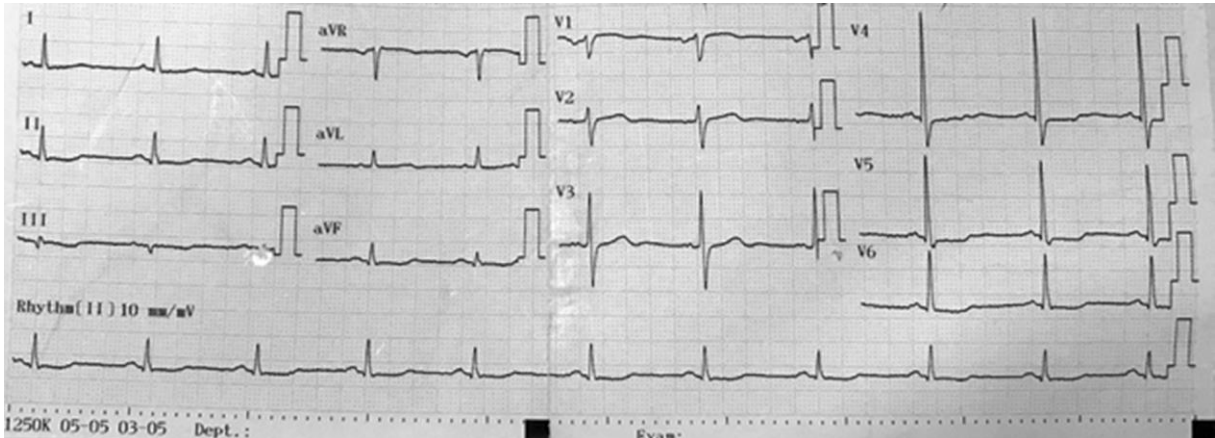
a. Xét nghiệm sinh hóa cơ bản

- Xét nghiệm hs Troponin để loại trừ nhồi máu cơ tim cấp.
- Các xét nghiệm máu được khuyến cáo ở tất cả bệnh nhân HCMVM:
 - Tổng phân tích tế bào máu, chú ý hemoglobin.
 - Xét nghiệm creatinin và đánh giá chức năng thận.
 - Bilan lipid máu (LDL-C, cholesterol toàn phần, HDL-C; triglycerid).
- Sàng lọc đái tháo đường type 2 ở bệnh nhân nghi ngờ hoặc đã có HCMVM với HbA1c, đường huyết lúc đói. Nghiệm pháp dung nạp đường nếu HbA1c và đường huyết lúc đói không kết luận được.
- Đánh giá chức năng tuyến giáp nếu lâm sàng nghi ngờ có bệnh lý tuyến giáp.

b. Điện tâm đồ và Holter điện tâm đồ

- Điện tâm đồ lúc nghỉ: Chỉ định cho tất cả bệnh nhân HCMVM
 - Có tới > 60% số bệnh nhân đau ngực ổn định có điện tâm đồ bình thường.
 - Một số bệnh nhân có sóng Q (chứng tỏ có NMCT cũ).
 - Một số bệnh nhân khác có ST chênh xuống, cứng, thẳng đứng.
 - Điện tâm đồ còn giúp phát hiện các tổn thương khác như phì đại thất trái, block nhánh, hội chứng tiền kích thích, rối loạn nhịp, rối loạn dẫn truyền...
- Điện tâm đồ trong cơn đau: Có thể thấy sự thay đổi sóng T và đoạn ST (ST chênh xuống, sóng T âm). Tuy nhiên, nếu điện tâm đồ bình thường cũng không thể loại trừ được chẩn đoán có bệnh tim thiếu máu cục bộ.
- Thay đổi đoạn ST trong cơn nhịp nhanh trên thất không nên được xem như bằng chứng bệnh lý ĐMV.
- Khuyến cáo ESC 2019 về theo dõi Holter điện tâm đồ:
 - Khuyến cáo ở bệnh nhân đau ngực và nghi ngờ rối loạn nhịp.
 - Nên xem xét ở bệnh nhân nghi ngờ co thắt ĐMV.

- Không nên thực hiện như thăm dò thường quy ở bệnh nhân nghi ngờ HCMVM.



Điện tâm đồ bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn. Có ST dẹt, thẳng đứng tại các chuyển đạo DII, DIII, aVF và V4-V6.

c. Xquang tim phổi thẳng

- Xquang giúp đánh giá mức độ giãn các buồng tim, ứ trệ tuần hoàn phổi hoặc để phân biệt với các nguyên nhân khác.
- Khuyến cáo Xquang ngực cho bệnh nhân lâm sàng không điển hình, có dấu hiệu/ triệu chứng suy tim hoặc nghi ngờ bệnh lý hô hấp.

d. Siêu âm tim

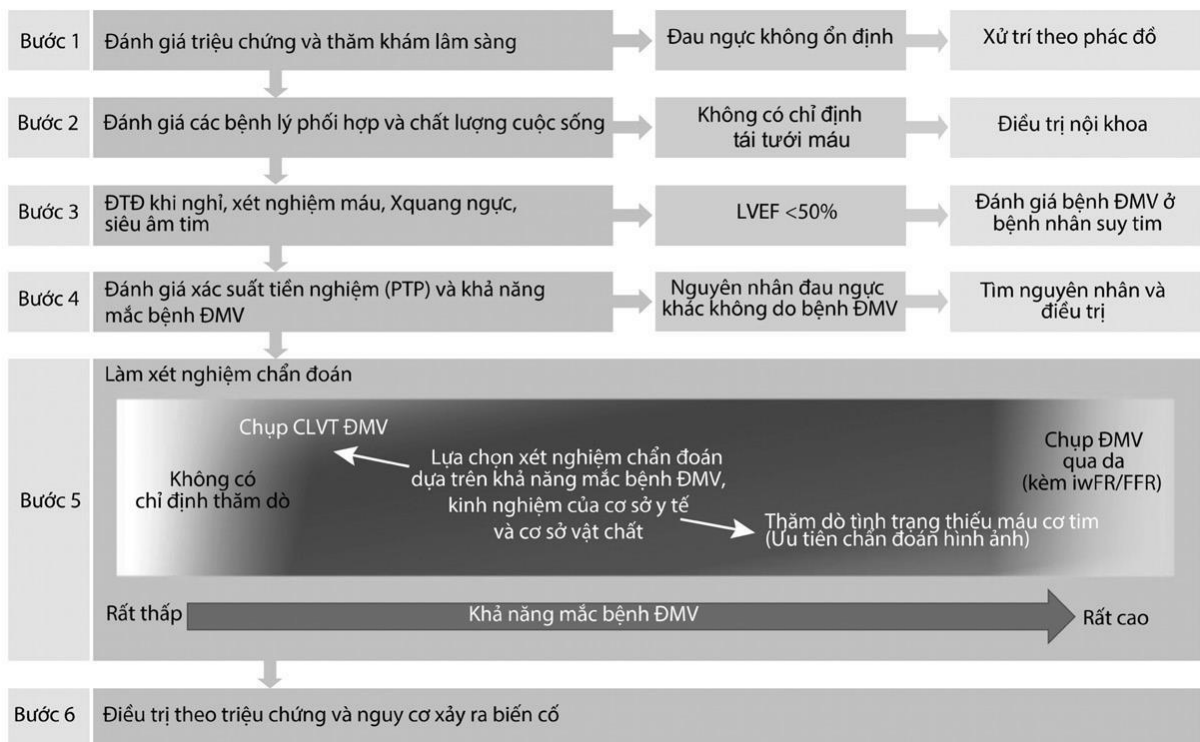
- Siêu âm Doppler tim và 2D qua thành ngực đánh giá cấu trúc và chức năng tim, giúp chẩn đoán phân biệt với một số bệnh tim khác cũng có thể gây đau ngực (hẹp khít van động mạch chủ, bệnh cơ tim phì đại có tắc nghẽn đường ra thất trái, viêm màng ngoài tim...).
- Đánh giá vùng thiếu máu cơ tim (giảm vận động vùng) khi siêu âm tim, có thể tiến hành trong cơn đau ngực hoặc ngay sau cơn đau ngực.
- Siêu âm Doppler mô và đánh giá sức căng cơ tim cũng có thể giúp phát hiện suy tim với EF bảo tồn, giải thích cho những triệu chứng liên quan đến gắng sức của bệnh nhân.
- Siêu âm tim gắng sức với gắng sức thể lực (đạp xe, tham chạy) hoặc dùng thuốc (dobutamine), giúp chẩn đoán rối loạn vận động vùng thiếu máu cơ tim hoặc khả năng phục hồi cơ tim. Hiện nay, với các phương tiện máy siêu âm

hiện đại thể hệ mới đã giúp phương pháp siêu âm tim gắng sức trở thành một thăm dò rất đáng tin cậy trong chẩn đoán bệnh ĐMV.

4. Tiếp cận chẩn đoán:

Theo khuyến cáo của ESC 2019, chiến lược tiếp cận chẩn đoán bệnh nhân đau ngực có nghi ngờ bệnh ĐMV gồm 6 bước (thay cho 3 bước tiếp cận trong ESC 2013):

Phác đồ 6 bước tiếp cận với bệnh nhân nghi ngờ có bệnh ĐMV (không có tiền sử HCMVC hoặc tái thông ĐMV)



6 bước chẩn đoán bệnh động mạch vành (Theo ESC 2019)

Bước 1: Đánh giá triệu chứng và thăm khám lâm sàng

- Khai thác tiền sử bệnh lý tim mạch và các yếu tố nguy cơ.
- Đặc điểm của cơn đau thắt ngực: có phải cơn đau thắt ngực kiểu mạch vành không, điển hình hay ko điển hình, ổn định hay không ổn định.
- Phân biệt đau ngực do các nguyên nhân khác: thiếu máu, huyết áp cao, bệnh lý van tim, bệnh lý màng ngoài tim, bệnh cơ tim phì đại, các rối loạn nhịp tim.
- Chú ý phân biệt tình trạng thiếu máu cơ tim do hẹp ĐMV thượng tâm mạc và co thắt ĐMV hay bệnh vi mạch. Khi triệu chứng không điển hình thì có

thể cần làm thêm nghiệm pháp gắng sức đánh giá tình trạng thiếu máu cơ tim hay hình ảnh học ĐMV.

Nếu đánh giá là cơn đau ngực không ổn định thì xử trí như với hội chứng động mạch vành cấp. Nếu loại trừ hoặc không nghĩ đến thì chuyển tiếp qua bước 2.

Bước 2: Đánh giá các bệnh lý phối hợp và chất lượng cuộc sống

- Trước khi tiến hành bất kỳ thăm dò gì cần đánh giá tổng quan bệnh nhân về tình hình sức khỏe nói chung, gánh nặng bệnh tật kèm theo và chất lượng cuộc sống. Nếu khả năng chụp và tái thông ĐMV không đem lại lợi ích thì nên hạn chế các thăm dò sâu hơn và có thể bắt đầu điều trị nội khoa.

- Nếu không phải đau thắt ngực do bệnh ĐMV thì có thể làm thêm các thăm dò để chẩn đoán đau ngực do các bệnh lý khác như dạ dày ruột, hô hấp, cơ xương khớp. Tuy nhiên, các bệnh nhân này vẫn nên được đánh giá nguy cơ tim mạch tổng thể (ví dụ theo thang điểm SCORE).

Bước 3: Thăm dò cận lâm sàng

Các thăm dò cơ bản với bệnh nhân nghi ngờ có bệnh lý ĐMV bao gồm: Sinh hóa máu, điện tâm đồ lúc nghỉ, điện tâm đồ 24 giờ (nếu cần), siêu âm tim, Xquang ngực.

Bước 4: Đánh giá xác suất tiền nghiệm (PTP) và khả năng mắc bệnh động mạch vành

a. Đánh giá xác suất tiền nghiệm (PTP)

Trước khi làm thăm dò cận lâm sàng (test) chẩn đoán bệnh, cần dự báo khả năng mắc bệnh ĐMV dựa trên các yếu tố lâm sàng như: Tính chất đau thắt ngực có điển hình hay không, giới, tuổi và yếu tố nguy cơ tim mạch đi kèm

BẢNG 11.3		Đánh giá xác suất tiên nghiệm (PTP) ở bệnh nhân có triệu chứng đau thắt ngực (theo ESC 2019)							
		Đau thắt ngực điển hình		Đau thắt ngực không điển hình		Không phải đau thắt ngực		Khó thở	
Tuổi	Nam	Nữ	Nam	Nữ	Nam	Nữ	Nam	Nữ	
30 - 39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%	
40 - 49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%	
50 - 59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%	
60 - 69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%	
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%	

*PTP: Pre-test probability (Xác suất tiên nghiệm)

- Nhóm có PTP > 15%: Lựa chọn các thăm dò không xâm lấn phù hợp nhất

- Nhóm có PTP từ 5 - 15%: Các thăm dò chẩn đoán không xâm lấn có thể cân nhắc sau khi xác định khả năng mắc bệnh ĐMV

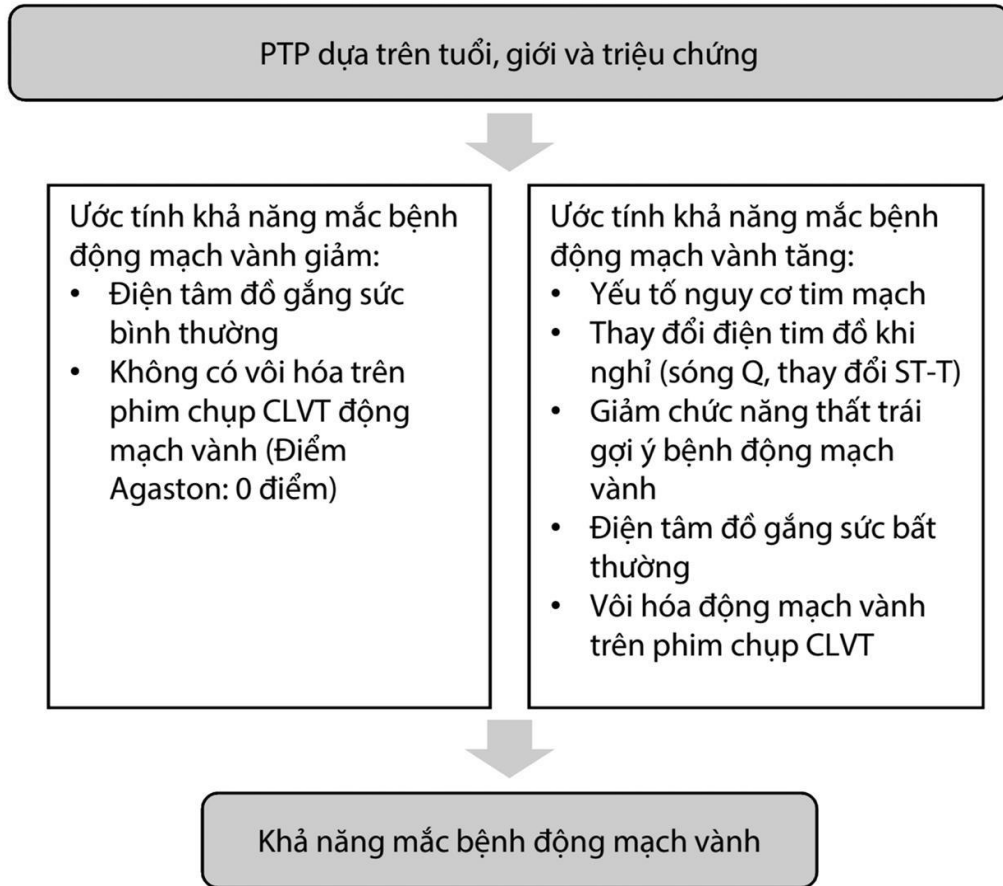
- Nhóm có PTP < 5%: Dự báo khả năng thấp mắc bệnh ĐMV, các thăm dò chẩn đoán không xâm lấn chỉ nên được thực hiện khi có lý do khác bắt buộc (ví dụ trước phẫu thuật).

b. Khả năng mắc bệnh động mạch vành

Xác suất mắc ĐMV tăng lên khi sự có mặt các yếu tố nguy cơ tim mạch (tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch, rối loạn lipid máu, đái tháo đường, tăng huyết áp, hút thuốc và yếu tố lối sống khác).

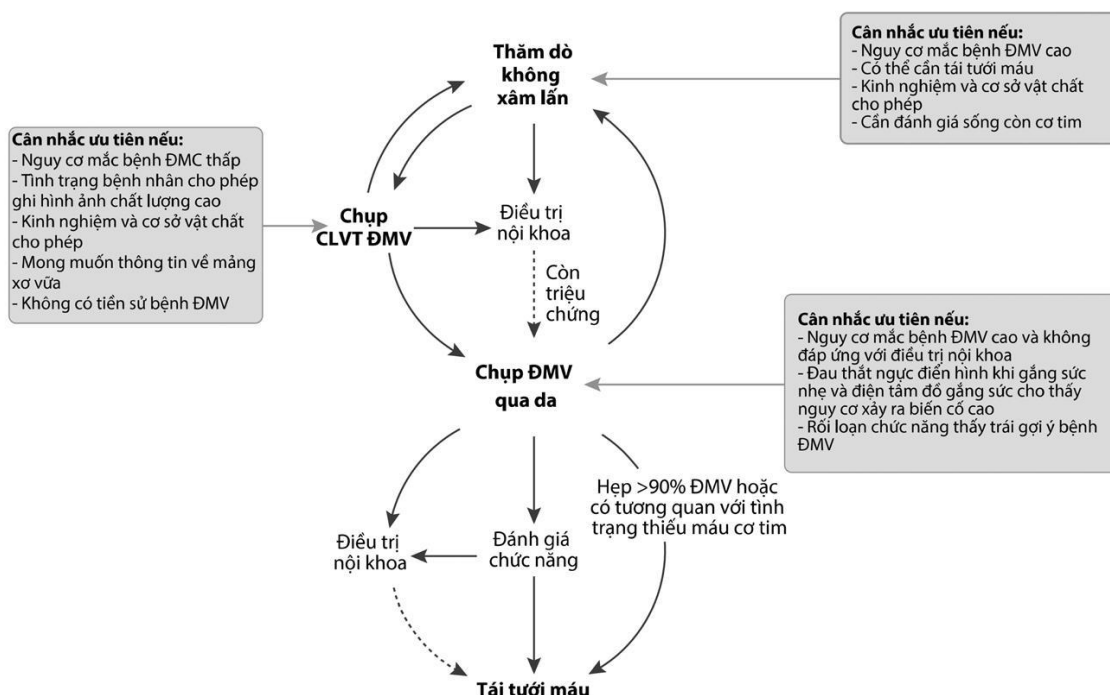
Dựa trên triệu chứng lâm sàng kết hợp với: Các yếu tố nguy cơ tim mạch, thay đổi điện tâm đồ khi nghỉ, vôi hóa ĐMV trên CLVT... giúp bổ sung ước

đoán bệnh ĐMV chính xác hơn khi so sánh với PTP (tuổi, giới và triệu chứng) đơn thuần.



Xác định khả năng mắc bệnh động mạch vành (theo ESC 2019)

Bước 5: Lựa chọn thăm dò chẩn đoán phù hợp



Lựa chọn thăm dò chẩn đoán ở bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh ĐMV

Lựa chọn thăm dò chẩn đoán ban đầu dựa trên khả năng mắc bệnh ĐMV và đặc điểm bệnh nhân, kinh nghiệm trung tâm, tính sẵn có của thăm dò cận lâm sàng. Khuyến cáo ESC 2019 nhấn mạnh đến vai trò quan trọng của thăm dò hình ảnh không xâm lấn, có thể sử dụng ngay từ đầu khi nghi ngờ bệnh nhân mắc bệnh ĐMV.

- Có thể sử dụng thăm dò hình ảnh, chức năng không xâm lấn (siêu âm gắng sức, cộng hưởng từ, PET-CT...) hoặc chụp cắt lớp vi tính ĐMV như là thăm dò ban đầu để chẩn đoán bệnh ĐMV ở bệnh nhân có triệu chứng mà không thể loại trừ bệnh ĐMV bằng đánh giá lâm sàng đơn thuần.

- Chụp CLVT ĐMV nên xem xét như phương pháp thăm dò không xâm lấn được ưu tiên để đánh giá tổn thương giải phẫu ĐMV, khi các biện pháp không xâm lấn khác không chẩn đoán được.

- Chụp ĐMV qua da: Là biện pháp chẩn đoán ở bệnh nhân có khả năng cao mắc bệnh ĐMV, triệu chứng nặng không kiểm soát được với điều trị nội khoa hoặc đau ngực điển hình khi gắng sức nhẹ và đánh giá lâm sàng cho thấy nguy cơ biến cố cao.

- Đánh giá chức năng ĐMV xâm lấn (ví dụ như FFR): Cần được sử dụng để đánh giá mức độ thiếu máu cơ tim trước khi tái thông ĐMV, trừ khi hẹp nặng (hẹp > 90% đường kính ĐMV).

- Trường hợp chẩn đoán ĐMV không chắc chắn với các thăm dò không xâm lấn, có thể cân nhắc chụp và đánh giá chức năng ĐMV xâm lấn để chẩn đoán.

- Không khuyến cáo chụp CLVT ĐMV khi: Vôôi hóa mạch vành lan tỏa, nhịp tim không đều, béo phì, không thể phối hợp nín thở hoặc bất kỳ tình trạng nào ảnh hưởng đến chất lượng hình ảnh.

- Cần lưu ý vôôi hóa ĐMV phát hiện trên cắt lớp vi tính không đồng nghĩa bệnh nhân có bệnh ĐMV.

Điện tâm đồ gắng sức: Vai trò trong chẩn đoán bệnh ĐMV bị giảm xuống so với hướng dẫn ESC năm 2013 nhưng là xét nghiệm quan trọng giúp đánh giá dung nạp với gắng sức trên lâm sàng.

- Giúp đánh giá dung nạp gắng sức, triệu chứng, rối loạn nhịp, đáp ứng huyết áp và nguy cơ biến cố của bệnh nhân.

- Có thể xem xét như thăm dò thay thế để xác định/loại trừ bệnh ĐMV khi không có sẵn các phương pháp CDHA không xâm lấn.

- Xem xét ở bệnh nhân đang điều trị để đánh giá hiệu quả điều trị triệu chứng và thiếu máu cơ tim.

- Không khuyến cáo để chẩn đoán ở bệnh nhân với ST chênh xuống $\geq 0,1$ mV trên điện tâm đồ khi nghỉ hoặc khi đang điều trị digitalis.

Bước 6: Điều trị theo triệu chứng và phân tầng nguy cơ

Phân tầng nguy cơ giúp đưa ra thái độ điều trị thích hợp và tiên lượng bệnh. Những bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao (tỷ lệ tử vong tim mạch $> 3\%/năm$) là những người sẽ được hưởng lợi nhiều nhất khi tiến hành chụp và tái thông ĐMV.

III. Điều trị:

1. Thay đổi lối sống

Theo khuyến cáo chung trong bệnh lý động mạch vành.

- Bỏ thuốc lá
- Chế độ ăn lành mạnh
- Hạn chế rượu
- Kiểm soát cân nặng
- Tập luyện thể dục thường xuyên
- Điều trị các rối loạn tâm lý nếu có
- Tránh môi trường ô nhiễm
- Tiêm phòng cúm hằng năm

2. Điều trị nội khoa

a. Mục tiêu điều trị

- **Giảm triệu chứng do thiếu máu cục bộ cơ tim:** Có nhiều loại thuốc để điều trị triệu chứng đau thắt ngực nhanh chóng cũng như lâu dài, lựa chọn và phối hợp thuốc là khác nhau giữa các cá nhân.

- **Phòng ngừa biến cố tim mạch:** Tập trung chủ yếu vào giảm tỷ lệ biến cố cấp (Hội chứng động mạch vành cấp) và xuất hiện rối loạn chức năng tâm thất, thông qua các thuốc, can thiệp và thay đổi lối sống.

Điều trị tối ưu có thể được định nghĩa là kiểm soát được các triệu chứng và phòng ngừa các biến cố tim mạch liên quan đến HCMVM với sự tuân thủ điều trị tối đa và biến cố tối thiểu. Tuy nhiên, định nghĩa toàn cầu về điều trị tối ưu ở bệnh nhân HCMVM đến nay vẫn chưa có và việc lựa chọn thuốc ban đầu phụ thuộc vào khả năng dung nạp, đặc điểm, các bệnh đồng mắc của từng bệnh nhân, tương tác giữa các thuốc điều trị, sự lựa chọn của bệnh nhân sau khi được giải thích các tác dụng phụ cũng như sự sẵn có của thuốc. Khởi trị thuốc thường bao gồm một hoặc hai thuốc chống đau thắt ngực cộng với các thuốc phòng ngừa thứ phát các biến cố tim mạch.

b. Thuốc điều trị cơn đau thắt ngực

*** Nhóm nitrat:**

- Giãn hệ động mạch vành và hệ tĩnh mạch, giảm triệu chứng đau thắt ngực dựa trên cơ chế giải phóng nitric oxide (NO) và giảm tiền gánh.

- Các nitrat tác dụng ngắn: Nitroglycerin xịt/ngậm dưới lưỡi (liều 0,3 - 0,6 mg mỗi 5 phút, cho đến tối đa 1,2 mg trong 15 phút), tác dụng tức thời dùng trong cơn đau ngực cấp hoặc dự phòng đau thắt ngực sau các hoạt động gắng sức, cảm xúc mạnh hay thời tiết lạnh...

- Các nitrat tác dụng dài: Thuốc sẽ mất hiệu quả nếu sử dụng thường xuyên trong thời gian dài mà không giảm liều hoặc có khoảng nghỉ trong 10 đến 14 tiếng.

*** Thuốc chẹn beta giao cảm:**

Chẹn beta giao cảm là thuốc khởi đầu trong điều trị giảm đau ngực ở hầu hết bệnh nhân.

- Cơ chế của thuốc:

- Giảm tiêu thụ oxy cơ tim do giảm tần số tim, giảm co bóp cơ tim và giảm hậu gánh.

- Giảm tái cấu trúc cơ tim do giảm sức căng thành thất trái.

- Kéo dài thời kỳ tâm trương, tăng tưới máu ĐMV, làm tăng cung cấp oxy cơ tim.

- Lợi ích của việc điều trị chẹn beta giao cảm lâu dài đã được chứng minh trên bệnh nhân hội chứng ĐMV mạn tính do giảm gánh nặng thiếu máu cục bộ, cải thiện sống còn ở bệnh nhân có giảm chức năng thất trái hoặc tiền sử nhồi máu cơ tim

- Chẹn beta giao cảm nên được dùng ở tất cả bệnh nhân có giảm chức năng tâm thu thất trái ($EF \leq 40\%$) hoặc tiền sử nhồi máu cơ tim, trừ khi có chống chỉ định. Các thuốc đã được chứng minh làm giảm nguy cơ tử vong: Metoprolol succinate, carvedilol, bisoprolol.

*** Chẹn kênh canxi:**

- Gồm 2 nhóm dihydropyridine (amlodipine, felodipine, lacidipine, nifedipine) và nondihydropyridine (diltiazem và verapamil).

- Cả hai nhóm đều có vai trò trong cải thiện cung cấp oxy cơ tim do giảm sức cản mạch vành, tăng dòng chảy động mạch hệ thống. Làm giảm nhu cầu oxy cơ tim bằng cách giảm co bóp cơ tim, giảm sức cản mạch hệ thống và giảm huyết áp. Tuy nhiên, các thuốc chẹn kênh canxi chưa được chứng minh làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong và mắc bệnh trên bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn.

*** Các nhóm thuốc khác:**

- Ivabradine: Có vai trò trong kiểm soát tần số tim và triệu chứng đau thắt ngực. Có thể sử dụng kết hợp cùng hoặc thay thế thuốc chẹn beta giao cảm khi không dung nạp với thuốc chẹn beta.

- Nicorandil: Là một dẫn xuất nitrat của nicotinamide được sử dụng để phòng ngừa và điều trị đau thắt ngực lâu dài, có thể kết hợp với thuốc chẹn beta giao cảm.

- Trimetazidine: Là thuốc điều chỉnh chuyển hóa năng lượng cơ tim, giảm nhu cầu oxy cơ tim, giúp cải thiện tình trạng đau ngực.

Chiến lược tiếp cận từng bước điều trị thuốc chống đau thắt ngực trong hội chứng mạch vành mạn được đề nghị phụ thuộc vào một số đặc điểm ban đầu của bệnh nhân. Đáp ứng không hoàn toàn hoặc dung nạp kém ở mỗi bước cần chuyển sang bước tiếp theo. Chiến lược phải được điều chỉnh theo đặc điểm và sự ưa thích của mỗi bệnh nhân và không nhất thiết theo các bước được đề nghị.

	Điều trị chuẩn	Nhịp tim nhanh (>80 chu kỳ/phút)	Nhịp tim chậm (<50 chu kỳ/phút)	Rối loạn chức năng thất trái hoặc suy tim	Huyết áp thấp
Bước 1	BB hoặc CCB	BB hoặc non-DHP-CCB	DHP-CCB	BB	BB liều thấp hoặc non-DHP-CCB liều thấp
Bước 2	BB + DHP-CCB	BB hoặc non-DHP-CCB	LAN	Thêm LAN hoặc ivabradine	Thêm LAN liều thấp
Bước 3	Thêm thuốc hàng 2	Thêm ivabradine	DHP-CCB + LAN	Thêm thuốc hàng 2	Thêm ivabradine, ranolazine hoặc trimetazidine
Bước 4	Thêm nicorandil, ranolazine hoặc trimetazidine				

Đề xuất chiến lược lâu dài chống thiếu máu cục bộ ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn tùy theo đặc điểm bệnh nhân (ESC 2019)

Chú thích: BB: Chẹn beta giao cảm, CCB: Chẹn kênh canxi (bất kỳ nhóm nào), DHP-CCB: Chẹn kênh canxi nhóm dihydropyridine, non-DHP-CCB: Chẹn kênh canxi nhóm non-dihydropyridine; LAN: Nitrate tác dụng kéo dài.

c. Các thuốc phòng ngừa biến cố tim mạch ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành mạn

* Thuốc kháng kết tập tiểu cầu:

Aspirin vẫn là nền tảng trong điều trị phòng ngừa biến cố huyết khối động mạch. Thuốc hoạt động thông qua ức chế không hồi phục cyclooxygenase (COX-1).

- Aspirin 75 - 100 mg/24 giờ được chỉ định cho: những bệnh nhân tiền sử NMCT hoặc tái thông ĐMV; hoặc xem xét ở bệnh nhân không có tiền sử NMCT hoặc tái thông ĐMV nhưng có bằng chứng hình ảnh rõ ràng của bệnh ĐMV.

- Clopidogrel 75 mg/24 giờ ở bệnh nhân hội chứng ĐMV mạn trong tình huống nói trên để thay cho aspirin khi bệnh nhân có chống chỉ định với aspirin.

- Dùng aspirin kết hợp với thuốc chống huyết khối thứ 2 (kháng kết tập tiểu cầu hoặc thuốc chống đông khác) trong phòng ngừa thứ phát nên cân nhắc ở bệnh nhân có nguy cơ tắc mạch cao (có thể cân nhắc với bệnh nhân nguy cơ tắc mạch trung bình) và không có nguy cơ chảy máu cao:

- Nguy cơ tắc mạch cao: Bệnh nhiều thân ĐMV kèm theo ít nhất một trong các yếu tố sau: Đái tháo đường cần điều trị bằng thuốc, NMCT tái phát, bệnh động mạch ngoại biên hoặc bệnh thận mạn với MLCT từ 15 - 59 mL/phút/1,73m².

- Nguy cơ tắc mạch trung bình: có ít nhất một trong có yếu tố sau: tổn thương nhiều thân động mạch vành, đái tháo đường cần điều trị bằng thuốc, NMCT tái phát, bệnh động mạch ngoại biên, suy tim hoặc bệnh thận mạn với MLCT 15 - 59 mL/phút/1,73m².

- Nguy cơ chảy máu cao: Tiền sử chảy máu nội sọ/đột quỵ thiếu máu não; xuất huyết tiêu hóa gần đây hoặc thiếu máu do suy gan, suy thận; bệnh lý tăng nguy cơ chảy máu, tuổi cao.

*** Thuốc điều trị hạ lipid máu:**

- Statin được chỉ định cho tất cả bệnh nhân hội chứng ĐMV mạn tính với mục tiêu giảm LDL-C $\geq 50\%$ so với mức nền (khi bệnh nhân chưa được điều trị bằng bất kỳ thuốc hạ lipid máu nào) và đích LDL-C $< 1,4$ mmol/L (< 55 mg/dL).

- Nếu mục tiêu không đạt được với liều tối đa dung nạp được của statin, khuyến cáo phối hợp thêm ezetimibe. Nếu vẫn không đạt được mục tiêu điều trị thì khuyến cáo phối hợp thêm với thuốc ức chế PCSK9.

*** Thuốc ức chế hệ Renin - Angiotensin - Aldosterone:**

- Thuốc ức chế men chuyển nên được sử dụng ở tất cả bệnh nhân hội chứng ĐMV mạn tính có tăng huyết áp, đái tháo đường, phân suất tống máu thất trái (EF) $\leq 40\%$, bệnh thận mạn, trừ khi có chống chỉ định.

- Thuốc ƯCMC nên cân nhắc ở bệnh nhân hội chứng ĐMV mạn tính có nguy cơ rất cao biến cố tim mạch.

- Thuốc ƯCTT được khuyến cáo ở bệnh nhân hội chứng ĐMV mạn tính khi không dung nạp với ức chế men chuyển.

*** Các thuốc khác:**

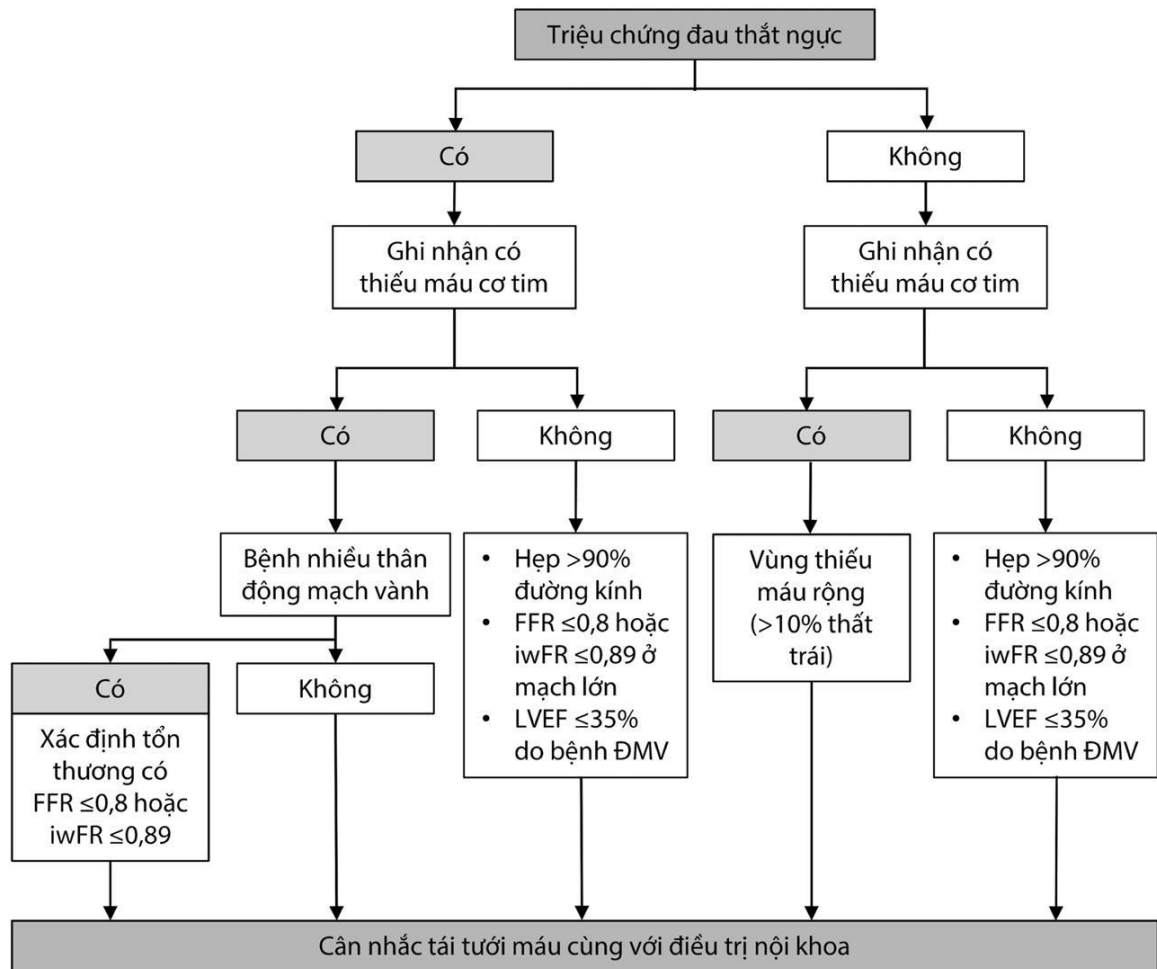
- Nếu bệnh nhân hội chứng ĐMV mạn tính có kèm theo rung nhĩ: Có chỉ định dùng lâu dài thuốc chống đông đường uống (DOAC hoặc VKA với thời gian đạt liều điều trị $> 70\%$) nếu CHA2DS2-VASc ≥ 3 điểm ở nữ, ≥ 2 điểm ở nam và nên cân nhắc dùng với CHA2DS2-VASc ≥ 2 điểm ở nữ, ≥ 1 điểm ở nam.

- Nếu bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết tiêu hóa cao, thuốc ức chế bơm proton được khuyến cáo sử dụng đồng thời với liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu hoặc chống đông.

*** Những điều trị không giảm nguy cơ tử vong và nhồi máu cơ tim:**

- Liệu pháp hormone bằng estrogen.
- Vitamin C, vitamin E, beta-carotene.
- Điều trị tăng homocystein với folate hoặc vitamin B6, B12.
- Liệu pháp chống oxy hóa.
- Điều trị với tỏi, coenzyme Q10, Selenium hoặc Crom.

4. Chiến lược tái thông mạch vành:



Sơ đồ quyết định điều trị với bệnh nhân tiến hành chụp ĐMV xâm lấn

Chú thích: FFR: Fractional Flow Reserve (Phân suất dự trữ lưu lượng mạch vành); EF: Phân suất tống máu; ĐMV: Động mạch vành; iwFR: Instantaneous wave-free ratio.

IV. Theo dõi và quản lý lâu dài bệnh nhân HCMVM:

Bệnh nhân đã được chẩn đoán hội chứng động mạch vành mạn cần được điều trị và theo dõi lâu dài bởi vì sau một thời gian ổn định, bệnh nhân cũng có thể gặp phải các biến cố tim mạch hoặc phải trải qua các can thiệp khác dù có hay không có triệu chứng.

a. Bệnh nhân ổn định sau hội chứng động mạch vành cấp hoặc sau tái thông động mạch vành < 1 năm

- Sau khi được tái thông mạch vành hoặc sau hội chứng động mạch vành cấp (< 1 năm), bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ, bởi vì đây là những đối

tượng nguy cơ gặp các biến cố cao hơn và cần phải thay đổi các thuốc trong quá trình điều trị. Vì thế, bệnh nhân được khuyến cáo nên khám lại ít nhất 2 lần trong năm đầu tiên.

- Các bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái trước khi can thiệp hoặc sau HCVC, cần đánh giá lại chức năng thất trái sau 8 - 12 tuần. Chức năng tim có thể được cải thiện nhờ tái tưới máu nhưng cũng có thể xấu đi do các vấn đề tim mạch đồng mắc.

- Các biện pháp đánh giá tình trạng thiếu máu cơ tim không xâm lấn cũng có thể tiến hành sau can thiệp để loại trừ hoặc ghi nhận tình trạng thiếu máu cơ tim còn tồn tại, là cơ sở cho những lần thăm khám tiếp theo.

b. Các bệnh nhân ổn định sau hội chứng động mạch vành cấp hoặc tái thông động mạch vành > 1 năm

Các bệnh nhân này cần được đánh giá lại hằng năm về tình trạng lâm sàng, mức độ tuân thủ điều trị, cũng như các nguy cơ tim mạch. Bệnh nhân với điểm nguy cơ tăng lên cần được kiểm tra kỹ hơn và cần điều trị chặt chẽ hơn.

- Sinh hóa máu bao gồm các chỉ số lipid máu, chức năng gan thận, tổng phân tích tế bào máu nên được thực hiện mỗi 2 năm.

- Điện tâm đồ 12 chuyển đạo cần làm mỗi lần thăm khám để theo dõi nhịp tim, phát hiện các rối loạn nhịp, phát hiện tình trạng thiếu máu cơ tim/nhồi máu cơ tim thầm lặng.

- Siêu âm tim để đánh giá chức năng thất trái (tâm thu và tâm trương), các đường kính và tình trạng van tim mỗi 3 - 5 năm.

- Chụp CLVT mạch vành không được khuyến cáo trừ khi cần theo dõi tình trạng cầu nối mạch vành.

Tài liệu tham khảo

1. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes.
2. Lâm sàng tim mạch học (Chủ biên: PGS. TS. Phạm Mạnh Hùng). Nhà xuất bản Y học 2019.

13. BỆNH ĐỘNG MẠCH CHI DƯỚI MẠN TÍNH

I. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh động mạch chi dưới mạn tính là tình trạng bệnh lý của động mạch chủ và các động mạch chi dưới trong đó lòng động mạch bị hẹp gây giảm tưới máu cơ và các bộ phận liên quan (da, thần kinh) phía hạ lưu. Thiếu máu cơ sẽ dẫn đến chuyển hóa yếm khí, tăng acid lactic gây ra đau, lúc đầu xuất hiện khi gắng sức, về sau, đau cả khi nghỉ ngơi, kèm theo là các biểu hiện thiếu máu cục bộ như loạn dưỡng, loét, hoại tử.

Nguyên nhân chính của bệnh động mạch chi dưới là do xơ vữa động mạch. Các yếu tố nguy cơ gây ra xơ vữa động mạch bao gồm: tuổi (thường gặp ở lứa tuổi 55-60); giới (nam/nữ =3/1); thuốc lá;đái tháo đường; tăng huyết áp; rối loạn lipid máu; tăng homocystein máu. Dựa vào bằng chứng dịch tễ học, đối tượng có nguy cơ bị BDMCD được xác định là:

- Người dưới 50 tuổi, kèm theo ĐTD, và một yếu tố nguy cơ phối hợp khác (thuốc lá, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, tăng homocystein máu).
- Người tuổi từ 50 – 69, có tiền sử hút thuốc lá hoặc ĐTD.
- Người có tuổi ≥ 70 tuổi.
- Triệu chứng ở chi dưới liên quan đến gắng sức (đau cách hồi) hoặc đau khi nghỉ do giảm tưới máu.
- Khám lâm sàng phát hiện bất thường về động mạch chi dưới.
- Bệnh lý động mạch do xơ vữa đã biết: động mạch vành, động mạch cảnh hay động mạch thận.

II. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

1. Tiền sử

- Tiền sử cá nhân và gia đình bị bệnh tim thiếu máu cục bộ và/hoặc bệnh lý tim mạch: bệnh động mạch chi dưới, phình động mạch chủ bụng, bệnh lý động mạch cảnh sống nền, hẹp động mạch thận.

- Các yếu tố nguy cơ xơ vữa động mạch.

- Đánh giá toàn trạng của bệnh nhân: tìm các dấu hiệu gợi ý bệnh lý ác tính do thuốc lá (phổi, tiền liệt tuyến, vòm họng), tìm các vị trí xơ vữa động mạch khác ngoài động mạch chidưới.

2. Triệu chứng lâm sàng

Bệnh động mạch chi dưới mạn tính là bệnh lý phổ biến nhất trong nhóm bệnh lý mạch máu ngoại biên, với nguyên nhân chủ yếu là do xơ vữa động mạch (90%).

*** Tiếp cận chẩn đoán đau cách hồi chi dưới**

- Đau cách hồi là triệu chứng đặc trưng của bệnh động mạch chi dưới mạn tính, là tình trạng đau một nhóm cơ nhất định, khởi phát khi đi lại, đỡ khi nghỉ ngơi.

- Mức độ đau tùy thuộc vào mức độ hẹp/tắc mạch máu, sự phát triển hệ thống tuần hoàn bàng hệ và mức độ gắng sức của bệnh nhân.

Hỏi bệnh

Các câu hỏi cần khai thác bệnh nhân có triệu chứng đau cách hồi chi dưới:

- Có đau chân khi đi lại hay không?
- Nếu đau, người bệnh đi được bao xa trước khi cơn đau khởi phát?
- Cơn đau có khiến người bệnh phải ngồi nghỉ không?
- Người bệnh nghỉ bao lâu mới có thể đi bộ trở lại?
- Đau chân cụ thể vùng nào?
- Đau có giảm khi người bệnh gác chân cao hay không?
- Người bệnh có vết thương hay loét khó liền ở bàn chân/ngón chân hay không? Vết thương đã tồn tại lâu chưa?
- Người bệnh có tiền sử bệnh lý động mạch ngoại biên, động mạch vành hay không?

Khám bệnh

- Đau cách hồi chi dưới có thể ở một hoặc hai chân, một hay nhiều vị trí. Dựa vào vị trí đau có thể định khu tổn thương động mạch:

- Đau cách hồi hông và mông: Tổn thương động mạch tầng chủ chậu. Mạch bên hai bên khó bắt hoặc không bắt được.

- Đau cách hồi đùi: Tổn thương động mạch tầng chủ chậu và/hoặc đùi chung. Mạch bẹn không bắt được hoặc bắt yếu, mạch khoeo không bắt được.

- Đau cách hồi bắp chân: là vị trí đau thường gặp và nhận biết nhất. Đau 2/3 trên bắp chân thường do tổn thương động mạch đùi nông, đau 1/3 dưới bắp chân thường do tổn thương động mạch khoeo.

- Đau cách hồi bàn chân: Tổn thương động mạch tầng cẳng chân. Các triệu chứng kèm theo đau cách hồi:

- Mạch yếu hoặc không bắt được mạch.
- Loét khó liền.
- Đổi màu da.
- Hoại tử đầu chi.
- Rối loạn chức năng thần kinh.

3. Thăm dò cận lâm sàng

a. Xét nghiệm cận lâm sàng đánh giá các yếu tố nguy cơ: đường máu, bilan lipid máu, thăm dò chức năng hô hấp với bệnh nhân hút thuốc lá,...

b. Đo áp lực động mạch ở đầu chi

- Đánh giá chỉ số áp lực tâm thu (ABI hay ankle-brachial index), là tỉ lệ giữa huyết áp tâm thu đo được ở cổ chân, và huyết áp tâm thu cánh tay.
- Cách đo huyết áp tâm thu ở cổ chân: sử dụng băng quấn huyết áp, quấn quanh cổ chân. Dùng một đầu dò Doppler liên tục đặt ở động mạch chày sau (sau mắt cá trong), hoặc động mạch mu chân. Bơm căng huyết áp tới khi mất mạch rồi xả từ từ, trị số huyết áp tâm thu đo được chính là huyết áp tâm thu tại cổ chân.
- Bệnh nhân nghi ngờ có BDMCD cần được đo ABI khi nghi để phát hiện bệnh động mạch chi dưới.
- Tất cả các bệnh nhân mới phát hiện BDMCD, dù mức độ nặng như thế nào, cũng cần phải đo ABI ở cả hai chân để khẳng định chẩn đoán đồng thời ghi nhận trị số nền ban đầu.

- Kết quả đo ABI cần phải ghi lại một cách thống nhất: ĐM cứng nếu $ABI > 1,4$; Bình thường nếu ABI giữa $1 - 1,4$; Ranh giới nếu ABI từ $0,91 - 0,99$; Bệnh lý nếu $ABI \leq 0,9$.

Đo ABI gắng sức: trên thăm chạy được chỉ định khi giá trị ABI bình thường hoặc giới hạn, nhưng BN có triệu chứng đau cách hồi chi dưới;

- ABI giảm sau gắng sức giúp chẩn đoán BDMCD;
- Đánh giá khả năng gắng sức (triệu chứng của BN có thể không tương hợp với khả năng thực hiện gắng sức).

c. Siêu âm Doppler động mạch chi dưới

- Đánh giá trên siêu âm 2D: vị trí, hình thái mảng xơ vữa, vôi hóa, loét trên mảng xơ vữa; Đánh giá tình trạng hẹp (so với bên lành), tắc toàn bộ lòng động mạch, huyết khối trong lòng động mạch, phình động mạch, tuần hoàn bàng hệ thay thế.
- Trên siêu âm Doppler (xung+màu): phổ Doppler có dạng tăng tốc độ tâm thu tối đa, và hình ảnh dòng rối tại vị trí hẹp, giúp lượng hóa mức độ hẹp lòng động mạch. Ảnh hưởng huyết động lên dòng chảy sau vị trí hẹp.

d. Chụp cản quang động mạch chi dưới

- Chụp động mạch chi dưới là chỉ định bắt buộc trong trường hợp phát hiện có tổn thương động mạch chậu và/hoặc động mạch đùi trên siêu âm Doppler.
- Kết quả chụp động mạch chi dưới cản quang phải cho phép đánh giá được:
 - + Vị trí của động mạch bị tổn thương (gần: tầng chủ- chậu; xa: tầng đùi – khoeo).
 - + Mức độ lan rộng của tổn thương: lan tỏa hay khu trú.
 - + Sự phát triển của tuần hoàn bàng hệ thay thế.
 - + Đặc điểm của giường động mạch phía hạ lưu: đây là điều kiện quyết định chỉ định phẫu thuật bắt cầu nối động mạch.

e. Chụp cắt lớp vi tính động mạch chủ và các động mạch chi dưới

- Ưu điểm của phương pháp này là tránh được những biến chứng liên quan đến quá trình chọc động mạch vì là một thăm dò xâm nhập

f. Chụp cộng hưởng từ dựng hình động mạch chi dưới

- Ưu điểm của phương pháp này là có thể chỉ định cho bệnh nhân suy thận nặng, do không phải tiêm thuốc cản quang có iod.

g. Các thăm dò cận lâm sàng đánh giá tình trạng xơ vữa ở các động mạch khác

- Siêu âm Doppler hệ động mạch cảnh sống nền.
- Chụp động mạch vành trong trường hợp bệnh nhân nghi ngờ bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch.

III. PHÂN LOẠI

BẢNG 13.2		Phân loại thiếu máu chi mạn tính của Rutherford	
Phân độ	Đặc điểm lâm sàng	Phân độ	Đặc điểm lâm sàng
0	Không triệu chứng	4	Đau chân khi nghỉ
1	Đau cách hồi nhẹ	5	Mất mô ít, loét không liền
2	Đau cách hồi trung bình	6	Mất mô nhiều, không có khả năng bảo tồn chi
3	Đau cách hồi nặng		

IV. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

1. Đau cách hồi nguyên nhân thần kinh

- *Đau cách hồi do viêm tủy, hội chứng đuôi ngựa, xơ tủy rải rác*: bệnh nhân thường bị yếu, hoặc cứng chi dưới khi đi lại. Mạch chi dưới bình thường.

- *Đau trong hội chứng ống tủy hẹp*: đau xuất hiện khi đi, nhưng triệu chứng rõ hơn là dị cảm kiểu kiến bò ở 2 chân kèm theo giảm phản xạ gân xương. Bệnh nhân thấy đỡ khi ngồi, người cúi ra phía trước.

- *Đau cách hồi của thần kinh hông lớn*

2. Đau cách hồi nguyên nhân xương, khớp

- Gặp trong thoái hóa khớp, viêm khớp,...

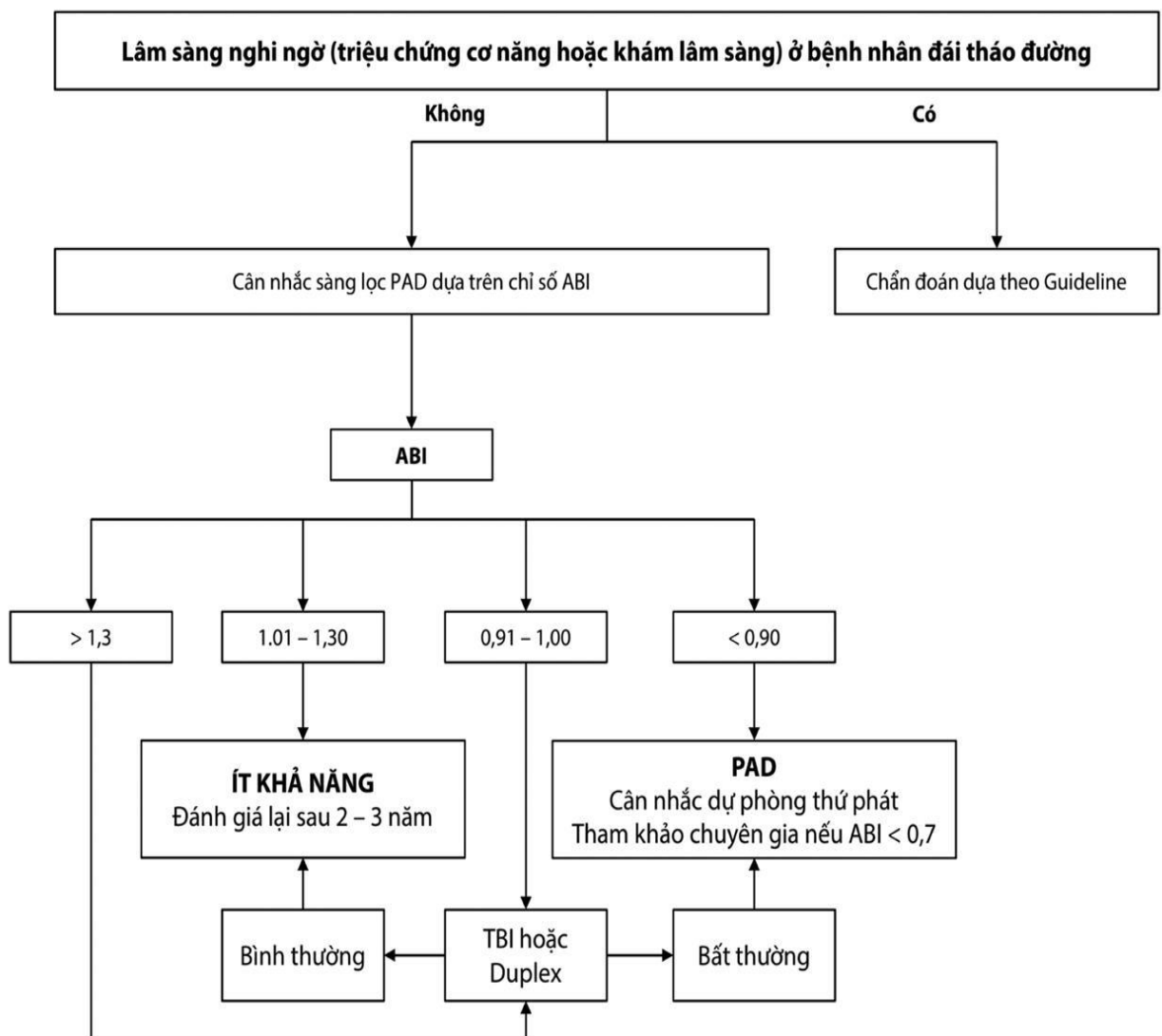
- Đau xuất hiện ngay khi bắt đầu đi, làm bệnh nhân phải đi khập khiễng.

3. Đau cách hồi nguyên nhân mạch máu khác

- Đau cách hồi nguyên nhân tĩnh mạch, sau khi bị huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới (hội chứng hậu huyết khối).
- Hiện tượng “ăn cắp máu” động mạch trong rò động-tĩnh mạch chi dưới.
- Hội chứng “ổ”; xơ hóa động mạch chậu ngoài ở vận động viên xe đạp,...

4. Tiến triển và biến chứng

- Thiếu máu cấp chi dưới.
- Phình động mạch chủ bụng, phình động mạch khoeo do suy yếu lớp áo giữa động mạch.
- Các biến chứng ngoài da: loét dưỡng da, loét, hoại tử đầu chi,... kèm theo là nguy cơ nhiễm trùng và cắt cụt chi.



Sàng lọc bệnh động mạch ngoại biên ở bệnh nhân đái tháo đường

- Ở bệnh nhân ĐTD có bệnh ĐM chi dưới, tổn thương thường ở tầng dưới gối, vì vậy việc lựa chọn phương án tái thông, khả năng thành công đều hạn chế. Ngoài ra, do có bệnh lý thần kinh kèm theo làm giảm cảm giác đau, bệnh thường được chẩn đoán ở giai đoạn muộn (như loét không liền...) làm tăng nguy cơ nhiễm trùng.
- Việc chẩn đoán và điều trị sớm bệnh ĐM chi dưới có vai trò quan trọng. Đánh giá lâm sàng bao gồm: Khai thác tiền sử, đánh giá triệu chứng, thăm khám bệnh lý thần kinh. Chỉ số huyết áp cổ chân - cánh tay (ABI) $\leq 0,9$ có độ nhạy 80%, độ đặc hiệu 95% trong chẩn đoán hẹp/tắc động mạch ngoại biên. Tuy nhiên, độ chính xác của ABI ở bệnh nhân đái tháo đường thấp hơn. Khi lâm sàng nghi ngờ, ABI bình thường, có thể sử dụng ABI gắng sức hoặc chỉ số ngón chân - cánh tay (TBI).

V. ĐIỀU TRỊ

*** MỤC TIÊU**

- **TẠI CHỖ:** Vị trí chi bị tổn thương:
 - Cải thiện khả năng đi bộ: Tăng khoảng cách đi được.
 - Cải thiện chất lượng cuộc sống
 - Dự phòng tiến triển đến thiếu máu chi trầm trọng và cắt cụt chi.
- **TOÀN THÂN:** về bệnh suất, tử suất tim mạch chung: Giảm tỷ lệ mắc NMCT và đột quy không tử vong. Giảm tỷ lệ tử vong tim mạch do NMCT và đột quy.

1. Điều trị nội khoa (theo Hướng dẫn của Hội Tim mạch châu Âu - ESC 2017)

- Cần phát hiện sớm các dấu hiệu mất mạch và/hoặc nhiễm trùng bàn chân và giới thiệu tới bác sĩ chuyên khoa mạch máu:
 - Kiểm soát các yếu tố nguy cơ.
 - Tập đi bộ.
 - Bỏ thuốc lá.

- Thuốc kháng kết tập tiểu cầu: aspirin 75 - 100 mg/24 giờ. Clopidogrel 75 mg/24 giờ nếu không dung nạp aspirin.

- Kiểm soát huyết áp, đường huyết, rối loạn lipid máu: Thuốc ức chế men chuyển, statin.

- Cilostazol: Cải thiện triệu chứng và quãng đường đi bộ. Không dùng cho bệnh nhân suy tim nặng: Cilostazol (Pletaal): (100 mg uống x 2 lần/ngày)

Pentoxifylline (400 mg x 3 lần/ngày) có thể được cân nhắc điều trị xen kẽ với cilostazol nhằm cải thiện quãng đường đi được, nhưng hiệu quả điều trị chưa rõ ràng

- Chăm sóc vết thương bàn chân:

- Thuốc kháng sinh nếu có nhiễm khuẩn.

- Rửa vết thương thường xuyên.

- Cắt lọc vết thương.

- Giảm đau: Thuốc giảm đau hoặc liệu pháp kích thích tủy sống.

2. Điều trị tái tưới máu: là điều trị tiên quyết của bệnh lý thiếu máu chi trầm trọng

- Can thiệp nội mạch có thể sử dụng kỹ thuật tái thông trong lòng mạch hoặc tái thông dưới nội mạc.

- Phẫu thuật làm cầu nối:

• Sử dụng cầu nối tĩnh mạch tự thân hoặc đoạn mạch nhân tạo PTFE.

• Các loại cầu nối: Cầu nối chủ - đùi, đùi - khoeo; Cầu nối ngoài giải phẫu: nách - đùi, đùi - đùi, nách - khoeo.

- Nếu bệnh nhân có tổn thương nhiều tầng mạch máu, ưu tiên tái tưới máu tầng trên gối trước, sau đó tái tưới máu tầng dưới gối.

3. Cắt cụt chi

- Chỉ định cắt cụt chi:

• Hoại tử nặng chi dưới không thể tái tưới máu.

• Tổn thương chi kèm theo nhiễm khuẩn nặng.

• Tổn thương mạch máu kèm theo tổn thương thần kinh (mất cảm giác, mất vận động gấp, duỗi).

4. Theo dõi

- Đo chỉ số huyết áp tâm thu tối đa cẳng chân- cánh tay (chỉ số ABI): 1 lần/năm
- Siêu âm Doppler động mạch chi dưới: 1-2lần/năm.
- Bilan tim mạch: điện tâm đồ, siêu âm Doppler tim được thực hiện khi bắt đầu điều trị. Theo dõi định kỳ theo chỉ định chuyên khoa.
- Theo dõi định kỳ: đường máu, lipid máu, protein niệu, độ thanh thải creatinin, microalbumin niệu, HbA1C ở bệnh nhân đái tháo đường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội khoa Bệnh Viện Bạch Mai 2011.
- 2.2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease.
3. KHUYẾN CÁO 2010 CỦA HỘI TIM MẠCH VIỆT NAM VỀ CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐỘNG MẠCH CHI DƯỚI.
4. CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐỘNG MẠCH NGOẠI VI: CẬP NHẬT 2013.
PGS.TS. Phạm Nguyễn Vinh (Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch - Bệnh viện Tim Tâm Đức - Viện Tim Tp.HCM).
- 5.Hướng dẫn của Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ và Hội Tim mạch Hoa Kỳ về chẩn đoán và điều trị BDMCD.
6. Lâm sàng tim mạch học (Chủ biên: PGS. TS. Phạm Mạnh Hùng). Nhà xuất bản Y học 2019.

14. BỆNH TĨNH MẠCH CHI DƯỚI

1. Định nghĩa:

Bệnh tĩnh mạch chi dưới mạn tính là tình trạng bất thường về cấu trúc hoặc chức năng của hệ tĩnh mạch, do tăng áp lực tĩnh mạch mạn tính, gây suy các van tĩnh mạch thuộc hệ tĩnh mạch nông và/ hoặc hệ tĩnh mạch sâu, có thể kèm theo thuyên tắc tĩnh mạch hoặc không.

2. Dịch tễ học

Bệnh tĩnh mạch mạn tính chiếm 25 - 33% ở phụ nữ và 10 - 20% ở nam giới, tỷ lệ bệnh tăng dần theo tuổi. Theo nghiên cứu Framingham, tần suất suy tĩnh mạch là 2,6%/năm với phụ nữ và 1,9%/năm với nam giới (tỷ lệ nữ/nam là 2/1).

3. Nguyên nhân

Tiên phát (hay vô căn): Suy van tĩnh mạch nông hoặc tĩnh mạch xuyên, với dòng trào ngược bệnh lý. Hiếm gặp suy tĩnh mạch sâu tiên phát, có thể do bất thường về mặt giải phẫu của hệ thống van tĩnh mạch sâu hoặc do giãn vòng van.

Thứ phát (hay mắc phải): Bệnh lý tĩnh mạch hậu huyết khối, do huyết khối tĩnh mạch sâu phá hủy các van tĩnh mạch dẫn đến dòng trào ngược bệnh lý.

4. Chẩn đoán

a. Lâm sàng

Triệu chứng chính: đau, tức nặng, cảm giác bứt rứt, chuột rút (thường về đêm), dị cảm chi dưới, phù chi dưới, tăng lên vào cuối ngày (sau đứng lâu, ngồi bất động), giảm khi gác cao chân.

Dấu hiệu chính: Giãn tĩnh mạch mạng nhện, dạng lưới, búi giãn tĩnh mạch nông mặt trong đùi cẳng chân (thuộc tĩnh mạch hiển lớn), mặt sau cẳng chân (thuộc tĩnh mạch hiển nhỏ), vùng bụng hoặc tiểu khung (ngoài hệ tĩnh mạch hiển, thường gặp ở hội chứng hậu huyết khối).

b. Cận lâm sàng

- Siêu âm Doppler hệ tĩnh mạch chi dưới:

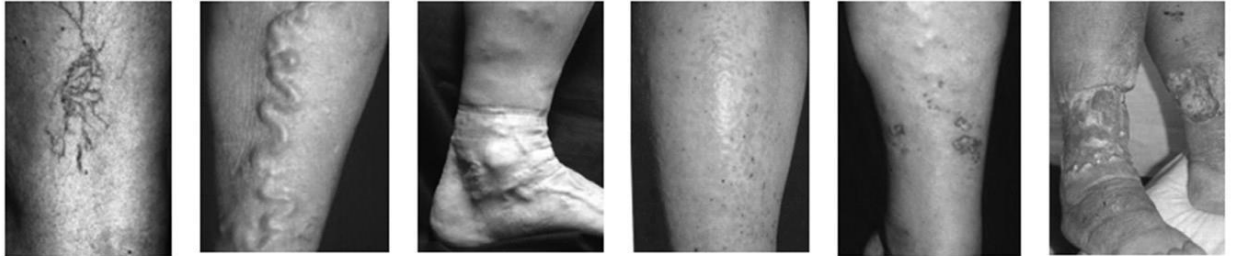
- Khảo sát các tĩnh mạch sâu, tìm huyết khối tĩnh mạch và/hoặc suy van tĩnh mạch (dòng trào ngược bệnh lý > 1000 ms)
- Khảo sát các tĩnh mạch nông, đặc biệt chú ý tới sự thay đổi về giải phẫu hệ tĩnh mạch, tìm dòng trào ngược bệnh lý (> 500 ms).
- Vẽ sơ đồ hệ tĩnh mạch nông chi dưới, đánh dấu các vị trí tĩnh mạch xuyên bị suy để định hướng cho các phẫu thuật viên mạch máu.
- Đo biến thiên thể tích tĩnh mạch (photoplethysmography: PPG): Dựa vào cảm biến quang học, cung cấp các thông số định lượng về chức năng tĩnh mạch.
- Chụp tĩnh mạch cản quang: Chỉ định trong chẩn đoán tắc/hẹp tĩnh mạch chậu, dị dạng mạch máu bẩm sinh, suy tĩnh mạch chi dưới tái phát hoặc hội chứng hậu huyết khối tĩnh mạch.
- Chụp cộng hưởng từ hoặc cắt lớp dựng hình tĩnh mạch: Độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán bệnh lý tĩnh mạch vùng tiểu khung (tắc/hẹp tĩnh mạch tầng chậu hậu huyết khối, suy tĩnh mạch tiểu khung, chèn ép tĩnh mạch trong Hội chứng Nutcracker hoặc May - Turner).
- Siêu âm trong lòng mạch (IVUS): Đánh giá sự tắc nghẽn và chèn ép tĩnh mạch tầng chậu - chủ dưới, dẫn đường cho can thiệp nong, đặt stent tĩnh mạch.

5. Phân loại

Sử dụng phân loại CEAP (C: Clinical, E: Etiologic, A: Anatomic, P: Pathophysiologic classification) dựa trên đặc điểm lâm sàng, nguyên nhân, đặc điểm giải phẫu và sinh lý bệnh học. Lâm sàng chia làm các mức độ từ C0 đến C6:

- C0: Không có dấu hiệu của bệnh TM thấy được hay sờ được (C0a: Không triệu chứng; C0s: Có triệu chứng của bệnh tĩnh mạch mạn tính).
- C1: Giãn TM mạng nhện (đường kính < 1 mm), dạng lưới (1 - 3 mm)
- C2: Giãn TM nông (> 3 mm) căng chân và/hoặc trên đùi
- C3: Phù chi dưới, chưa có biến đổi trên da
- C4: Biến đổi da do bệnh lý tĩnh mạch:
- C4a: Rối loạn sắc tố da và/ hoặc chàm tĩnh mạch

- C4b: Xơ mỡ da và/ hoặc teo trắng kiểu Milian
- C5: Các rối loạn ở da với di chứng loét đã liền sẹo
- C6: Các rối loạn ở da với loét đang tiến triển



Theo thứ tự từ trái qua phải C1-C2-C3-C4-C5-C6

Phân loại lâm sàng (C) theo phân loại CEAP

6. Biến chứng

a. Cấp tính

Chảy máu, rách tĩnh mạch do chấn thương.

Huyết khối: Huyết khối trong búi giãn tĩnh mạch. Trên lâm sàng sờ thấy tĩnh mạch nổi thành sợi đỏ, cứng và đau.

b. Mạn tính

- Chủ yếu là các biến chứng ngoài da do ứ trệ tuần hoàn tĩnh mạch kéo dài.

- Viêm da sắc tố: màu nâu đỏ, thường ở quanh mắt cá.

- Teo da trắng Milian (hay viêm teo da): Những mảng trắng như ngà, nhẵn, dẹt, bao quanh là đám rối loạn sắc tố hoặc giãn tĩnh mạch rất nông.

- Chàm hóa tĩnh mạch.

- Loét tĩnh mạch.

- Ung thư hóa: hiếm gặp, phải chẩn đoán xác định bằng sinh thiết tại vị trí ổ loét.

7. Chẩn đoán phân biệt

- Giãn tĩnh mạch: Giãn tĩnh mạch sinh lý, ở vận động viên hay người lao động nặng. Dị dạng mạch máu bẩm sinh ở trẻ nhỏ, rò động - tĩnh mạch sau chấn thương, chèn ép tĩnh mạch do khối u vùng tiểu khung.

- Viêm da: viêm mô tế bào, viêm da tiếp xúc, viêm da khô, chàm...

8. Điều trị

a. Dự phòng

Tăng cường sử dụng chức năng bơm của cơ: Tránh đứng bất động trong thời gian dài, tư thế ngồi bắt chéo chân. Khuyến khích hoạt động thể chất phù hợp.

Tạo điều kiện thuận lợi cho hồi lưu tĩnh mạch: Nâng cao phía cuối giường ngủ khoảng 10 cm, các bài tập vận động...

Tránh tiếp xúc trực tiếp với nhiệt độ cao, giảm cân nặng, tránh táo bón.

b. Điều trị nội khoa

- Thuốc tăng cường trương lực tĩnh mạch: Có thể chỉ định cho mọi giai đoạn từ C0s đến C6, có hiệu quả cao để cải thiện triệu chứng và tăng tốc độ liền vết loét.

- Tắt áp lực: Điều trị triệu chứng và dự phòng tiến triển nặng lên của suy tĩnh mạch mạn tính. Được chỉ định theo từng mức độ, tương ứng với mức áp lực cần duy trì với tĩnh mạch chi dưới.

c. Can thiệp nội tĩnh mạch

- Tiêm xơ dưới hướng dẫn siêu âm: Tiêm một chất gây xơ vào trong tĩnh mạch nông. Chất này gây tổn thương nội mạc và thành phần lân cận của lớp trung mạc, làm tắc lòng tĩnh mạch bị suy.

- Can thiệp nhiệt nội tĩnh mạch: là phương pháp sử dụng ống thông luồn vào trong lòng tĩnh mạch bị suy dưới hướng dẫn của siêu âm, để gây tắc và xơ hóa tĩnh mạch bệnh lý bằng năng lượng nhiệt, được phát ra dưới dạng sóng có tần số radio hoặc laser. Can thiệp nhiệt nội tĩnh mạch được khuyến cáo chỉ định cho bệnh nhân suy tĩnh mạch hiển lớn (và cần nhắc chỉ định cho bệnh nhân suy tĩnh mạch hiển nhỏ) có triệu chứng và dấu hiệu trên lâm sàng, hơn là phương pháp phẫu thuật hay tiêm xơ. Các thử nghiệm lâm sàng lớn chứng minh các phương pháp can thiệp nội tĩnh mạch có hiệu quả lâu dài không kém hơn phẫu thuật kinh điển nhưng biến chứng ít hơn, thời gian phục hồi và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân tốt hơn.

- Can thiệp nội tĩnh mạch bằng phương pháp hóa cơ học (MOCA) hoặc keo sinh học (Venaseal): là những phương pháp can thiệp mới, không dùng nhiệt, không cần gây tê quanh tĩnh mạch.

d. Điều trị ngoại khoa

- Phẫu thuật stripping: Lấy bỏ toàn bộ tĩnh mạch hiển bị suy (tĩnh mạch hiển lớn hoặc hiển nhỏ), kèm theo cắt bỏ quai tĩnh mạch hiển.

- Phẫu thuật CHIVA (chirurgie vasculaire ambulatoire): Thắt/cắt bỏ những vị trí tĩnh mạch là nguyên nhân gây ra sự trào ngược, trong khi bảo tồn tối đa tĩnh mạch hiển.

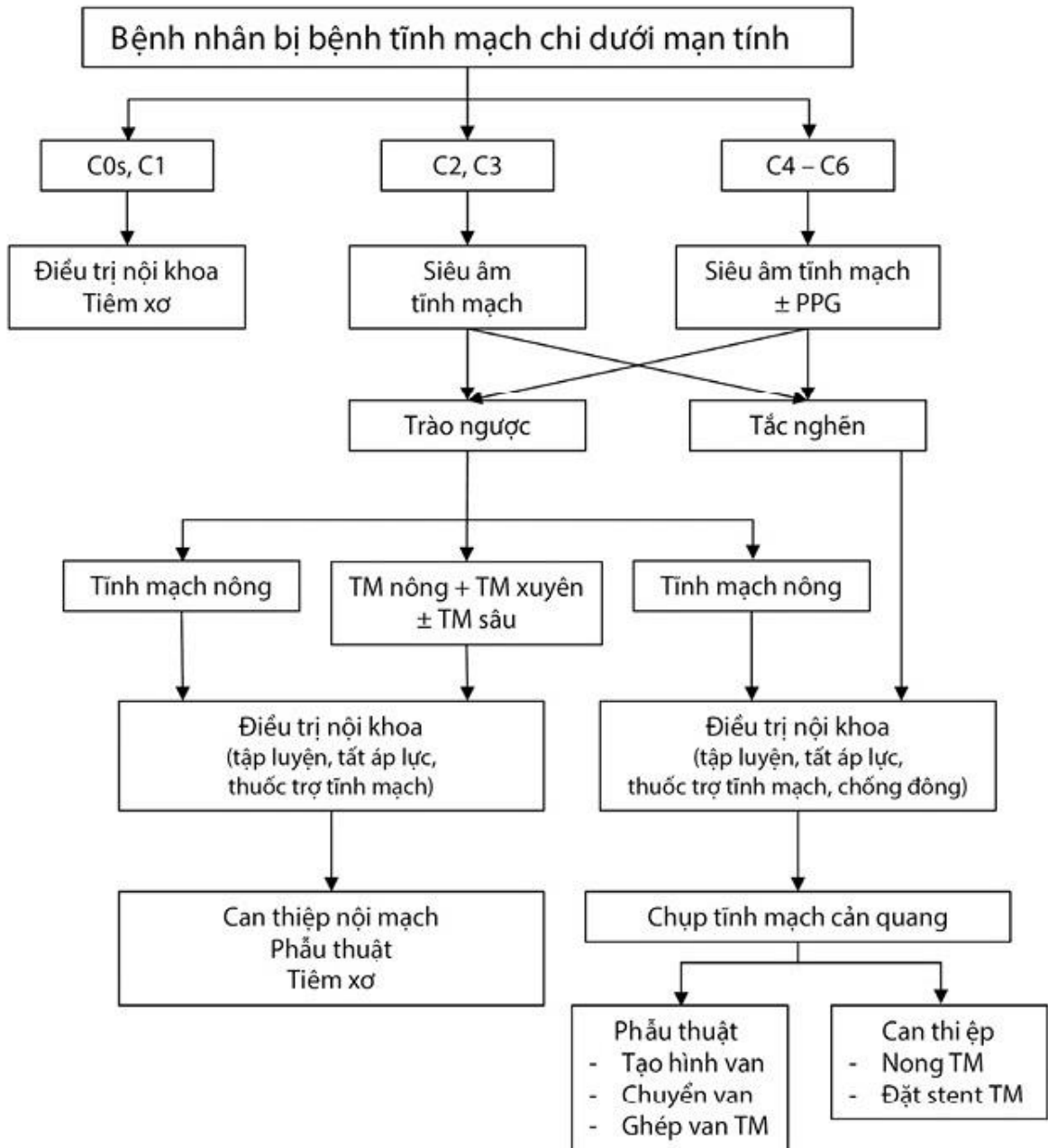
- Phẫu thuật Muller: Rạch những điểm nhỏ dọc theo tĩnh mạch cần loại bỏ, lấy bỏ từng đoạn tĩnh mạch giãn.

e. Điều trị biến chứng

- Điều trị loét do nguyên nhân tĩnh mạch: chăm sóc tại chỗ, băng ép, ghép da...

- Điều trị bội nhiễm: kháng sinh (tập trung vào nhóm liên cầu và tụ cầu vàng).

- Điều trị huyết khối tĩnh mạch nông: chống viêm, băng ép. Điều trị thuốc chống đông khi huyết khối ở vị trí quai tĩnh mạch hiển, có nguy cơ lan vào tĩnh mạch sâu hoặc điều trị dự phòng nếu bệnh nhân phải nằm lâu.



Lược đồ phân loại và điều trị bệnh tĩnh mạch mạn tính

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-lower-extremity-chronic-venousdisease?search=Varicose%20veins%20of%20the%20lower%20extremities&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
2. Lâm sàng tim mạch học (Chủ biên: PGS. TS. Phạm Mạnh Hùng). Nhà xuất bản Y học 2019.

15. QUY TRÌNH CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ TĂNG SẢN THƯỢNG THẬN BẨM SINH

(Congenital adrenal hyperplasia CAH)

I. ĐẠI CƯƠNG

Tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh (TSTTBS) hay còn gọi là hội chứng sinh dục - thượng thận, gây ra do giảm hoặc mất hoàn toàn một trong năm enzym tham gia vào quá trình tổng hợp cortisol, aldosteron và testosterone dẫn đến rối loạn quá trình tổng hợp hormon vỏ thượng thận. Thiếu hụt enzyme 21-hydroxylase (21-OH) hay gặp nhất, chiếm 90-95%. Sau đó là enzyme 11 β hydroxylase (11-OH), các enzym khác: 3 β OHdeshydrogenase (3 β HSD), 17 hydroxylase (17OH), 20-21 desmolase cũng có thể bị thiếu hụt nhưng hiếm gặp hơn.

1. Tác dụng của cortisol

- Hormon chuyển hoá đường.
- Duy trì nồng độ đường và HA ổn định.
- Chống đỡ stress, tăng cường hệ miễn dịch.
- Vì vậy, nếu thiếu cortisol khi bị ốm trẻ dễ bị truy tim mạch và con suy thượng thận cấp.

2. Tác dụng của androgen:

- Hormon sinh dục nam.
- Phát triển đặc tính sinh dục phụ của nam: giọng trầm, cơ bắp, lông mép, lông mu và dương vật.
- Khi thừa androgen gây nam hoá ngay trong bào thai, gây chuyển giới.

3. Đặc điểm di truyền:

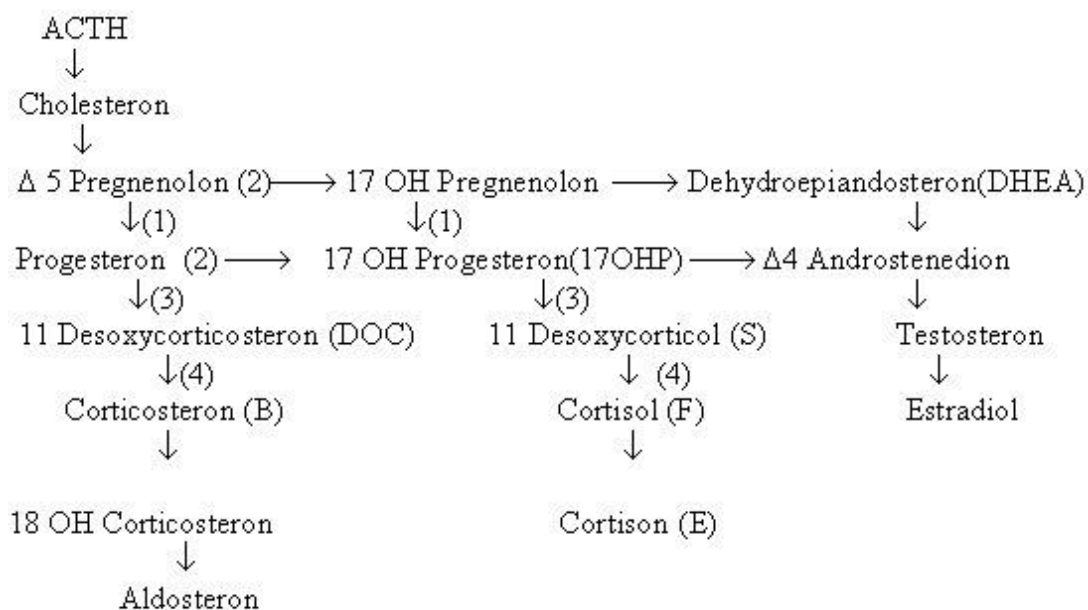
- Di truyền lặn, NST thường
- Theo quy luật di truyền Mendel
- Gen mã hoá tổng hợp enzym 21OH nằm trên cánh ngắn NST số 6. Di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường:
- Bệnh thể hiện ở một thể hệ

- Tỷ lệ mắc nam/nữ như nhau
- Nếu bố mẹ bị bệnh thì 25% con bị mắc bệnh, 25% bình thường và 50% mang gen bệnh.
- Kết hôn cùng huyết thống tỷ lệ mắc cao hơn

II. CƠ CHẾ BỆNH SINH TĂNG SẢN THƯỢNG THẬN BẨM SINH

Khi thiếu enzym, một hay nhiều đường tổng hợp hormon bị tắc nghẽn và hormon dưới chỗ tắc không được sản xuất đủ, đặc biệt là cortisol, qua cơ chế điều hòa, kích thích tuyến yên sản xuất bài tiết ACTH (Adrenocorticotropic Hormone) gây tăng sản xuất tuyến thượng thận, kích thích tế bào chứa melanin tạo sắc tố đen vì phân tử ACTH có 13 acid amin đầu giống hormon kích thích tế bào sắc tố (Melanocyte Stimulating Hormon – MSH), tăng ứ đọng các tiền chất trên chỗ tắc dẫn đến tăng sản xuất các hormon ở đường tổng hợp không bị tắc. Thiếu hụt enzym 21OH: gây giảm tổng hợp cortisol, tăng các tiền thân của cortisol như 17OHP và progesteron, tăng các hormon sinh dục của vỏ thượng thận như DHEA (DeHydroEpiAndrosteron), 4 androstenedion và testosterone gây nam hóa ở trẻ gái, trẻ trai bộ phận sinh dục bình thường. Khi thiếu hoàn toàn enzym gây giảm aldosteron làm mất natri qua nước tiểu, giảm khối lượng tuần hoàn – hội chứng mất muối.

Sơ đồ 1: rối loạn tổng hợp các hormon do thiếu hụt các enzym



(1): enzym 3β- HSD ; (2) : enzym 17- OHP ; (3) : enzym 21- OH ; (4) : 11β-OH.

Thiếu enzym 11β hydroxylase (11-OH): không sản xuất được cortisol và aldosteron, gây ứ đọng 11 desoxycortisol (S), 11desoxycorticosteron (DOC) và các hocmôn sinh dục. Do tăng nhiều tiền chất S và DOC nên gây tăng huyết áp, đây là một trong những thể tăng huyết áp của TSTTBS. Biểu hiện tăng hocmôn nam, có thể có hội chứng mất muối, tùy vào thiếu nhiều hay ít hocmôn này gây chẹn tổng hợp aldosteron.

Thiếu enzym 3β -OH dehydrogenase (3β HSD): không chuyển từ pregnenolon thành progesteron, từ 17 OH pregnenolon thành 17 OH progesteron và từ DHEA thành D4 Androstenedion. Do đó tăng các tiền chất 17OH pregnenolon, DHEA, gây nam hoá sớm từ thời kỳ bào thai.

Thiếu enzym 17 hydroxylase (17OH): ngăn cản tổng hợp GC và hocmôn sinh dục, tăng sản xuất aldosteron gây tăng huyết áp. Trẻ trai thì lưỡng tính cơ quan sinh dục ngoài. Trẻ gái không dậy thì, vô kinh.

Thiếu enzym 20,22 Desmolase: rối loạn tổng hợp tất cả các hocmôn vỏ thượng thận, gây suy thượng thận và mất muối rất sớm kèm theo rối loạn tiêu hoá nặng gây tử vong sớm trong vòng vài ngày hay vài tháng. Lưỡng tính cơ quan sinh dục ngoài ở trẻ trai, trẻ gái ít bị ảnh hưởng.

III. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

3.1. TSTTBS thể nam hóa cổ điển

3.1.1. TSTTBS thể nam hóa đơn thuần

Enzym 21 OH thiếu không hoàn toàn, nên sự tăng bù của ACTH đủ làm cho nồng độ cortisol máu bình thường, nhưng không có dự trữ cortisol trong vỏ thượng thận, khi có stress không có khả năng tăng bài tiết đáp ứng. Vỏ thượng thận đáp ứng được với hoạt tính renin bằng cách tăng bài tiết aldosteron, không có rối loạn nước điện giải. Các tiền chất chuyển sang tổng hợp androgen làm cho nồng độ hocmon sinh dục nam tăng mạnh, tăng chuyển đổi thành testosterone.

Biểu hiện lâm sàng chủ yếu là hội chứng nam hoá thai nữ và tăng phát triển các đặc tính sinh dục phụ nam gây dậy thì sớm ở trẻ trai.

Trẻ nam:

- Khi đẻ hình thể sinh dục ngoài bình thường
- 6 tháng đầu lớn nhanh
- 2-3 tuổi cơ bắp phát triển, dương vật to và sẫm màu
- 4-5 tuổi lớn bằng trẻ 8-10 tuổi và dậy thì, có lông mu, nách, mọc râu, trướng cá, giọng trầm, mặt già so với tuổi, cơ bắp vạm vỡ dáng đàn ông
- Tinh hoàn tương ứng với tuổi thực
- Tuổi xương lớn hơn tuổi thực, gây cốt hoá sớm các sụn tiếp hợp, đến 8-10 tuổi trẻ ngưng đỉnh tăng trưởng, chiều cao vĩnh viễn khoảng 140 cm ở tuổi trưởng thành.
- Tâm lý- thần kinh phát triển tương đương tuổi thực.
- Xét nghiệm: ĐGD bình thường, 17OHP, testosterone và progesteron tăng cao

Trẻ gái:

Biểu hiện giả lưỡng tính với các typ khác nhau (phân loại Prader). Âm vật phì đại có khi như dương vật, có thể lỗ niệu đạo ở ngay dưới âm vật nên nhầm với tật lỗ đài thấp, các môi lớn có thể dính liền nhau dễ nhầm với bìu, không sờ thấy tinh hoàn.

Dậy thì sớm giả khác giới, xuất hiện sớm lông mu từ 3-4 tuổi, trẻ cao sớm và nhanh, trẻ gái 4-5 tuổi có thể cao bằng trẻ 8-9 tuổi với tuổi xương tương đương 10-11 tuổi, các cơ phát triển mạnh. Đến khoảng 10 tuổi trẻ ngưng lớn, chiều cao vĩnh viễn khoảng 130-135 cm. Khi trưởng thành có thân hình đàn ông, vai rộng hông hẹp, lông mặt rậm, có lông- râu theo kiểu nam giới, không có vú, không có kinh nguyệt mặc dù các tuyến sinh dục trong như buồng trứng tử cung vòi trứng hoàn toàn bình thường.

Phân loại của Prader: Các typ nam tính hoá bộ phận sinh dục ngoài nữ, có 4 typ.

Typ 1: Lỗ niệu đạo và âm đạo bình thường, âm vật hơi to, môi lớn không dính nhau.

Typ 2: Xoang niệu -sinh dục hình thùng, lỗ niệu đạo - âm vật sát nhau, âm vật to.

Typ 3: Xoang niệu -sinh dục rất nhỏ, âm vật rất to, môi lớn dính liền nhau như bìu.

Typ 4: Âm vật như dương vật, lỗ niệu đạo ở góc, không có âm đạo, môi lớn giống bìu.

Typ 5: Âm vật to như dương vật, lỗ niệu đạo ở đầu âm vật.

3.1.2. TSTTBS thể mất muối

Do thiếu hoàn toàn hay gần như hoàn toàn enzym 21OHP nên tuyến T.T không thể duy trì cortisol và aldosteron bình thường theo cơ chế bù trừ. ACTH và hoạt tính renin luôn tăng cao, tăng tổng hợp androgen. Có đến 3/4 trường hợp TSTTBS thể MM có cơn suy thượng thận cấp vào ngày 5 đến ngày 14 sau đẻ.

- Lâm sàng:

+ Nôn nhiều, không tăng cân

+ Có dấu hiệu mất nước nặng, gây trụy mạch

+ Xạm da

+ Bất thường bộ phận sinh dục: Trẻ gái sinh dục ngoài bất thường, phì đại âm vật, âm vật sẫm màu. Trẻ trai sinh dục ngoài thâm, dương vật to.

+ Dễ bị nhầm nôn do hẹp phì đại môn vị, tắc ruột sơ sinh...

- Cận lâm sàng: Na máu giảm < 130 mmol/l, kali máu tăng > 5 mmol/l, 17OHP, testosterone và progesteron tăng cao, NST ở trẻ gái là 46XX, đột biến gen CYP21A2.

3.2. TSTTBS thiếu enzym 21OH thể không cổ điển (khởi phát muộn)

Trong thể này enzym chỉ giảm nhẹ. Nồng độ androgen tăng không gây lưỡng tính cơ quan sinh dục ngoài ở thai nữ, và không gây các biểu hiện nam tính hoá trước tuổi dậy thì. Đến dậy thì, tuyến yên tăng bài tiết các hormone sinh dục, kích thích bài tiết androgen TT, tăng cao bất thường gây các rối loạn ở bệnh nhân nữ, ức chế chức năng buồng trứng, rối loạn kinh nguyệt, tuyến vú kém phát triển, chỉ thấy lông tóc rậm.

Bệnh nhân nam ít bị ảnh hưởng do nồng độ testosterone do tinh hoàn cũng tăng rất cao trong giai đoạn dậy thì. Có lông mu và có râu sớm, dương vật tăng phát triển sớm.

IV. XÉT NGHIỆM

- Nồng độ hormon FSH-LH giảm.
- Nồng độ aldosteron, cortisol giảm .
- Nồng độ các tiền chất trên chỗ tắc tăng cao, progesteron và 17 OHP.
- Nồng độ các hormon sinh dục thượng thận tăng cao: DHEA, andostenedion, testosterone.
- Nghiệm pháp kích thích bằng Synacthen thấy rõ các rối loạn này và nghiệm pháp ức chế bằng Dexamethason thì các hormon nam trở về bình thường.
- Điện giải đồ: Na máu giảm, Kali tăng cao .
- Các chất chuyển hoá trong nước tiểu: 17cetosteroid(17CS) tăng, Pregnanetriol tăng

V. CHẨN ĐOÁN

5.1. Chẩn đoán xác định

Định lượng 17OHP tăng cao trong máu, là chỉ số đặc trưng để chẩn đoán TSTTBS thiếu enzym 21OH khi tăng nồng độ trong máu trực tiếp hoặc qua nghiệm pháp ACTH.

Định lượng 3 sản phẩm cuối cùng của hocmôn vỏ TT: aldosteron, cortisol, và testosterone. 3 chất chuyển hoá trong nước tiểu là 17CS, 17OHCS, và pregnanetriol. Nhưng không đặc hiệu, những thay đổi này còn gặp trong u tuyến yên, u vỏ T.T.

- Chẩn đoán TSTTBS sớm trong giai đoạn sơ sinh :
 - + Trẻ sơ sinh có triệu chứng nôn nhiều, nhất là từ 2-3 tuần tuổi.
 - + Trẻ mới sinh có bộ phận sinh dục ngoài không rõ ràng, không sờ thấy tinh hoàn.
 - + Điện giải đồ : natri máu giảm, kali máu tăng .
 - + Nồng độ 17OHP tăng .

- Chẩn đoán TSTTBS ở trẻ lớn :
- + Trẻ trai 2-3 tuổi có các dấu hiệu dậy thì sớm giả : dương vật phát triển nhanh .
- + Trẻ gái 2-3 tuổi có âm vật phì đại nhanh, phát triển như dương vật, không có tinh hoàn.
- + Cả 2 giới :Chiều cao tăng nhanh, có lông mu, trứng cá, phát triển cơ bắp, giọng trầm.
- + Xét nghiệm : định lượng 17OHP tăng cao, testosterone tăng, FSH, LH giảm.
- + Xét nghiệm nhiễm sắc thể để xác định giới tính.

5.2. Xét nghiệm 17 OH progesterone

Xét nghiệm 17-OH-Progesterone là một trong những xét nghiệm hữu hiệu trong sàng lọc sơ sinh và chẩn đoán bệnh CAH hoặc là xét nghiệm được chỉ định khi trẻ em có các biểu hiện của bệnh lý tăng sản thượng thận bẩm sinh.

Xét nghiệm gồm 2 mục đích khác nhau: với mẫu bệnh phẩm là máu tĩnh mạch, xét nghiệm giúp khẳng định và chẩn đoán bệnh. Đối với xét nghiệm sàng lọc sơ sinh bệnh phẩm chủ yếu là mẫu máu gót chân. Từ 2 đến 7 ngày sau sinh, nhân viên y tế sẽ lấy vài giọt máu ở gót chân của bé rồi thấm vào giấy thấm.

Giá trị bình thường thay đổi theo mục đích xét nghiệm là sàng lọc hay chẩn đoán. Đối với sàng lọc sơ sinh, tùy thuộc vào cân nặng của trẻ sau sinh:

- Trẻ có cân nặng > 2500g: 0 – 30 nmol/l
- Trẻ có cân nặng < 2500g: 0 – 33 nmol/l

Đối với chẩn đoán bệnh: bình thường từ 0 – 200 ng/dl.

Nếu đo được > 300ng/dl tức là mắc bệnh CAH.

Nếu từ 200 – 300 ng/dl, bác sĩ sẽ cần kết hợp với các triệu chứng lâm sàng và có thể chỉ định thêm test kích thích với ACTH.

5.3. Chẩn đoán phân biệt

- Dậy thì sớm thật đồng giới, trẻ trai có tinh hoàn phát triển cùng với dương vật, thể tích tinh hoàn > 4 ml. Nồng độ FSH, LH tăng cao, không có các rối loạn hormon khác.

- Dậy thì sớm giả khác giới ở trẻ gái do u thượng thận nam hoá (Carcinome). U thường lớn 3-6 cm. Phát hiện u nhờ các chẩn đoán hình ảnh. 17 CS nước tiểu tăng cao. DHEA huyết tương tăng. 17OHP máu không tăng.

Khi làm test ức chế bằng dexamethason, nồng độ DHEA huyết tương và nồng độ 17CS niệu đều không giảm, giúp chẩn đoán phân biệt với TSTTBS.

- U buồng trứng gây nam hoá, ít gặp, DHEA huyết tương và 17CS niệu không tăng.

- Buồng trứng đa nang, nguyên nhân thường gặp nhất của tăng tiết androgen do buồng trứng, triệu chứng nam hoá ít gặp. Hay gặp nhất là triệu chứng rậm lông. Bệnh nhân có thể mập phì, tăng insulin máu, rối loạn dung nạp glucose. FSH giảm, LH tăng. Testosteron tăng ít. Andostenedion huyết tương tăng cao.

VI. ĐIỀU TRỊ

Nguyên tắc điều trị TSTTBS là điều trị thay thế suốt đời các hocmôn thiếu hụt.

6.1. Điều trị cơn suy thượng thận cấp ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ

Là một cấp cứu trong nhi khoa.

Các mục tiêu ban đầu là điều trị hạ huyết áp và mất nước, điều chỉnh các bất thường về điện giải và glucose và sự thiếu hụt cortisol.

- Điều trị cấp cứu:

+ Dùng hydrocortisone đường tĩnh mạch: 2mg/kg tiêm TM trực tiếp, tiếp sau đó 10mg/kg/24h truyền tĩnh mạch trong 24h tiếp theo.

+ Tiêm bắp acetate desoxycorticosterone (DOC, syncortyl) liều 2,5 – 5mg/ngày trong thể mất muối.

- Nếu có biểu hiện mất nước, mất muối:

+ Truyền dịch NaCl 0,9% và dung dịch glucose (10%) với tỷ lệ 1:1, trung bình khoảng 100-150 ml/ kg/ ngày .

+ Nếu có sốc giảm thể tích: truyền dung dịch Natriclorid 0,9%/500ml/ m2/ h và dung dịch glucose 30% 2ml/kg.

+ Khi có sốc nặng có chỉ định dùng dextran, plasma.

+ Bù lượng Natri thiếu hụt theo công thức $Q = (140 - Na) \times 0,6 \times \text{cân nặng (kg)}$.

- Các điều trị hỗ trợ khác:

+ Trong trường hợp hạ đường huyết nặng chỉ định tiêm tĩnh mạch chậm dung dịch glucose 10% 5 – 10ml/kg, lặp lại nếu cần thiết.

+ Điều chỉnh tăng kali: tình trạng tăng kali máu thường được cải thiện kịp thời dưới tác dụng của hydrocortisone liều cao. Trong trường hợp tăng kali máu nặng và có triệu chứng cần sử dụng glucose và insulin để kiểm soát tình trạng tăng kali máu.

+ Chống toan máu bằng dung dịch bicarbonate 4,2% (2ml = 1mmol/l) tính theo công thức $Q = BE \times P/3$

+ Không được dùng các chế phẩm có chứa kali.

6.2. Điều trị duy trì suốt đời

- Giai đoạn sơ sinh:

Bảng 1: điều trị ở giai đoạn sơ sinh

Thuốc	Ngày đầu	Ngày thứ 15	Ngày thứ 30
Hydrocortisone viên 10mg	50mg/m ² /ngày (chia 3 lần)	30mg/m ² /ngày (chia 3 lần)	Điều chỉnh liều
9 α Fludrocortison viên 0,1 mg	37,5 μ g/ngày (chia 3 lần)	37,5 μ g/ngày (chia 3 lần)	Điều chỉnh liều
Muối	2g/ngày (chia 3 lần)	2g/ngày (chia 3 lần)	

- Giai đoạn 30 ngày tuổi

+ Hydrocortisone(viên 10 mg), liều : 15-20 mg/ m²/ ngày chia 2-3 lần.

+ 9 a Fludrocortison viên, liều 0,1 mg/m²/ ngày cho thể mất muối.

+ Uống thêm hàng ngày nước muối-đường với lượng Na 1-5 mmol / ngày, tùy theo tình trạng bệnh nhân, trong 1-2 năm đầu với thể mất muối.

Khả năng điều chỉnh chuyển hoá muối- nước tăng dần theo tuổi, và càng lớn trẻ càng được ăn chế độ ăn nhiều muối hơn.

+ Trường hợp có các yếu tố công kích như stress, nhiễm trùng, hoạt động thể lực nặng. Tăng liều hydrocortisone lên 2 – 3 lần. Trường hợp nặng có thể tăng liều lên 5 – 10 lần.

+ Trường hợp không có HC viên, dùng prednisolon với liều duy trì 4,8-5g/ m²/ngày. Kết quả kém hiệu quả hơn, thường gây hội chứng cushing do thuốc và cơn suy thượng thận cấp tính.

6.3. Phẫu thuật tạo hình bộ phận sinh dục ngoài cho trẻ gái

Tạo hình âm vật và âm đạo tuổi thích hợp nhất là 12 tháng.

VII.TƯ VẤN VÀ THEO DÕI

1. Tư vấn:

- Điều trị suốt đời
- Dùng thuốc khi trẻ ốm
- Bổ sung nước muối đường (cho thể mất muối)
- Chẩn đoán sớm và chẩn đoán trước sinh

2. Theo dõi:

Định kỳ, đánh giá kết quả điều trị để có thái độ điều trị thích hợp

3. Kết quả điều trị:

- Tốt: phát triển chiều cao tương đương với trẻ bình thường, cao 5cm/năm. Da, tóc, cơ bắp và ngoại hình phát triển bình thường. Bộ phận sinh dục ngoài đã chỉnh hình không phát triển to trở lại. Trẻ đi học, tự tin như mọi trẻ bình thường.

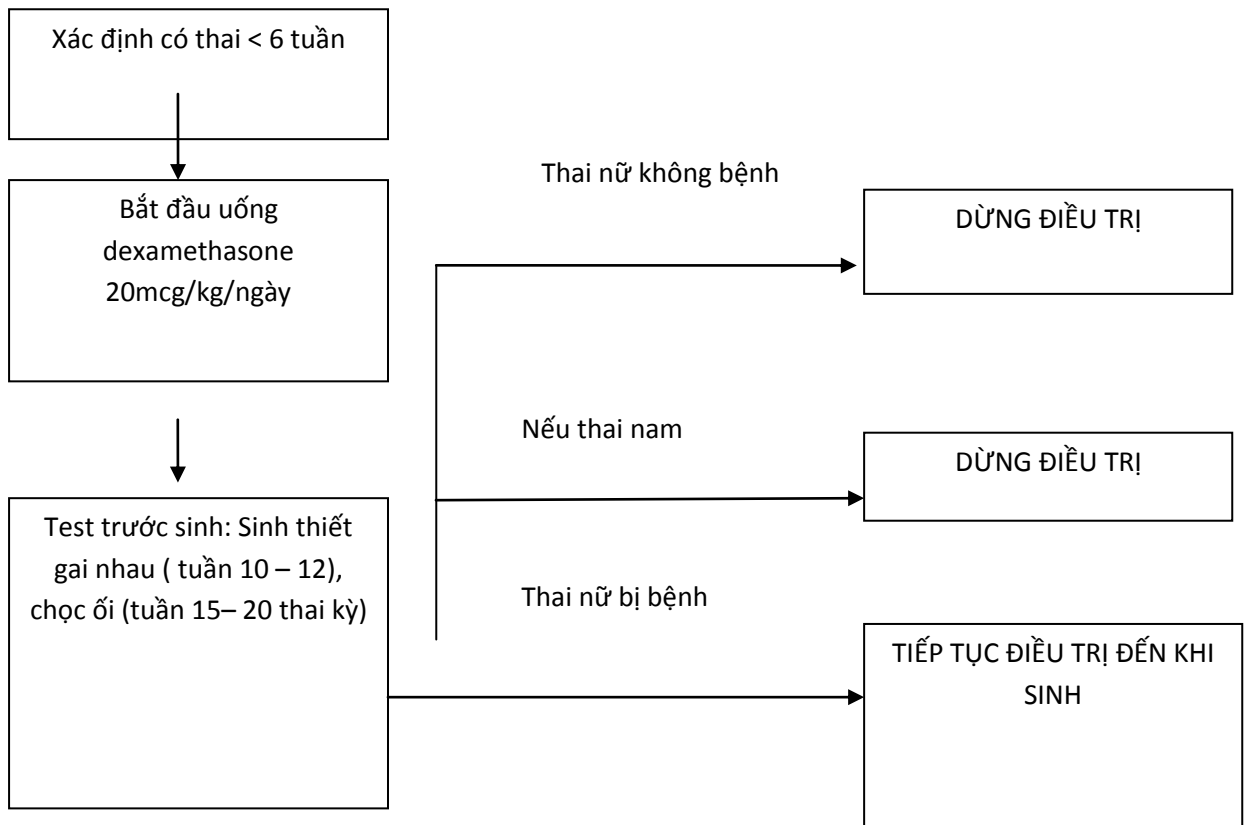
- Chưa tốt: trẻ vẫn bị lùn, da xạm, cơ bắp và ngoại hình phát triển theo xu hướng nam. Bộ phận sinh dục đã chỉnh hình phát triển to trở lại.

VIII.CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH:

1. Mục đích:

Tránh phẫu thuật chỉnh hình sinh dục sau sinh, tránh stress cho gia đình khi sinh ra trẻ bị mơ hồ giới tính.

2. **Chỉ định:** cho bà mẹ đã có con bị tăng sản thượng thận bẩm sinh.

Sơ đồ 2: sàng lọc trước sinh**Tài liệu tham khảo:**

1. Trần Thừa Nguyên (2017), “Tăng sản thượng thận bẩm sinh (Congenital adrenal hyperplasia – CAH)”, Hội nội tiết và đái tháo đường Việt Nam.
2. Diagnosis of classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in infants and children, uptodate 2020.
3. PGS TS Hoàng Thị Thủy Yên (2018), “tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh”, trang 266 – 271, Bài giảng nhi khoa, tập II, Bộ môn nhi đại học Y dược Huế.
4. Cao Quốc Việt (2006), “ Hội chứng sinh dục thượng thận”, Bài giảng nhi khoa, tập II, Bộ môn Nhi đại học Y khoa Hà Nội.

16. HỘI CHỨNG CUSHING DO THUỐC

I. ĐẠI CƯƠNG

Hội chứng Cushing, được Harvey mô tả lần đầu tiên vào năm 1912, chỉ các dấu hiệu và triệu chứng do glucocorticoid tự do trong huyết tương dư thừa. Glucocorticoid dư thừa có thể do sự sản xuất nội sinh tăng cao hoặc do sử dụng glucocorticoid ngoại sinh kéo dài.

Suy thượng thận do điều trị glucocorticoid là nguyên nhân thường gặp nhất trong các nguyên nhân suy thượng thận thứ phát, xảy ra do ức chế vùng hạ đồi tuyến yên làm giảm tiết ACTH.

Nguyên nhân do dùng glucocorticoid kéo dài: prednisolon, hydrocortisol, dexamethason... loại glucocorticoid hít, tiêm khớp, tiêm bắp, glucocorticoid được trộn trong thuốc gia truyền...

Bảng 1: Bảng tương đương các loại Glucocorticoid

Thời gian	Glucocorticoid	Liều	Hiệu năng glucocorticoid tương đối	Hiệu năng mineralocorticoid tương đối
Ngắn T1/2:8h - 12h	Cortisone	25		0,8
	Cortisol	20	1,0	1
Trung bình T1/2:12h - 36h	Prednisone	5	4	0,8
	Presnisolone	5	4	0,8
	Triamcinolone	4	5	0
	Methyprednisolone	4	5	0,5
Kéo dài T1/2 : 36h - 72h	Dexamethasone	0,75	25-50	0
	Betamethasone	0,6	25- 50	0

Phân loại theo cơ chế ức chế trục đồi- yên - thượng thận do steroid ngoại sinh:

- Không ức chế trục đồi - yên - thượng thận.

- Chỉ ức chế hạ đồi yên.
- Ức chế toàn bộ trục hạ đồi - yên - thượng thận.

Theo tạp chí *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 100, Issue 6, 1 June 2015, Pages 2171–2180 (<https://doi.org/10.1210/jc.2015-1218>) tỷ lệ bệnh nhân bị suy tuyến thượng thận do corticosteroid dao động từ 4,2% bệnh nhân dùng đường mũi đến 52,2% dùng đường nội khớp, 6,8% đối với bệnh nhân hen suyễn chỉ dùng corticosteroid dạng hít, xịt đến 60,0% trên bệnh nhân điều trị các khối u ác tính về huyết học. Trên bệnh nhân hen, nguy cơ cũng thay đổi tùy theo liều từ 2,4% (liều thấp) đến 21,5% (liều cao) và theo thời gian điều trị từ 1,4% (< 28 ngày) đến 27,4% (> 1 năm)

Corticosteroid được sử dụng bởi ít nhất 1% dân số. Nguy cơ phát triển suy thượng thận ở những bệnh nhân này là 1,4 đến 60,0% và các triệu chứng của suy thượng thận nhẹ đến trung bình không đặc hiệu như: mệt mỏi và khó chịu ở bụng, nôn, buồn nôn, bong vảy da, hạ đường huyết. Ngoài ra, không đủ bằng chứng để chứng minh bất kỳ kế hoạch giảm liều nào sau khi sử dụng steroid là hiệu quả hoặc an toàn. Do đó, tất cả các bệnh nhân có các triệu chứng không giải thích được sau khi ngừng sử dụng steroid nên được kiểm tra tình trạng suy tuyến thượng thận có thể xảy ra. Trong trường hợp không đáp ứng đủ, nên bắt đầu điều trị bằng liều hydrocortisone sinh lý.

II. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH:

1. Lâm sàng

Khai thác tiền sử dùng các thuốc chứa Glucocorticoid: loại thuốc và liều dùng hằng ngày, thời gian sử dụng và thời gian sử dụng trong ngày, các phương thức dùng: tiêm, uống, hít, xịt, bôi ngoài da.

Hội chứng Cushing ngoại sinh:

- Triệu chứng : tăng cân, mặt tròn, béo trung tâm, mỡ vùng cổ, sau gáy, mặt tròn đỏ, da mỏng, rạn da, yếu cơ gốc chi, vết thương khó lành, rối loạn tâm thần...

- Triệu chứng tăng huyết áp, rụng lông, nam hoá ít hơn hội chứng Cushing nội sinh nhưng loãng xương gặp nhiều hơn.

Hội chứng ngừng thuốc(hay chỉ giảm liều): người bệnh mệt mỏi khó chịu, chán ăn, đau cơ, nhức đầu, sốt, bong vảy da, nôn, buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy, hạ đường huyết

Con suy thượng thận cấp

- Truy mạch riêng rẽ và không thể giải thích.
- Triệu chứng thần kinh hay tâm thần, hay màng não do hạ đường huyết.
- Bệnh cảnh viêm dạ dày, ruột cấp, hay đau bụng ngoại khoa cấp.

2. Cận lâm sàng

2.1: Xét nghiệm đặc hiệu

2.1.1. Định lượng cortisol máu 8 giờ và 20 giờ: bình thường cortisol máu 8 giờ: 120 – 620 nmol/l; 20 giờ: 90 – 460 nmol/l.

- Bệnh nhân được khuyến cáo ngừng Glucocorticoid trước 24h – 72h
- Hội chứng Cushing có sự tăng tiết cortisol cả sáng lẫn chiều dẫn tới mất nhịp ngày đêm, định lượng cortisol máu 8 giờ và 20 giờ: cortisol tăng và rối loạn nhịp tiết.
- Hội chứng Cushing do thuốc: Cortisol huyết tương 8h: giảm hoặc bình thường.

- Cortisol sáng < 3mcg / dl thì chẩn đoán là suy thượng thận.

- Nếu cortisol sáng > 20mcg / dl thì loại bỏ suy thượng thận.

2.1.1. Nghiệm pháp Synacthene nhanh 250mcg: Tiêm Synacthene (ACTH tổng hợp) để kích thích tuyến thượng thận tiết cortisol, nhằm đánh giá đáp ứng của thượng thận và sự toàn vẹn của trục dưới đồi- yên- thượng thận

- Xét nghiệm này không được khuyến khích nếu nghi ngờ có vấn đề về tuyến yên

- Tốt nhất là bắt đầu thử nghiệm trong khoảng thời gian từ 8:30 đến 9:30.

- Bệnh nhân ngưng Glucocorticoid ít nhất 48h trước nghiệm pháp

- Tiêm tĩnh mạch 250mcg Synacthene

- Lấy máu xét nghiệm cortisol các thời điểm : 0, 30phút, 60 phút

- Đánh giá kết quả:

- Cortisol máu (8:00 - 9:30 h): 140 - 690nmol / L.

- Định lượng Cortisol máu sau 30 phút or 60 phút :
- Giảm đáp ứng : cortisol máu < 460 nmol/L: Teo vỏ thượng thận chức năng
- Đáp ứng không rõ ràng : Cortisol máu: 460 - 550 nmol/L
- Đáp ứng bình thường : Cortisol máu > 550 nmol/L
- Nếu kết quả không rõ ràng và không khẩn cấp, lặp lại thử nghiệm sau một vài tuần.

2.2. Xét nghiệm không đặc hiệu

Đường huyết, điện giải, mỡ máu, công thức máu, đo loãng xương, khám mắt

III. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT 1. Hội chứng Cushing nội sinh:

Xét nghiệm đặc hiệu:

- Định lượng cortisol máu: tăng cao, mất nhịp ngày đêm. Đây là yếu tố quyết định cho chẩn đoán sớm hội chứng Cushing.
- Định lượng Cortisol tự do trong nước tiểu 24 giờ: tăng.
- 17 OHCS niệu: tăng
- Nghiệm pháp ức chế bằng Dexamethasone liều thấp: không ức chế được.

1.1. Bệnh Cushing:

Danh từ này để chỉ hội chứng Cushing do tuyến yên tăng tiết ACTH. Bệnh chiếm 2/3 trường hợp hội chứng Cushing không phải do thuốc, thường gặp ở nữ nhiều hơn nam (tỷ lệ 8/1), tuổi trung bình khởi bệnh từ 20 ÷ 40 tuổi. Cận lâm sàng: hố yên rộng, nghiệm pháp ức chế bằng Dexamethasone liều cao ức chế được. Chụp CT phát hiện quá sản thượng thận hai bên. Lâm sàng và xét nghiệm đặc hiệu phù hợp.

1.2. Adenom thượng thận: lâm sàng và xét nghiệm điển hình. Thăm dò hình thể tuyến thượng thận phát hiện khối u. Nghiệm pháp ức chế bằng Dexamethason liều cao không ức chế được. Hố yên bình thường.

1.3. Ung thư thượng thận: lâm sàng diễn biến nhanh và nặng, đặc biệt rậm lông và gầy sút. Khối u tuyến thượng thận một bên lớn (> 6cm). Phosphatase

kiềm tăng. Có di căn. Hô yên bình thường. Nghiệm pháp ức chế bằng Dexamethason liều cao không ức chế được.

1.4. Hội chứng ACTH ngoại sinh: có ung thư nguyên phát ngoài thượng thận (gan, phổi, tử cung...). Diễn biến lâm sàng nhanh nặng, đôi khi có xạm da. Di căn ung thư. Nghiệm pháp ức chế bằng Dexamethason liều cao kém đáp ứng.

2. Hội chứng Cushing giả: Bệnh nhân lạm dụng rượu mạn tính, trầm cảm, béo phì

IV. ĐIỀU TRỊ

Việc sử dụng corticosteroid mãn tính ức chế chức năng của trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận bằng phản hồi âm tính, điều này cũng có thể gây ra suy tuyến thượng thận sau khi ngừng điều trị bằng corticosteroid. Suy thượng thận là một tác dụng phụ nghiêm trọng, có khả năng đe dọa tính mạng của việc sử dụng corticosteroid. Do đó, bệnh nhân có thể cần điều trị thay thế glucocorticoid sau khi sử dụng corticosteroid mãn tính trong thời kỳ căng thẳng, chẳng hạn như chấn thương, phẫu thuật hoặc bệnh cấp tính, cho đến khi phục hồi hoàn toàn chức năng tuyến thượng thận. Trong một số trường hợp, thay thế mãn tính với liều sinh lý của liệu pháp glucocorticoid được chỉ định.

1. Điều trị suy thượng thận cấp: Là 1 cấp cứu đe dọa tính mạng cần điều trị ngay lập tức.

Bù dịch

- Truyền dung dịch cao phân tử nếu có choáng giảm thể tích
- Bù nước đường tĩnh mạch để khôi phục dịch thiếu
- Dung dịch muối đẳng trương, glucose 10% 2 lít trong 2h đầu
- ½ lượng dịch cần truyền trong 6- 8 h đầu
- Nếu tình trạng được cải thiện có thể bù tiếp bằng đường uống

Bù Corticoid

- Hydrocortisone : tiêm tĩnh mạch ngay khi chẩn đoán 50 – 100mg mỗi 6-8h, có thể thay đổi đến 50mg mỗi 8h. những ngày tiếp theo giảm liều dần và chuyển sang đường uống. sau 4 – 5 ngày có thể chuyển sang đường uống duy trì

- Có thể sử dụng Glucocorticoid khác: Dexamethasone 4mg tĩnh mạch hoặc Methylprednisolone

Điều trị nguyên nhân khởi phát: nhiễm trùng...

2. Phương pháp cai thuốc

Mặc dù Glucocorticoid được dùng rộng rãi nhưng chưa có nghiên cứu nào tìm ra phương pháp tốt nhất để ngừng thuốc. Kế hoạch ngừng thuốc phải đạt hai mục tiêu:

- Tránh tác dụng phụ của dùng Glucocorticoid kéo dài.
- Tránh xuất hiện suy thượng thận chức năng.

Đánh giá phục hồi trục dưới đồi- yên- thượng thận:

- Giảm liều sinh lý 5mg Prednisolone = 20mg Hydrocortison.
- Sau đó giảm 2,5 mg/ ngày mỗi tuần cho đến khi liều 10mg Hydrocortison/ ngày.
- Xét nghiệm Cortisol hàng tháng nếu > 280nmol/l(10mcg/dl) thì làm nghiệm pháp Synacthene 250mcg.
- Nếu đáp ứng thì ngừng thuốc

2.1. Phương pháp Harrison

- Giảm liều prednisolon từ từ 5mg / lần / mỗi 5 – 10 ngày.
- Khi liều thuốc còn 15 mg/ngày (0,3 mg/ kg/ ngày) thì tiến tới dùng cách nhật.
- Khi liều prednisolon còn 5 – 7,5mg/ ngày, có thể ngừng thuốc. Trước khi ngừng thuốc, nên kiểm tra cortisol huyết tương 8 giờ để đánh giá chức năng thượng thận.

2.2. Phương pháp William

Giảm từ từ, từ liều cao được lý tới liều sinh lý, prednisolon giảm từ 5– 7,5mg/ ngày, hydrocortisone từ 15 – 20mg/ ngày. Sau khi đã giảm tới liều sinh lý thì có một số cách tiếp theo có thể áp dụng:

- Chuyển sang dùng hydrocortisone có tác dụng ngắn cho phép trục hạ đồi – yên - thượng thận phục hồi.

- Chuyển sang dùng cách nhật glucocorticoid có tác dụng trung bình: Prednisolon dùng buổi sáng cách nhau 48 giờ.

- Khi tới giai đoạn liều sinh lý, đo cortisol huyết tương 8 giờ sáng để đánh giá suy thượng thận.

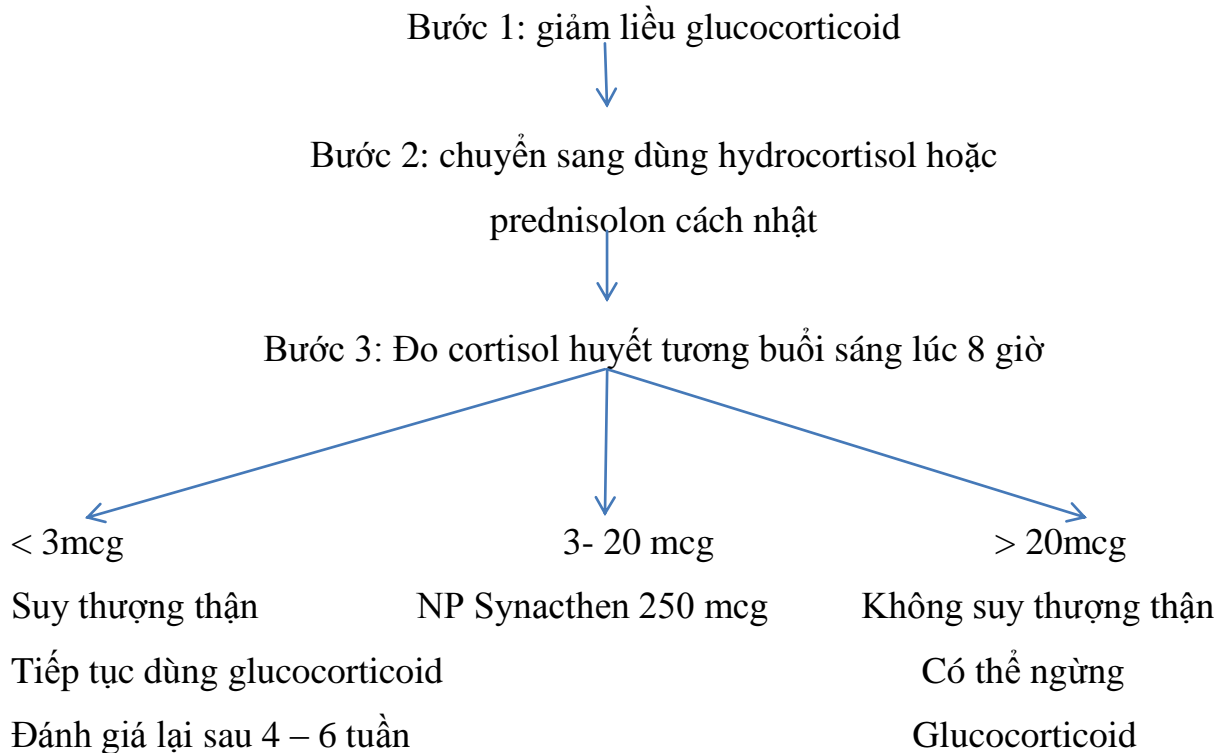
- Nếu cortisol huyết tương 8 giờ sáng $< 3\text{mcg/dl}$: có thiếu cortisol nền, vì vậy người bệnh tiếp tục dùng glucocorticoid liều sinh lý.

- Nếu cortisol huyết tương 8 giờ sáng $> 20\text{mcg/dl}$: tức là trục hạ đồi - yên thượng thận đã phục hồi, vì vậy có thể ngừng thuốc.

- Nếu cortisol huyết tương 8 giờ sáng từ $3-20\text{mcg/dl}$: đã có cortisol nền nhưng chưa đủ vẫn có thể thiếu khả năng đáp ứng với stress.

- Những trường hợp này cần làm nghiệm pháp kích thích đánh giá trục hạ đồi - yên- thượng thận, nếu không dùng nghiệm pháp đánh giá trục hạ đồi - yên - thượng thận thì có thể tiếp tục giảm liều glucocorticoid. Tuy nhiên, cần dặn dò trong 1 năm sau khi ngừng người bệnh phải bù thêm glucocorticoid khi bị bệnh hay chấn thương.

Sơ đồ hướng dẫn cai thuốc glucocorticoid



IX. PHÒNG BỆNH

Bác sỹ kê đơn thuốc có hoạt chất Glucocorticoid cần tuân thủ các nguyên tắc liều điều trị liều tấn công, giảm liều và liều duy trì khi đạt được mục tiêu điều trị.

Ngăn ngừa suy thượng thận: sử dụng liều cao ngắn ngày, liệu pháp cách nhật, liều đơn (sáng).

Đẩy mạnh công tác tuyên truyền về tác hại của việc lạm dụng lâu dài các thuốc Glucocorticoid không theo đơn bác sỹ, các thuốc thảo dược hoặc đông y không rõ nguồn gốc với mục đích giảm đau, khó thở, điều trị các bệnh ngoài da, cảm cúm thông thường.

Bệnh nhân nên được giáo dục về cơn suy thượng thận, về các qui định lúc đau ốm trong những năm sau khi ngưng glucocorticoid ngoại sinh.

Tài liệu tham khảo

1. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết -chuyển hóa chữa bệnh (Ban hành kèm theo Quyết định số 3879/QĐ-BYT ngày 30 tháng 09 năm 2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế)*
2. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1218>
3. <https://www.nbt.nhs.uk/sites/default/files/Short%20Synacthen%20Test.pdf>
Bouloux, PMG and Rees LH. Diagnostic tests in endocrinology and diabetes. Chapman and Hall Medical Press 1994.