

HỘI TIM MẠCH HỌC QUỐC GIA VIỆT NAM
Vietnam National Heart Association

Tạp chí

Tim Mạch Học Việt Nam

VIETNAMESE CARDIOLOGY JOURNAL

(XUẤT BẢN ĐỊNH KỲ 3 THÁNG 1 LẦN)



SỐ 21 - THÁNG 3 - 2000

CÁCH XỬ TRÍ TRONG THỰC TẾ LÂM SÀNG CÁC RỐI LOẠN LIPID MÁU, YẾU TỐ NGUY CƠ QUAN TRỌNG CỦA BỆNH TIM MẠCH VÀNH

GIAO SƯ-TS. TRẦN ĐỖ TRINH

Chủ tịch Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam

Nghiên cứu viên Học viện Tim mạch Mỹ (FACC)

Nguyên Viện trưởng Viện Tim mạch học Việt Nam

BÀI NÀY GỒM 4 PHẦN:

1. Đại cương về các yếu tố nguy cơ mạch vành.
2. Vài điểm về xử trí các yếu tố nguy cơ không phải do rối loạn Lipid máu.
3. Xử trí cụ thể các rối loạn Lipid máu.
4. Các biện pháp xử trí rối loạn Lipid máu.

I. ĐẠI CƯƠNG VỀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ MẠCH VÀNH

Bệnh tim mạch vành (BTMV) là một bệnh phổ biến và nặng nề gây ra tàn phế và tử vong lớn nhất ở các nước công nghiệp phát triển. Chúng bao gồm: Nhồi máu cơ tim, bệnh đau thắt ngực... với các biến chứng suy tim, loạn nhịp tim, đột tử, và hầu hết là do hình thành các mảng xơ mỡ trong các động mạch vành (do lắng đọng lipid) làm hẹp hoặc bít tắc cản dòng máu chảy trong đó gây ra thiếu máu cục bộ từng vùng cơ tim - bệnh thiếu máu cục bộ (BTMCB).

Ngày nay người ta đã thấy các mảng xơ mỡ xuất hiện trong hệ thống động mạch rất sớm, ở người trẻ từ 20-25 tuổi và từ 30 tuổi đã có thể có nhiều.

Các yếu tố có nguy cơ (YTNC)

Đóng góp vào sự hình thành các mảng xơ mỡ động mạch và bệnh tim mạch vành gồm có:

* Các yếu tố mà ta có thể tác động làm giảm để phòng ngừa cấp I hoặc cấp II BTMV:

1. Rối loạn Lipid máu.
2. Tăng huyết áp (THA).
3. Bệnh đái tháo đường.
4. Các yếu tố nguy cơ sinh huyết khối.
5. Hút thuốc là (yếu tố này cần phải loại bỏ triệt để).
6. Béo phì.
7. Ít vận động thể lực.

* Các yếu tố mà ta không thể làm thay đổi được:

8. Giới tính: Nam giới và phụ nữ mãn kinh sớm.
9. Tuổi: Nam trên 45 tuổi; Nữ trên 55 tuổi.
10. Tiền sử gia đình có BTMV sớm.

* Ngoài ra tình trạng tim mạch xấu của bệnh nhân cũng là những yếu tố nguy cơ làm tái phát hoặc gây ra BTMV:

11. Tiền sử nhồi máu cơ tim.
12. Tiền sử đột quỵ.
13. Hiện có bệnh đau thắt ngực, suy tim, viêm tắc động mạch chi (nhất là chi dưới).

* Ngoài 3 yếu tố này và bệnh đái tháo đường còn có một bằng chứng chắc chắn và nặng nề của BTMV là:

14. Tiền sử làm thủ thuật thông mạch vành (cầu nối chủ - vành, nong vành).

Tóm lại 5 yếu tố này (yếu tố 11, 12, 13, 14 và bệnh đái tháo đường) được xếp vào một loại riêng gọi là các yếu tố nguy cơ loại B (nặng). Còn 9 yếu tố khác nói trên được xếp là các yếu tố nguy cơ loại A (nhẹ hơn).

Các YTNC càng có mặt nhiều và càng nặng thì khả năng bị BTMV càng cao. Các YTNC này tác động rất lớn đến việc lựa chọn phương pháp, mức độ điều trị và phòng BTMV, xơ mỡ động mạch.

II. VÀI ĐIỂM CẦN CHÚ Ý KHI XỬ TRÍ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ KHÔNG PHẢI DO RỐI LOẠN LIPID MÁU

Đây là điểm cần chú ý vì các YTNC đó thường có mối quan hệ chằng chịt với nhau, cần điều trị tốt để hỗ trợ lẫn nhau.

1. Tăng huyết áp

- Huyết áp càng cao thì nguy cơ BTMV càng cao. Có 50% các bệnh nhân THA cần phối hợp điều trị 2 hay 3 thứ thuốc mới đạt hiệu quả hạ áp mong muốn.

Thí dụ: * Thuốc ức chế men chuyển + thiazide liều thấp hoặc chẹn dòng calci.

* Thuốc chẹn Beta + chẹn dòng calci hoặc Thiazide liều thấp...

- Thiazide có thể làm tăng Lipid máu.

- Thuốc chẹn Beta có thể làm tăng Triglycerides và làm giảm HDLc....

2. Bệnh đái tháo đường

- Phải điều trị tích cực bằng chế độ ăn và thuốc, chú ý là phải bỏ thuốc lá.

- Nếu có kèm theo THA thì nên dùng thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc chẹn calci.

3. Các yếu tố nguy cơ gây huyết khối

- Cần điều trị thường xuyên bằng Aspirin 75-160 mg/ngày sau bữa ăn.

- Có thể phối hợp với Dipyridamole (Persantine), nhất là khi có ghép cầu nối mạch vành.

4. Béo phì

- Béo phì có ảnh hưởng bất lợi cho chuyển hóa Lipid, HDLc, HA, dung nạp Glucoza, BTMV, tuổi thọ, khả năng gắng sức và vẻ đẹp hình thể.

- Đánh giá béo phì căn cứ vào:

a. *Cân qua năng:*

- Tính theo chỉ số khối cơ thể (BMI) = Trọng lượng cơ thể (Kg)/[Chiều cao (m)]².

Bình thường: (Theo tổ chức y tế thế giới)

+ Nam: 20,1 - 25. + Nữ: 18,7 - 23,8

Béo độ I:

+ Nam: 25,1 - 30. + Nữ: 23,9 - 28,6

Béo độ II:

+ Nam: > 30. + Nữ: > 28,6

Thí dụ: Nam, nặng 80,5 kg, cao 1,65m thì chỉ số BMI = 80,5/1,65² = 29,2 - bình thường

b. *Vòng bụng qua to (béo trung tâm - Central Obesity):*

- Căn cứ vào: tỷ lệ vòng bụng/vòng mông

- Dùng thước vải đo vòng bụng qua rốn, vòng mông qua 2 mấu chuyển (đứng thẳng, chân cách nhau 10 cm, thở nhẹ).

Bình thường: (tiêu chuẩn năm 1993) Nam: <0,95; Nữ <0,85.

Nếu cao quá con số trên là "béo phì trung tâm"

Thí dụ: Vòng bụng = 97 cm, vòng mông = 94 cm

Tỷ lệ đó là: 97/94 = 1,03 - "Béo phì trung tâm"

c. *Lớp mỡ dưới da qua dày*

- Căn cứ vào: Đo bề dày lớp mỡ bằng cách véo da tới lớp cơ nông ở một vùng đại diện cơ thể (thí dụ vùng cơ tam đầu; trung điểm mắt sau - cánh tay).

- Dụng cụ: thước dùng thước kẹp đo ngang.

- Kết quả đo cho ta 2 lần bề dày da và lớp mỡ dưới da.

Bình thường < 1 cm.

Thí dụ: Đo được 1,8 cm là béo.

* Điều trị béo phì: Đây là một việc làm khó khăn và cần kiên nhẫn.

- Mục tiêu: hạ cân nặng khoảng 0,5 -1 kg/tuần là vừa. Giảm béo phì thì sẽ giảm được các bất lợi nói trên.

- Dùng chế độ ăn hạn chế Calo, hạ Lipid máu. Thường dùng khoảng 1000 Kcal/ngày, thí dụ: bắt đầu bằng bữa ăn Sa-lát (không dầu) hoặc súp trong, rồi rau nhiều, rất ít mỡ - đường-rượu. (xem thêm mục: "Chế độ ăn hạ Lipid máu")

- Luyện tập: đi bộ nhanh 30-45 phút/ngày....

III. XỬ TRÍ CỤ THỂ RỐI LOẠN LIPID MÁU

A. Các rối loạn Lipid máu (RLLM)

1. Các Lipid máu; mà quan trọng nhất là Cholesterol là các chất cần thiết cho sự sống và tham gia vào sự tạo thành tất cả các tế bào, các hoóc môn....

Cholesterol toàn phần (TC) được sản xuất chủ yếu bởi gan, đồng thời có trong các thực phẩm ăn vào

như: mỡ, trứng, thịt vụn, cổ, cánh, lòng, bơ, sữa... rồi tiêu hóa ở ruột.

Cả 2 loại đó đều đổ vào máu và kết hợp với chất Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL), một ít kết hợp với Lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) trở thành chất Cholesterol của HDL (HDLc) nó được vận chuyển từ tế bào về gan để rồi thải trừ ra ngoài trong mật, do đó nó làm giảm bớt nguy cơ XMDM.

Như vậy khi ta muốn làm giảm nguy cơ XMDM thì phải điều trị làm giảm TC và LDLc đồng thời làm tăng HDLc. Ngoài ra trong xét nghiệm, còn cần tách ra một chất Lipid nữa là Triglycerides (TG), chất này khi tăng cũng làm tăng nguy cơ XMDM vì vậy cần điều trị làm giảm nó. Trong một số trường hợp nhất là khi có tiền sử gia đình bị bệnh tim mạch (vành, não, chi dưới...) thì các Apoprotein A1 và B cũng tăng lên do vậy cần xét nghiệm để điều trị hạ xuống.

Tất cả các Lipid máu trên (gọi chung là xét nghiệm Lipid đầy đủ - full lipid profile) bao gồm: TC, LDLc, HDLc, TG, và đôi khi cả VLDL, các Apoprotein A1 và B- Lipoprotein (a) đều phải xét nghiệm vào lúc đói và phải làm 2 lần - nếu cả 2 lần đều rối loạn thì mới kết luận là RLLM được. Cần chú ý là không cần xét nghiệm Lipid toàn phần vì không có ích lợi gì. Xét nghiệm đầy đủ nói trên cần làm khi muốn đánh giá nguy cơ BTMV nhưng nhất thiết phải làm khi đã có bệnh tim mạch (vành, não...) hoặc khi xét nghiệm riêng Cholesterol thấy >6,5 mmol/l, khi có kết hợp cả YTNC khác đặc biệt là bệnh đái tháo đường, THA. Các trường hợp khác như kiểm tra sức khỏe tim mạch hàng loạt... thì có thể chỉ cần xét nghiệm đơn giản Cholesterol, việc này ở các nước phát triển thường được thực hiện từ lúc khỏe mạnh, từ 20 tuổi rồi cứ 5 năm làm lại 1 lần.

2. Nguyên nhân.

- Các RLLM đôi khi là thứ phát do thiếu năng giáp trạng, nghiện rượu, mắc bệnh đái tháo đường, dùng một thứ thuốc nào đó như Thiazide... những căn bệnh này cần được điều trị trước hết.

- Cũng có một số ca RLLM do di truyền với những biểu hiện như: RLLM xảy ra quá sớm về tuổi và nhiều người trong gia đình, mức Lipid tăng quá cao.

- Đại đa số các ca RLLM là tiên phát.

3. Nồng độ Lipid máu bình thường (xem bảng 1)

Nồng độ Lipid trong máu thường được tính theo đơn vị mmol/l, nhưng hiện nay vẫn còn có nhiều phòng xét nghiệm hay tài liệu y học sử dụng đơn vị mg/dL.

Bảng 1. Nồng độ Lipid máu bình thường tính theo đơn vị mới (mmol/l) và đơn vị cũ (mg/dL).

Thành phần	mmol/l	mg/dL
TC	< 5,2	< 200
LDLc	< 3,5	< 135
HDLc	> 1,0	> 40
TG	< 1,7	< 150
Fibrinogen	<0,012	<4

Chú ý:

* Các con số bình thường trên đây chỉ là tương đối, vì có những trường hợp như: đã bị BTMV muốn phòng bệnh cấp II (phòng tái phát) ta phải hạ mức TC xuống tới < 4,5-5 mmol/l và nhất là LDLc xuống tới < 2,6 mmol/l tức là thấp hơn con số bình thường rất nhiều.

* Có nhiều khi phải xét đến cả sự tương quan giữa các chất trên. Thí dụ: khi tỉ lệ LDLc/HDLc > 5 thì tiên lượng xấu, nguy cơ BTMV tăng lên gấp 4 lần. Và công thức Friedewald cũng là một chứng minh tương quan đó (xem dưới).

* Trong lâm sàng nhiều khi những con số nồng độ Lipid mà phòng xét nghiệm đưa cho ta là đơn vị này nhưng ta phải hoàn đổi sang đơn vị kia để tiện điều trị.

Công thức dùng để hoàn đổi như sau:

- Với TC, HDLc, LDLc: 1 mg/dL = 0,0258 mmol/l.
1 mmol/l = 38,7 mg/dL

- Với TG: 1 mg/dL = 0,0115 mmol/l.
1 mmol/l = 87 mg/dL

Có một số máy đo không cho trực tiếp trị số của LDLc, vì vậy muốn có trị số này ta có thể dùng công thức Friedewald (nếu TG < 4,5 mmol/l tức là < 400 mg/dL) như sau:

+ LDLc = TC - HDLc - (TG/2,2) mmol/l

+ LDLc = TC - HDLc - (TG/5) mg/dL

4. Phân loại RLLM

Các thành phần của Lipid trong máu có nhiều khi không rối loạn đồng đều. Có thể mỗi bệnh nhân phải cho một loại thuốc khác nhau vì thế các RLLM cần được phân loại ra.

Ngoài bảng phân loại của Fredrickson (1965) chia ra làm 5 typ, sau thành 6 typ: I, IIa, IIb, III, IV, V. De gennes có đưa ra một bảng phân loại đơn giản hơn, dễ áp dụng vào lâm sàng và điều trị hơn như sau:

- Nhóm 1: Tăng Cholesterol máu đơn thuần (gồm cả TC và LDLc).

- Nhóm 2: Rối loạn Lipid máu hỗn hợp (cả TC và TG).

- Nhóm 3: Tăng Triglycerides máu đơn thuần.
Trong cả 3 nhóm trên HDLc có thể rối loạn (giảm xuống) nhất là ở nhóm 3.

B. Xử trí các rối loạn Lipid máu

Điều trị các RLLM có thể làm giảm nguy cơ bị BTMV, nhiều công trình đã cho biết:

* Giảm 1% nồng độ Cholesterol máu sẽ giảm nguy cơ bị nhồi máu cơ tim (NMCT) 2%.

* Tăng 1% nồng độ HDLc máu sẽ giảm nguy cơ bị NMCT 3%.

Nhưng điều trị RLLM phải lâu dài mới có hiệu quả, nếu đang uống thuốc chống RLLM có kết quả mà ngừng thuốc thì sau 1 tháng RLLM sẽ tái phát lại mức cũ với các nguy hiểm của nó.

Phải điều trị đồng thời cả các YTNC khác như béo phì, THA, tiểu đường, ít vận động thể lực, hút thuốc lá... vì chúng cũng ảnh hưởng đến RLLM.

Nội chúng nên điều trị RLLM trước hết bằng chế độ ăn và thể dục rất nghiêm ngặt nếu không đạt mục tiêu mới nên dùng thuốc.

1. Tiến hành điều trị: Các RLLM cần theo một quy trình xem xét như sau:

- Khám và xét nghiệm xem bệnh nhân có mấy YTNC loại A và B (xem mục dưới).

- Xét nghiệm các thành phần Lipid máu, tối thiểu là: TC, LDLc, HDLc, TG để định nhóm bệnh lý (xem trên).

Càng có nhiều YTNC, Lipid máu càng cao... thì điều trị càng cần mạnh và sớm. Căn cứ vào các kết quả thu được trước hết người ta chia làm 3 mức tổng nguy cơ (Global Risk).

Mức 1: không có hoặc chỉ có 1 YTNC.

ở đây chỉ cần điều trị phòng ngừa cấp 1 với việc hạ mức Lipid xuống gần bình thường bằng chế độ ăn, thể dục... (xem mục sau). Khi không đạt mục tiêu (xem bảng 2) hoặc mức Lipid quá cao thì có thể làm theo các hướng dẫn của mức nguy cơ 2 (xem bảng 3).

Mức 2: Có từ 2 YTNC loại A trở lên, không có YTNC loại B.

Điều trị ở đây cũng là để phòng ngừa cấp 1 và cần hạ mức Lipid xuống gần bình thường, trước hết bằng chế độ ăn, thể dục... sau mấy tháng không đạt mục tiêu (xem bảng 2) thì phải cho thuốc chống RLLM (xem dưới) với quy trình ở bảng 3.

Mức 3: Có từ 1 YTNC loại B trở lên, có hay không có YTNC loại A.

Ở đây đã là phòng ngừa cấp 2 và cần làm giảm mạnh mà mức Lipid máu xuống dưới bình thường (xem bảng 2). Nội chúng thường phải cho luôn thuốc chống RLLM có kèm theo chế độ ăn, thể dục... theo quy trình ở bảng 3.

Bảng 2: Các mục tiêu Lipid máu cần đạt được khi điều trị.

Tổng nguy cơ	TC	LDLc	HDLc	TG
Mức 1	< 6	< 4,5	> 0,9	< 2,3
Mức 2	< 5,2	< 3,2	> 0,9	< 2,3
Mức 3	< 4,5	< 2,6	> 1,1	< 1,7

* Chú ý:

- Các mục tiêu này nhiều khi không thể và không cần đạt mức bình thường như bảng 1, nhưng cũng có khi lại cần đạt quá mức bình thường (thí dụ LDLc ở bảng 2).

- Các thành phần Lipid máu thường giảm song song. Nhưng khi TC và LDLc giảm không song song thì mục tiêu phải dựa ưu tiên vào con số của LDLc vì nó là chất sinh xơ mô động mạch mạnh nhất.

IV. CÁC BIỆN PHÁP XỬ TRÍ RLLM

Các biện pháp này bao gồm 2 loại lớn:

- Chế độ ăn, thể dục.

- Các thuốc chống RLLM.

Bảng 3: Cách xử trí các RLLM

Mức RLLM (mmol/l)	Các biện pháp xử trí	
	Các ca ở mức nguy cơ 2	Các ca ở mức nguy cơ 3
Nhóm 1	Tăng Cholesterol máu đơn thuần (TC và LDLc), còn HDLc và TG xấp xỉ bình thường.	
Rối loạn nhẹ: - TC: 5,2 - 6,5 - LDLc: 3,5 - 4,9	- Chế độ ăn, thể dục hầu hết là đủ đạt mục tiêu (xem bảng 2)	- Chế độ ăn, thể dục trong 3 tháng - Nếu không đạt mục tiêu thì thêm thuốc Statin hoặc Resin.
Rối loạn vừa: - TC: 6,5 - 7,8 - LDLc: 4,9 - 5,5	- Chế độ ăn, thể dục trong 6 tháng - Nếu không đạt mục tiêu thì thêm thuốc Statin hoặc Resin.	- Chế độ ăn, thể dục trong 1 tháng - Nếu không đạt mục tiêu thì thêm thuốc Statin.
Rối loạn nặng: - TC: >7,8 - LDLc: >5,5	- Chế độ ăn, thể dục trong 3 tháng - Nếu không đạt mục tiêu thì thêm thuốc Statin	- Cho ngay Statin có kèm chế độ ăn, thể dục. - Khi cần cho phối hợp Resin.
Nhóm 2	Rối loạn Lipid máu hỗn hợp (TC, LDLc, HDLc, TG)	
Rối loạn nhẹ: - TC: 5,2 - 6,5 - LDLc: 3,5 - 4,0 - HDLc: < 1,0 - TG: 1,7 - 2,3	- Chế độ ăn, thể dục trong 3 tháng - Nếu không đạt mục tiêu thì cho thuốc Statin (nếu tăng LDLc nhiều hơn) hoặc Fibrate hay Acid Nicotinic (nếu tăng TG nhiều hơn).	- Chế độ ăn, thể dục trong 1 tháng - Nếu không đạt mục tiêu thì cho thuốc Statin (nếu tăng LDLc nhiều hơn) hoặc Fibrate. - Có thể thêm Acid Nicotinic.
Rối loạn vừa: - TC: 6,5 - 7,8 - LDLc: 4,9 - 5,5 - HDLc: < 1,0 - TG: 2,3 - 4,6	- Chế độ ăn, thể dục trong 1 tháng. - Nếu không đạt mục tiêu thì cho Statin hoặc Fibrate theo nguyên tắc trên	- Cho Statin hoặc Fibrate theo nguyên tắc trên hoặc kết hợp cả 2 loại. Nếu cần thì cho phối hợp Acid Nicotinic. - Phải kèm chế độ ăn, thể dục.
Rối loạn nặng: - TC: > 7,8 - LDLc: > 5,5 - HDLc: < 1,0 - TG: > 4,6	- Cho Statin hoặc Fibrate theo nguyên tắc kết hợp cả 2 loại. Có thể thêm Acid Nicotinic. - Phải kèm chế độ ăn, thể dục nghiêm ngặt	- Cho Statin hay Fibrate với liều cao, hoặc cho phối hợp cả 2 loại và thêm Acid Nicotinic. - Phải kèm chế độ ăn, thể dục.
Nhóm 3.	Tăng Triglycerides đơn thuần. Thường kèm theo giảm HDLc còn TC, LDLc xấp xỉ bình thường.	
Rối loạn nhẹ: - TG: 2,3 - 4,6	Chế độ ăn, thể dục thường đạt mục tiêu. Nếu sau 6 tháng không đạt thì thêm Acid nicotinic hoặc Fibrate.	
Rối loạn vừa: - TG: 4,6 - 6,0	Chế độ ăn, thể dục trong 3 tháng, nếu không đạt mục tiêu thì thêm Fibrate, có thể phối hợp Acid nicotinic.	
Rối loạn nặng: - TG: > 6,0	Phải điều trị nhanh bằng Fibrate phối hợp Acid nicotinic kèm với chế độ ăn, thể dục... vì TG > 5,0 có thể tăng nhanh lên nữa gây ra viêm tụy cấp.	

A. Chế độ ăn chống RLLM.

Một chế độ ăn nghiêm ngặt chống RLLM là khá khó khăn và phức tạp hơn người ta thường quan niệm vì nó phụ thuộc vào từng người về khả năng, sự hiểu

biết, khẩu vị, thói quen, môi trường, đời sống và tiền bạc. Đã có nhiều sách viết về chuyên đề này, ở đây chỉ nêu tóm tắt. Có thể chia thức ăn ra làm 3 loại tùy theo nó chứa Acid béo no và/hoặc Cholesterol ở mức nhiều (không nên ăn), mức vừa (ăn hạn chế), mức ít hoặc không chứa (ăn nhiều).

1. **Không nên ăn:** Mỡ động vật (có thể thay bằng dầu thực vật nhưng cũng hạn chế), thịt béo, bơ, sữa, patê, súp đặc, tôm,...

2. **Ăn hạn chế:** Bia, rượu, nhất là khi tăng TG (trái lại 1,2 cốc vang đỏ 1 ngày lại tốt), trứng (2 quả/tuần), gan (2 lần/tháng), thịt vịt (bỏ da) tim, bầu dục, óc, thịt nạc, pho mát, dầu ô liu, các thức ăn ngọt có đường kính như: bánh quy, kem, sô-cô-la... muối...

3. **Ăn nhiều:** Rau, quả tươi, sữa đậu nành, chất bột, ngũ cốc như: gạo, bánh mì, khoai tây, súp chua, súp rau luộc, cà (bỏ da), sò, thịt gà (bỏ da), gia vị, cà phê.

Chú ý: khi bị béo phì thì cần phải kết hợp cả chế độ ăn chống béo, giảm cân, thậm chí giảm cả chất bột.

B. Chế độ thể dục

Cũng có sách chuyên đề riêng. Nói chung nên tập đều, vừa sức, nhất là đi bộ nhanh (khoảng 30 phút/ngày).

C. Các thuốc điều trị RLLM

Có 2 loại thuốc chủ lực, tác dụng chắc chắn nhất là: Fibrate và Statin, ngoài ra còn có một số thuốc phụ tác dụng yếu hơn (xem dưới). Fibrate và Statin nói chung đều có tác dụng lên tất cả các thành phần Lipid như TC, LDL, HDL, TG... nhưng Fibrate có tác dụng ưu tiên làm giảm TG và tăng HDL hơn trong khi Statin, trái lại, lại có tác dụng ưu tiên giảm LDL hơn.

1. Fibrate

Các Fibrate có nhiều loại: Fenofibrat (Lipanthyl), Gemfibrozil (Lopid), Bezafibrat (Bezalip)... Còn Clofibrat (Lipavlon, Milscleron) thì ít dùng hơn vì hay gây sỏi mật và mệt mỏi hơn.

Fibrate ưu tiên làm giảm TG và tăng HDLc nên được dùng ưu tiên ở nhóm 3, một phần nhóm 2 và một số ca rối loạn nhẹ ở nhóm 1. Khi cần có thể phối hợp Acid nicotinic hoặc Statin. Fibrate cũng tác dụng có lợi thêm lên XVDM là tăng Apoprotein A1, giảm Apoprotein B (cải thiện tỷ lệ Apoprotein A1/ Apoprotein B), giảm Acid uric, giảm ngưng tập tiểu cầu và Fibrinogen (đôi khi gây chảy máu khi đồng thời uống Aspirin). Đào thải trong nước tiểu và phân 70% trong 24 giờ và tối đa là 93%, không bị tích lũy thuốc.

Chống chỉ định trong suy gan, thận, và có thể gây đau cơ lan tỏa, làm tăng Transaminase tạm thời (phải xét nghiệm SGOT và SGPT 3 tháng/lần trong 01 năm đầu, nếu tăng gấp 3 lần bình thường thì phải bỏ thuốc).

Thí dụ: Fenofibrat có thể làm giảm TG 40-50%, TC 20-25%, nồng độ tối đa sau uống 5 giờ, thời gian bán hủy 20 giờ. Liều lượng: 300 mg/ngày, sau mỗi tháng xét nghiệm 1 lần, khi mức Lipid xuống đạt mục tiêu (xem bảng 2) thì chuyển sang liều duy trì nhỏ có thể là 100-200-300 mg trong một ngày tùy từng ca.

2. Statin

Cũng có nhiều loại: Fluvastatin (Lescol), Simvastatin (Zocor), Lovastatin (Mevacor), Pravastatin (Lipostat, Eliser)...

Các Statin qua cơ chế ức chế men HMG CoA Reductase có thể làm giảm ưu tiên TC và nhất là LDLc, giảm nhẹ TG, tăng nhẹ HDLc, do đó được dùng ưu tiên ở nhóm 1 và một phần nhóm 2. Khi cần có thể phối hợp Resin hoặc Fibrat.

Thuông uống vào bữa cơm tối hoặc khi đi ngủ, bắt đầu cho liều tối thiểu rồi tăng dần nếu cần.

Chống chỉ định: Trong suy gan, suy thận và phụ nữ ở tuổi sinh đẻ (trừ khi có biện pháp ngừa thai hữu hiệu). Thuốc đôi khi có thể làm yếu cơ, tăng men gan do vậy phải ngưng thuốc nếu SGOT, SGPT tăng gấp 3 lần bình thường hoặc CPK tăng gấp 10 lần bình thường. Giảm liều khi dùng cùng với các chất kháng vitamin K (trừ pravastatin).

Thí dụ: Fluvastatin viên 20 mg, uống 1v/ngày, sau 1-3 tháng nếu chưa đạt mục tiêu thì tăng lên 2v/ngày... nếu sau 3-6 tháng mà không đạt mục tiêu thì phải chuyển sang thuốc khác hoặc phối hợp thuốc (xem trên).

3. Các thứ thuốc khác

- Resin (Cholestyramin, Colestypol): là một chất nhựa trao đổi ion, làm giảm CT, LDL, tăng nhẹ HDL. Có thể tăng TG nên không được dùng khi có TG tăng hay suy gan, tắc mật. Liều: 20-24 gr/ngày, chia làm 2 lần.

- Acid nicotinic (Novacyl, Dilaxpal): Làm giảm TG, VLDLc, LDLc, Lipoprotein (a) và tăng nhẹ HDLc. Không dùng cho bệnh nhân tiểu đường, suy gan, suy thận, tăng nhãn áp, loét dạ dày tá tràng đang tiến triển.

Liều: 1,5-6 gr/ngày (tăng từ từ)

- Các acid béo không no Omega-3 (Maxepa): Chiết xuất từ cá biển, làm giảm TG, VLDL.

Liều: 2 nang (1g) x 3 lần/ngày.

- Nghệ Curcuma Longa (Choleston).

- Ngưu tất (Bidentin)

- Các acid béo không no: chiết xuất từ đậu nành.

ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA TRƯỚC, TRONG VÀ SAU CAN THIỆP BỆNH ĐỘNG MẠCH VÀNH

PGS. TS. Nguyễn Lân Việt
Thạc Sĩ. Phạm Minh Hùng
Viện Tim mạch Việt nam

Kể từ khi Andreas Gruentzig¹⁾ (1977) lần đầu tiên trình bày về nong động mạch vành (ĐMV) bằng bóng qua da, ông đã mở ra một kỷ nguyên mới trong điều trị bệnh động mạch vành. Ngày nay, can thiệp động mạch vành ở đây chỉ những thủ thuật nong ĐMV bằng bóng, đặt stent hoặc đưa các thiết bị khác vào can thiệp ĐMV xuyên da theo đường động mạch) đã trở thành thủ thuật rất thường quy và phát triển mạnh mẽ trên toàn thế giới. Ở Việt nam, nong ĐMV và đặt stent cũng đã bước đầu trở thành một thủ thuật thường quy trong điều trị can thiệp bệnh ĐMV. Tuy nhiên để đảm bảo thành công cũng như duy trì kết quả lâu dài của thủ thuật can thiệp ĐMV, vai trò của điều trị nội khoa phối hợp là rất quan trọng, nhiều khi quyết định kết quả của việc can thiệp ĐMV. Đối với người thầy thuốc tim mạch nói chung và thầy thuốc can thiệp tim mạch nói riêng, vấn đề nằm vùng việc lựa chọn bệnh nhân, chuẩn bị tốt cho bệnh nhân trước thủ thuật, kỹ thuật tiến hành can thiệp, nhận định các biến chứng và điều trị kịp thời những biến chứng đó là những yếu tố then chốt trong can thiệp ĐMV.

A. CHUẨN BỊ BỆNH NHÂN TRƯỚC KHI CAN THIỆP ĐMV

Phải xem xét kỹ bệnh sử, khám bệnh nhân, làm các xét nghiệm cần thiết, xem xét những thuốc bệnh nhân đã từng dùng... để quyết định chiến lược can thiệp và theo dõi về sau (xem bảng 1).

1. Hỏi kỹ về tiền sử và bệnh sử

- Chú ý tiền sử về nhồi máu cơ tim cũ, mổ cầu nối chủ vành, suy tim, loạn nhịp, các bệnh van tim...
- Cầu hỏi kỹ và nhận định xem có bệnh nhiễm trùng đang diễn biến, các bệnh mạch ngoại vi, mạch não, suy thận, bệnh phổi mạn tính tắc nghẽn, tăng huyết áp, đái tháo đường, thai nghén...
- Chú ý các rối loạn chức năng gan, rối loạn đông máu,...
- Hỏi kỹ các tiền sử dị ứng với thuốc cản quang, các chế phẩm Iod, Aspirin, tiền sử bệnh dị ứng như hen phế quản, eczema...

2. Khám bệnh nhân

Phải khám toàn diện, chú ý các dấu hiệu chứng tỏ có suy tim ứ huyết (phù, tĩnh mạch cổ nổi, ran ở phổi...), chú ý các bệnh van tim kèm theo, các bệnh phổi mạn tính tắc nghẽn...

3. Các xét nghiệm cần thiết

Các xét nghiệm được coi là thường quy trước khi can thiệp ĐMV là: Công thức máu, điện giải, urê, creatinine máu, thời gian máu chảy, thời gian máu đông, tỷ lệ Prothrombin, INR, điện tâm đồ 12 chuyển đạo, phim X quang tim phổi thẳng

4. Giải thích cho bệnh nhân và gia đình bệnh nhân về lợi ích và những biến chứng có thể gặp trong thủ thuật

Động viên bệnh nhân yên tâm, tin tưởng vào thủ thuật. Nhất thiết phải có giấy cam kết từ phía bệnh nhân trước khi làm thủ thuật.

Bảng 1: Những vấn đề cần chú ý ở bệnh nhân trước khi can thiệp ĐMV

• Dị ứng: - Thuốc cản quang - Aspirin • Bệnh lý tim mạch kèm theo: - Suy tim mất bù - THA nặng - RL nhịp khó kiểm soát - Block nhĩ thất độ cao • Bệnh phổi mạn tính tắc nghẽn	• Huyết học: - TC < 50000 / mm³ - Tăng BC bất thường - Hb giảm - Tỷ lệ Prothrombin < 40% • Tâm thần kinh: - RL tâm thần - TBMN mới xảy ra • Thận: Suy thận đang tiến triển
---	---

- Rối loạn điện giải máu:
 - K^+ < 3,3 hoặc > 6,0 mmol/l
 - Na^+ < 125 hoặc > 155 mmol/l
- Toàn trạng:
 - Nhiễm trùng
 - Sốt không rõ nguyên nhân

B. THUỐC DÙNG TRƯỚC VÀ TRONG KHI CAN THIỆP BỆNH ĐMV

Các thuốc dùng phối hợp trước can thiệp bệnh ĐMV là rất quan trọng. Có những thứ được coi

là thường quy, bắt buộc phải có khi tiến hành can thiệp như Aspirin, Ticlopidine... Tuy nhiên, phải tùy từng trường hợp bệnh nhân cụ thể mà còn phải điều chỉnh hoặc thêm bớt một số thuốc khác (xem bảng 2).

Bảng 2: Tóm tắt dùng thuốc trước khi can thiệp bệnh động mạch vành^(*)

Chế độ thường quy.	- Có thể ăn nhẹ vào buổi sáng hôm làm thủ thuật. - Aspirin 325 mg/ngày, ít nhất 1 ngày trước can thiệp. - Nên kèm Ticlopidine 250 mg x 2 lần/ngày, 3 ngày trước can thiệp. - Vẫn tiếp tục các thuốc nhóm Nitrates và / hoặc chẹn kênh Canxi. - Có thể cho liều nhỏ an thần khi bệnh nhân bắt đầu vào phòng thủ thuật.
Bệnh nhân đái tháo đường.	- Dùng 1/2 liều insulin thường quy cho buổi sáng hôm làm can thiệp, nên tiến hành thủ thuật sớm, chú ý cân có đường truyền Dextrose chỗ.
Bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông đường uống.	- Ngưng các thuốc này trước 4-6 ngày, nếu cần cho nhập viện truyền Heparin duy trì.
Bệnh nhân suy thận.	- Bên cần được kiểm tra cân bằng nước, điện giải tốt trước thủ thuật. - Có thể cho lợi tiểu bổ sung nếu có kèm theo suy thất trái. - Có thể cho Mannitol 12,5 - 25 gr truyền TM trong 30 phút, dùng 1-2 giờ trước thủ thuật ở bệnh nhân suy thận vừa.
Bệnh nhân dị ứng với thuốc cản quang.	- Phải dùng thuốc chống dị ứng và bảo vệ trước: có thể cho uống Prednisolone 60mg, Diphenhydramine 50mg, và cho thêm Cimetidine 300 mg từ ngày hôm trước can thiệp. Sáng hôm can thiệp cho Corticoid dạng tiêm TM và Diphenhydramine dạng tiêm TM.
Bệnh nhân dị ứng Aspirin.	- Ticlopidine 250 mg x 2 lần/ngày, ít nhất 3 ngày trước khi làm thủ thuật.

(*)Theo: *The New Manual of Interventional Cardiology*, 1998)

1. Các thuốc giảm đau, gây ngủ và thuốc an thần

Thông thường chúng tôi không cần dùng các thuốc giảm đau, an thần hoặc gây ngủ cho bệnh nhân trước thủ thuật. Với những bệnh nhân quá lo lắng thì có thể dùng trước thủ thuật một loại thuốc trấn an tinh thần hoặc giảm đau. Một số tác giả nước ngoài ưa dùng phối hợp một loại Morphine (TM) với Midazolam hoặc Diazepam (TM) cho bệnh nhân trước thủ thuật⁽²⁾. Cần chú ý là khi dùng chính các thuốc này cũng có thể gây ra những phản ứng phụ khó chịu.

2. Vấn đề dị ứng thuốc cản quang và điều trị

Trong can thiệp ĐMV, thuốc cản quang là một phương tiện bắt buộc phải có để tiến hành thủ thuật. Tuy nhiên cũng có một số bệnh nhân có thể dị ứng với thuốc cản quang, do đó cần chú ý những tai biến có thể gặp do dùng thuốc này.

Đối với những bệnh nhân có tiền sử dị ứng thuốc cản quang (mày dầy, co thắt phế quản, thậm chí sốc phản vệ...) nhất thiết phải cân nhắc và nếu bắt buộc thì phải dùng thuốc để phòng trước. Thuốc phòng cần dùng khoảng 12 giờ trước thủ thuật. Các tác giả⁽³⁾ thường dùng Corticoides (Prednisolone 40-60mg), Solumedrol 40-60mg TM, hoặc Hydrocortisone 100mg TM), và kháng histamin (Dimedrol, Promethazine...). Cần chuẩn bị sẵn sàng Adrenalin trong thủ thuật. Khi xảy ra dị ứng, cần phát hiện sớm và xử trí như hướng dẫn trong bảng 3.

Bảng 3: Biểu hiện của dị ứng với thuốc cản quang và thái độ xử trí.

Loại	Biểu hiện	Khởi đầu	Điều trị
Nhẹ	Nôn, cảm giác nóng bừng, nổi mẩn ngứa nhẹ, có thể nhịp tim chậm hoặc phản ứng phế vị.	Sau 1 vài phút	Theo dõi, có thể cho kháng Histamin TB (Dimedrol), hoặc Atropine nếu nhịp tim chậm quá.
Vừa	Nôn kéo dài, mẩn ngứa nổi, lưỡi sưng, nhịp tim chậm có thể có phản ứng phế vị lâu và hạ huyết áp.	Sau vài phút đến vài giờ	Truyền dịch, Corticoid (TM), kháng histamin (TM), Atropin và nếu cần Adrenalin (trắng ống tiêm dưới da).
Nặng	Sốc phản vệ (có thất phế quản, tụt huyết áp).	Ngay tức	Adrenalin (1-5cc, dung dịch 1% _{0.1} tiêm tĩnh mạch), Corticoid TM (Solumedrol), Thuốc giãn phế quản dạng xịt (Brycanyl), kháng Histamin TM, đặt nội khí quản nếu cần.

(theo Sandeep Kusrana, the New Manual of Interventional Cardiology, 1998)

3. Các thuốc chống ngưng kết tiểu cầu

a. Aspirin

Đối với can thiệp ĐMV, Aspirin là thuốc được dùng một cách hệ thống, không thể thiếu được (trừ khi có chống chỉ định). Có rất nhiều các thử nghiệm^{14,24} đã chứng minh Aspirin làm giảm 50-70% nguy cơ tắc mạch cấp ngay sau can thiệp. Những lợi ích khác đã được chứng minh chính là thuốc có tác dụng phòng ngừa tiên phát bệnh động mạch vành²⁵, cải thiện được tiên lượng ở tất cả các bệnh nhân có cơn đau thắt ngực ổn định, không ổn định cũng như đã có nhồi máu cơ tim^{17,26}.

- Liều lượng: liều tối ưu còn đang bàn cãi, song nhiều nghiên cứu đã cho thấy liều có tác dụng của Aspirin là từ 75-325 mg/ngày. Tuy nhiên, đa số tác giả can thiệp động mạch vành thích dùng liều 325mg/ngày, ít nhất uống một ngày trước can thiệp và kéo dài vô hạn định sau can thiệp.

- Nếu cần can thiệp cấp cứu cho dùng loại viên Baby Aspirin (81mg), nhai ngay trước thủ thuật 4 viên.

- Nếu bị dị ứng Aspirin hoặc có chống chỉ định thì thay bằng Ticlopidine (Ticlid) 250mg x 2 viên/ngày, bắt đầu ít nhất 3 ngày trước thủ thuật hoặc Clopidogrel (Plavix) 75mg/ngày.

- Những hạn chế của Aspirin: mặc dù Aspirin ức chế con đường Thromboxane A₂ của ngưng kết tiểu cầu, nhưng còn một số cơ chế khác gây ngưng kết tiểu cầu mà nó không ức chế được như Thrombin, Catecholamin, ADP, Serotonin hoặc sức cản bề mặt.

b. Ticlopidine (Ticlid)

Ticlid có khả năng chống ngưng kết tiểu cầu mạnh hơn Aspirin do cơ chế ức chế con đường trung gian ADP-fibrinogen gắn với thụ thể GP IIb/IIIa của tiểu cầu. Ticlopidine còn chống ngưng kết tiểu cầu bằng các cơ chế gắn kết với Collagen, Thrombin

và sức cản bề mặt, và nó còn có thể chống lại hiệu quả tăng ngưng kết tiểu cầu của Prostacyclin.

- Với thủ thuật can thiệp động mạch vành, người ta thường dùng Ticlid 250mg x 2 viên/ngày, ít nhất dùng 3 ngày trước can thiệp (vì thời gian để Ticlid có tác dụng thường là sau 24-48 giờ).

- Tác dụng phụ đáng sợ nhất của Ticlopidine là gây hạ bạch cầu với tỷ lệ gặp khá cao (0,5-2%)^{10,11}. Do đó trong thực hành chỉ nên dùng Ticlopidine sau can thiệp trong 2 tuần rồi ngừng.

Các thử nghiệm lớn như "The Ticlopidine Study Trial"¹⁰ và "The Ticlopidine Coronary Angioplasty Trial"¹¹ đã chứng minh Ticlopidine làm giảm đáng kể tỷ lệ tắc mạch vành cấp liên quan can thiệp (Acute closure) so với nhóm chứng. Thêm vào đó, nghiên cứu ISAR¹², STARS¹³ cho thấy sự phối hợp giữa Aspirin và Ticlopidine sẽ làm giảm tỷ lệ biến chứng và chết ở những bệnh nhân được can thiệp mạch vành.

- Cho đến nay việc dùng phối hợp Aspirin và Ticlopidine khi can thiệp động mạch vành đã được áp dụng thường quy một cách hệ thống và là một trong những chỉ tiêu cần phải kiểm tra và đảm bảo chắc chắn đạt được trước khi tiến hành can thiệp.

c. Clopidogrel (Plavix): là một thuốc thuộc họ hàng của Ticlopidine, đã được thử nghiệm ở nghiên cứu CAPRIE¹⁴, cho thấy kết quả rất tốt trong điều trị hội chứng mạch vành cấp cũng như trong can thiệp ĐMV. Ngày nay rất nhiều trung tâm can thiệp tim mạch ở Hoa Kỳ đã sử dụng Plavix như phác đồ thường quy, nhất là trong những trường hợp can thiệp cấp cứu: cho bệnh nhân 4 viên Baby Aspirin 81 mg và uống 2 viên Plavix 75mg ngay trước lúc can thiệp, sau đó tiếp tục cho uống ngày 1 viên, trong 2 - 4 tuần tiếp theo. Nhìn chung, Plavix ít gây hạ bạch cầu hơn so với Ticlid.

d. Dipyridamole: cho tới hiện nay, nhiều nghiên cứu đã không chứng minh được Dipyridamole có lợi ích bảo vệ trong can thiệp động mạch vành, nên người ta thường

không dùng Dipyridamole như là một thuốc thường quy trong can thiệp động mạch vành nửa ⁽¹⁾

4. Các thuốc ức chế thụ thể Glycoprotein IIb/IIIa (GL IIb/IIIa) tiểu cầu

Những năm gần đây, hàng loạt các thuốc ức chế thụ thể GP IIb/IIIa ra đời cùng với rất nhiều các thử nghiệm lớn đã làm thay đổi đáng kể bộ mặt hiện tại của ngành tim mạch học can thiệp. Vì là thuốc đánh vào cơ chế cuối cùng của sự ngưng kết tiểu cầu nên thuốc có tác dụng khá toàn diện trong chống ngưng kết tiểu cầu.

Cơ chế tác dụng: Trên bề mặt của tiểu cầu có rất nhiều thụ thể Glycoprotein IIb/IIIa (khoảng 50000/tiểu cầu). Đây chính là những vị trí sẽ gắn kết với fibrinogen và dẫn đến ngưng kết giữa các TC, nó cũng còn gắn với yếu tố von Willebrand (vW). Trong

trường hợp sức cản bề mặt cao yếu tố vW sẽ gắn với thụ thể GP IIb/IIIa và làm tăng ngưng kết tiểu cầu.

Thuốc đầu tiên được đưa vào sử dụng là Abciximab (biệt dược là Reo Pro). Nghiên cứu EPIC ⁽¹²⁾ là nghiên cứu đầu tiên trên 2099 bệnh nhân được can thiệp ĐMV cho thấy, ở bệnh nhân được dùng ReoPro đã giảm được 35% và 23% biến chứng thiếu máu cục bộ cơ tim sau 30 ngày và sau 6 tháng so với nhóm giả dược (bảng 4).

Tiếp theo nghiên cứu nói trên một loạt các nghiên cứu khác như EPILOG ⁽¹³⁾, CAPTURE ⁽¹⁴⁾, RAPPORT ⁽¹⁵⁾... đã chứng minh lợi ích vượt trội của Reo Pro trong phòng ngừa các biến chứng cũng như ngăn ngừa được tái hẹp. Tầm chi, một số nghiên cứu như CAPTURE, RAPPORT đã được kết thúc sớm hơn dự định vì đạt được kết quả rất tốt.

Bảng 4: Kết quả của nghiên cứu EPIC ⁽¹²⁾

Các biến cố	Giả dược (n=696)		ReoPro			
			Tiêm trực tiếp TM ^(*) (n=695)		Tiêm trực tiếp TM + truyền TM ^(**) (n=708)	
	Số BN	%	Số BN	%	Số BN	%
30 ngày						
Tổng số các biến cố:	89	12,8	79	11,4	59	8,3
- Chết	12	1,7	9	1,3	12	1,7
- NMCT cấp	60	8,6	43	6,2	37	5,2
- Phôi can thiệp cấp	54	7,8	44	6,4	28	4,0
6 tháng						
Tổng số các biến cố:	241	35,1	224	32,6	189	27,0
- Chết	23	3,4	18	2,6	22	3,1
- NMCT cấp	72	10,5	55	8,0	48	6,9
- Tái can thiệp	141	20,9	133	19,7	99	14,4
- Cấu nối ĐMV	74	10,9	67	9,9	65	9,4

(*) : Tiêm trực tiếp TM khoảng 0,25mg/kg 10-50 phút trước can thiệp.

(**) : Tiêm trực tiếp TM 0,25mg/kg 10-60 phút trước can thiệp, sau đó truyền tĩnh mạch với liều 10mcg/phút trong 12 giờ.

Cho đến nay, khá nhiều các thuốc ức chế thụ thể GP IIb/IIIa ra đời và đang được đưa vào sử dụng (xem bảng 5).

Nhìn chung các nghiên cứu này đều khẳng định được lợi ích đáng kể của các thuốc ức chế thụ thể GP IIb/IIIa trong điều trị phối hợp can thiệp động mạch vành nhất là ở những bệnh nhân có nguy cơ cao.

Kong DF và cộng sự⁽³¹⁾ đã làm một nghiên cứu tổng hợp (Meta-Analysis) 16 nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng, bao gồm 32.135 bệnh nhân được dùng thuốc ức chế thụ thể GP IIb/IIIa cho thấy

các thuốc này có lợi ích đáng kể ở những bệnh nhân được can thiệp động mạch vành và ở cả những bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp.

Bảng 5: Một số thuốc ức chế thụ thể GP IIb/IIIa

Thuốc	Thử nghiệm lâm sàng
Abciximab (Reo Pro)	EPIC, EPILOG ^(17,18) , CAPTURE ⁽¹⁹⁾ , RAPPORT ⁽²⁰⁾ , EPISTENT ⁽²¹⁾
Integrilin	IMPACT II ⁽²²⁾
Tirofiban (Aggrastat)	PRISM ⁽²³⁾ , PRISM - PLUS ⁽²⁴⁾ , RESTORE ⁽²⁵⁾
Eptifibatide	PURSUIT ⁽²⁶⁾
Lamifiban	PARAGON ⁽²⁷⁾ , PARADIGM ⁽²⁸⁾
Xemiflofiban	EXCITE ⁽²⁹⁾
Orbofiban	OPUS TIMI - 16 ⁽³⁰⁾

- Vấn đề liều dùng và cách dùng của các thuốc nhóm này còn khá tùy thuộc vào các tác giả. Tuy nhiên với 2 thuốc phổ biến nhất hay dùng hiện nay là Reo Pro (Abciximab) và Aggrastat (Tirofiban) đa số tác giả dùng theo kết quả nghiên cứu EPIC (đối với Reo Pro) và RESTORE (đối với Aggrastat) tức là

+ Reo Pro :0,25mg/kg tiêm thẳng (Bolus) TM trước can thiệp 10-30 phút, sau đó truyền TM với liều 10mcg/phút trong 12 giờ.

+ Aggrastat: 10 mcg/kg, tiêm thẳng TM, sau đó truyền TM 0,15mcg/kg/phút trong vòng 36 giờ tiếp.

- Biến chứng hay gặp của các thuốc ức chế thụ thể GP IIb/IIIa là gây chảy máu các nơi, đặc biệt vị trí chọc DM. Tuy nhiên với một số nghiên cứu như EPILOG, RESTORE cho thấy biến chứng này không

nhiều hơn một cách đáng kể so với nhóm chứng (xem bảng 5)

5. Các thuốc chống đông máu

a. Heparin

Kể từ khi ra đời can thiệp ĐMV, Heparin đã là thuốc được sử dụng thường quy và không thể thiếu được. Việc dùng Heparin cũng như lợi ích của nó trong can thiệp ĐMV là điều không còn phải bàn cãi, tuy nhiên cách dùng như thế nào và theo dõi ra sao cho tối ưu thì vẫn còn chưa thực sự thống nhất.

Hầu hết các tác giả nước ngoài sử dụng Chỉ số ACT (Activated Clotting Time - thời gian đông máu được hoạt hoá) để theo dõi hiệu quả của Heparin trong can thiệp ĐMV. Narin và cs trong một nghiên cứu ghép cặp⁽³²⁾ đã chứng minh rằng ACT là chỉ số theo dõi khá tốt trong can thiệp ĐMV. Theo các tác giả nước ngoài, trong quá trình can thiệp ĐMV cần dùng Heparin sao cho ACT ở trong khoảng từ 300-400 giây, nếu ACT >400 giây sẽ làm tăng nguy cơ chảy máu đáng kể.

Bảng 6: So sánh biến chứng chảy máu của thuốc ức chế thụ thể GP IIb/IIIa và nhóm chứng qua một số nghiên cứu.

Nghiên cứu	Thuốc	Nhóm chứng (%)	Dùng thuốc (%)
EPIC	Abciximab	6,6	12,5
IMPACT-II	Eptifibatide	4,8	5,1
CAPTURE	Abciximab	3,5	4,8
RESTORE	Tirofiban	2,3	2,5
EPILOG	Abciximab	3,1	2,8
PARAGON	Lamifiban	0,8	1,2
PRISM-PLUS	Tirofiban	1,2	1,8
PURSUIT	Eptifibatide	0,9	1,4
Tổng số BN (n= 27105)		2,3	3,6

Theo kinh nghiệm sơ bộ của chúng tôi thì khi quyết định can thiệp mạch vành cho bệnh nhân nên dùng liều Heparin là 100đv/kg tiêm thẳng tĩnh mạch (Bolus), sau đó cứ mỗi 6 giờ lại cho thêm khoảng 70đv/kg tiêm TM trong thời gian can thiệp.

Vấn đề dùng Heparin sau can thiệp

- Với những can thiệp có kế hoạch và có kết quả tốt (tổn tại hẹp <30%, không có biến chứng) đa số các tác giả không dùng Heparin sau can thiệp và sau đó rút Désilet sớm. Nghiên cứu BOAT^[24] đã chứng minh tính an toàn của việc không dùng Heparin sau can thiệp thành công ĐMV.

- Với những can thiệp cho kết quả không tốt (còn hẹp >50% hoặc có dấu hiệu thiếu máu cục bộ) thì nên cho tiếp Heparin truyền TM 12-24 giờ sau can thiệp.

- Nghiên cứu HAPT^[25] (Heparin After Percutaneous Intervention) với 414 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm: nhóm 1: truyền Heparin tiếp tục 12-24 giờ sau can thiệp, sau đó rút Désilet; nhóm 2: rút Désilet sớm sau đó mới dùng tiếp Heparin truyền TM thêm 12-24 giờ; Nhóm 3: rút Désilet sớm và không dùng Heparin. Kết quả cho thấy việc không dùng Heparin sau can thiệp không những không ảnh hưởng tới kết quả can thiệp mà còn ít biến chứng chảy máu hơn, và giảm chi phí đáng kể do không phải nằm viện lâu.

Những hạn chế của Heparin

Như chúng ta đã biết, Heparin chống đông máu bằng cơ chế gắn kết với AT3 nên có một số hạn chế sau:

- Không có khả năng bất hoạt cục huyết khối có gắn Thrombin,
- Bị trung hòa bởi yếu tố tiêu cầu IV,
- Bị bất hoạt bởi Fibrin II monomer,

Do đó mặc dù nồng độ Heparin ở trong máu đã đạt được mức gọi là "điều trị" nhưng vẫn không có khả năng ngăn ngừa đầy đủ sự hình thành huyết khối. Trong thực tế lâm sàng, mặc dù đã dùng đầy đủ liều Heparin và Aspirin nhưng những biến cố tắc mạch liên quan đến thủ thuật vẫn có thể xảy ra.

- **Khi dùng Heparin cần chú ý biến chứng làm giảm liều của Heparin.** Biến chứng này có thể gặp sớm sau 1-5 ngày hoặc thường là muộn hơn 5 ngày, đa số là lành tính (loại I), nhưng cũng có thể trầm trọng (loại II). Do đó cần phải kiểm tra tiểu cầu trong máu khi dùng Heparin.

b. Các Heparin có trọng lượng phân tử thấp (LMWH)

Các thuốc này tác dụng chủ yếu bằng cơ chế ức chế yếu tố Xa. Do đó khi dùng các thuốc này không cần phải theo dõi thời gian ACT. Hiện nay có vài nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả phần nào của LMWH trong điều trị bảo tồn (không can thiệp) ở

những bệnh nhân đau ngực không ổn định hay NMCT cấp (ESSENCE, FRAMI, FRISC...)^[26]

Tuy nhiên trong điều trị can thiệp ĐMV, các nghiên cứu khác đã không chỉ ra được lợi ích vượt trội của các LMWH so với các Heparin thường qui (ERA, REDUCE, FACT)^[27]. Do đó, đa số các tác giả hiện nay không dùng LMWH trong can thiệp ĐMV. Hơn nữa, giá thành của LMWH khá đắt so với Heparin thông thường, nên trong thực tế người ta chưa sử dụng phối hợp thuốc này trong can thiệp ĐMV một cách thường quy.

c. Các thuốc ức chế trực tiếp Thrombin (Hirudin và các dẫn xuất)

Một số nghiên cứu (HELVETICA, GUSTO IIa, TIMI 9a, HIT III) đã chứng minh được Hirudin có thể dùng khá an toàn và làm giảm biến chứng thiếu máu ở tim cục bộ ở bệnh nhân can thiệp ĐMV. Tuy nhiên, lợi ích vượt trội so với Heparin thông thường chưa được khẳng định. Một số tác giả khuyên ở những bệnh nhân khi dùng Heparin mà bị giảm tiểu cầu thì nên thay bằng 1 thuốc ức chế Thrombin^[28].

6. Các thuốc tiêu huyết khối

Vai trò của các thuốc tiêu huyết khối trong NMCT cấp đã được khẳng định rõ ràng. Ngày nay, thuốc tiêu huyết khối là một trong những chỉ định hàng đầu để giải quyết vấn đề tái tưới máu cho bệnh nhân NMCT cấp sớm.

Trong cơn đau thắt ngực không ổn định thì không có chỉ định dùng các thuốc tiêu huyết khối do làm tăng tỷ lệ chết và NMCT (Nghiên cứu TAUSA, FAMI-II).

Riêng đối với những bệnh nhân can thiệp mạch vành, đa số các tác giả không dùng thuốc tiêu huyết khối phối hợp trong lúc can thiệp mạch vành. Một số nghiên cứu đã không chứng minh được lợi ích rõ rệt của thuốc tiêu huyết khối phối hợp thường quy với can thiệp ĐMV.

Các tác giả thường chỉ dùng thuốc tiêu huyết khối trong can thiệp ĐMV khi thấy rõ sự có mặt của cục huyết khối trong lòng ĐMV sinh ra do can thiệp. Khi đó thuốc tiêu huyết khối được dùng bằng đường truyền thẳng vào ĐMV qua ống thông (Guiding Catheter) hoặc qua lòng trung tâm của quả bóng trong mạch vành.

Các thuốc hay dùng là:

- Urokinase: 75.000-500.000 đv truyền ĐMV trong 15-45 phút, một số tác giả truyền kéo dài trong vòng vài giờ với liều 50.000-100.000 đv/giờ,
- Streptokinase: 250.000 đv truyền ĐMV trong 20-65 phút,
- rt-PA 10-20 mg truyền ĐMV.

• Ngày nay với sự có mặt của các thuốc ức chế thụ thể GP IIb/IIIa, nhiều tác giả giải quyết thành công sự có mặt của huyết khối khi can thiệp và gọi là sự "cứu hộ" của Reo Pro (Rescure Reo Pro). Hiện nay, các tác giả Hoa Kỳ khi thấy sự có mặt của huyết

khởi khi can thiệp đều dùng các thuốc ức chế GP IIb/IIIa.

7. Các thuốc ngăn ngừa thiếu máu cơ tim trong can thiệp ĐMV

a. Nitroglycerin (NTG)

Được dùng thường xuyên trong khi can thiệp ĐMV. Nếu bệnh nhân đang dùng Nitroglycerin từ trước lúc can thiệp thì cứ duy trì với liều truyền TM từ 10-100mcg/phút. Trong lúc can thiệp có thể tiêm thẳng vào ĐMV với liều từ 100-200mcg mỗi lần để tránh có thất ĐMV gây ra do can thiệp hoặc hiện tượng không có dòng chảy lại (No-Reflow).

Chú ý cẩn thận khi dùng cho bệnh nhân có HA thấp, giảm khối lượng tuần hoàn hoặc suy thất phải.

b. Các thuốc chẹn Beta giao cảm (Beta-Blockers)

Khi can thiệp vẫn có thể duy trì việc dùng thuốc chẹn beta giao cảm từ trước. Đặc biệt khi can thiệp ĐMV mà có xuất hiện THA, nhịp nhanh và không có giảm thể tích tuần hoàn thì việc dùng các thuốc này là rất tốt. Thường dùng trong can thiệp loại chẹn beta giao cảm đang liên tục dùng nhanh (Metoprolol 5mg tiêm TM).

c. Thuốc chẹn kênh Canxi

Một số dạng tiêm như Diltiazem, Verapamil được sử dụng trong một số trường hợp can thiệp ĐMV mà có co thắt dữ dội hoặc hiện tượng không có dòng chảy lại (No-Reflow). Cần lưu ý các thuốc này cũng có thể gây tụt HA và làm giảm sức co bóp cơ tim.

C. MỘT SỐ BIẾN CHỨNG CÓ THỂ GẶP KHI CAN THIỆP ĐMV

1. Tắc mạch vành cấp sau can thiệp (Acute Closure)

Là một biến chứng kinh hoàng nhất đối với người thầy thuốc can thiệp. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ đối với kỹ thuật cũng như thuốc men phối hợp, nhưng đây vẫn là một biến chứng khá thường gặp (2-10%)¹⁷. Đa số (từ 50-80%) xảy ra ngay khi bệnh nhân còn ở trong phòng can thiệp và tuyệt đại đa số xảy ra trong 6 giờ đầu.

Cơ chế gây tắc ĐM cấp thường do tách thành ĐMV (dissection) do can thiệp, trên cơ sở đó hình thành huyết khối và co thắt ĐMV.

Nếu tắc mạch vành cấp xảy ra ngay khi đang can thiệp thì thường phát hiện dễ dàng. Nhưng khi bệnh nhân đã rời phòng chụp mạch thì cần chú ý đến tình trạng đau ngực của bệnh nhân và biến đổi ĐTD 12 chuyển đạo để sớm phát hiện biến chứng này và can thiệp kịp thời (sơ đồ 1).

2. Co thắt ĐMV do can thiệp

Đây cũng là một biến chứng rất hay gặp trong đó nhưng co thắt nặng chiếm 1-5% các trường hợp can thiệp. Thông thường khi can thiệp ĐMV các Nitrates được sử dụng thường quy và có thể giải quyết được đa số các trường hợp. Phác đồ chung khi co thắt ĐMV do can thiệp như sau (sơ đồ 2):

3. Huyết khối:

Như đã trình bày ở trên (phần các thuốc tiêu huyết khối), khi thấy rõ sự có mặt của huyết khối trong can thiệp các tác giả thường sử dụng các thuốc tiêu huyết khối truyền thẳng vào ĐMV qua Catheter hoặc qua bóng. Hiện nay vai trò của các thuốc ức chế GP IIb/IIIa được nhận mạnh hơn và đa số các nhà can thiệp Hoa kỳ lựa chọn thuốc này chứ không dùng thuốc tiêu huyết khối nữa.

4. Hiện tượng không có dòng chảy lại (No Reflow)

Là hiện tượng sau khi đã can thiệp thành công ĐMV, không còn hẹp đáng kể hoặc bị tắc lại nhưng không thấy có dòng chảy ra phía cổ đoạn xa của mạch. Cơ chế gây ra dòng chảy là do tổn thương hệ thống vi mạch vành trong đó chủ yếu là do co thắt và huyết khối.

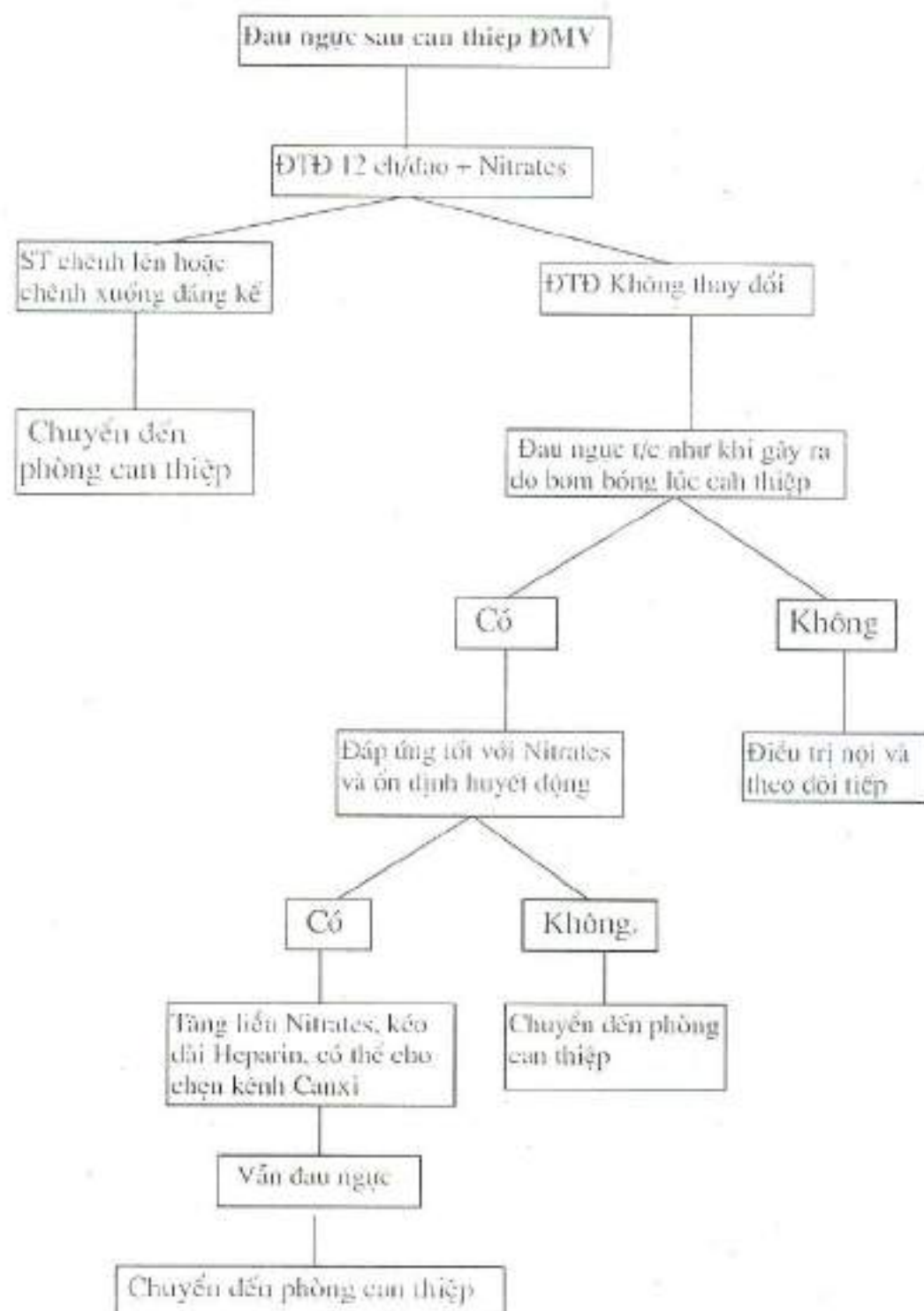
Biểu hiện lâm sàng của no-reflow cũng là đau ngực và thay đổi trên điện tâm đồ. Tuy nhiên khi chụp ĐMV thì thấy không có dòng chảy phía đoạn xa trong khi đó chỗ hẹp đã được giải quyết và không có hiện tượng tắc mạch cấp (sơ đồ 3).

5. Một số biến chứng hay gặp khác

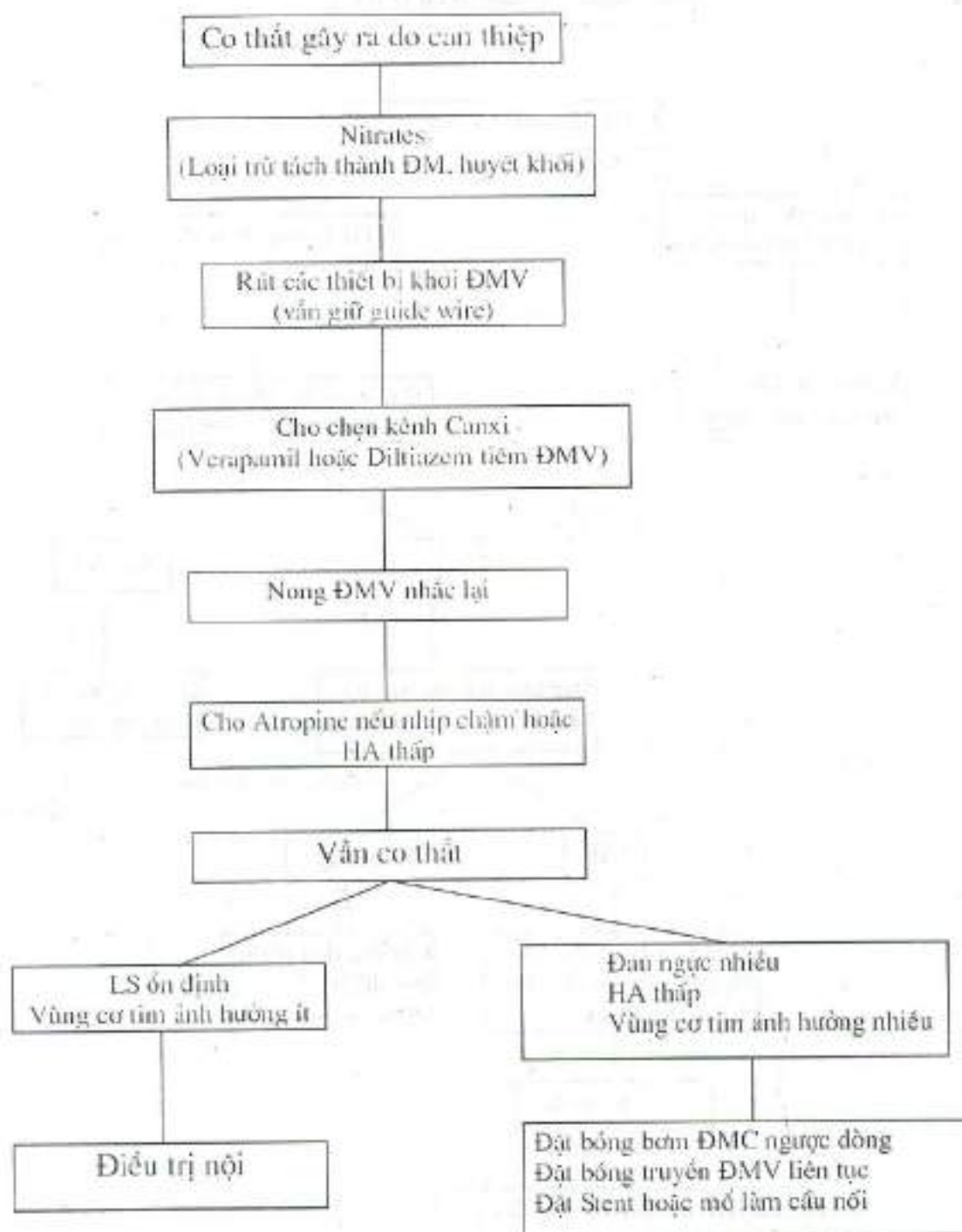
- *HA thấp* trong can thiệp có thể do việc dùng các thuốc giãn mạch trong can thiệp và/hoặc giảm thể tích tuần hoàn. Khi xảy ra HA thấp, trước tiên cần truyền dịch nhanh vào đường TM sau đó sẽ cân nhắc dùng một số thuốc vận mạch.

- *Cơn HA cao* trong can thiệp: nếu kèm theo nhịp nhanh và không có các chống chỉ định khác thì tốt nhất nên dùng chẹn Beta giao cảm tiêm TM (Metoprolol). Trong trường hợp khác có thể dùng các thuốc chẹn kênh Canxi: đường TM hoặc Nifedipine nhỏ giọt dưới lưỡi. Chúng tôi còn sử dụng Nitrates bơm thẳng vào động mạch vừa có tác dụng giãn mạch vành vừa hạ được HA.

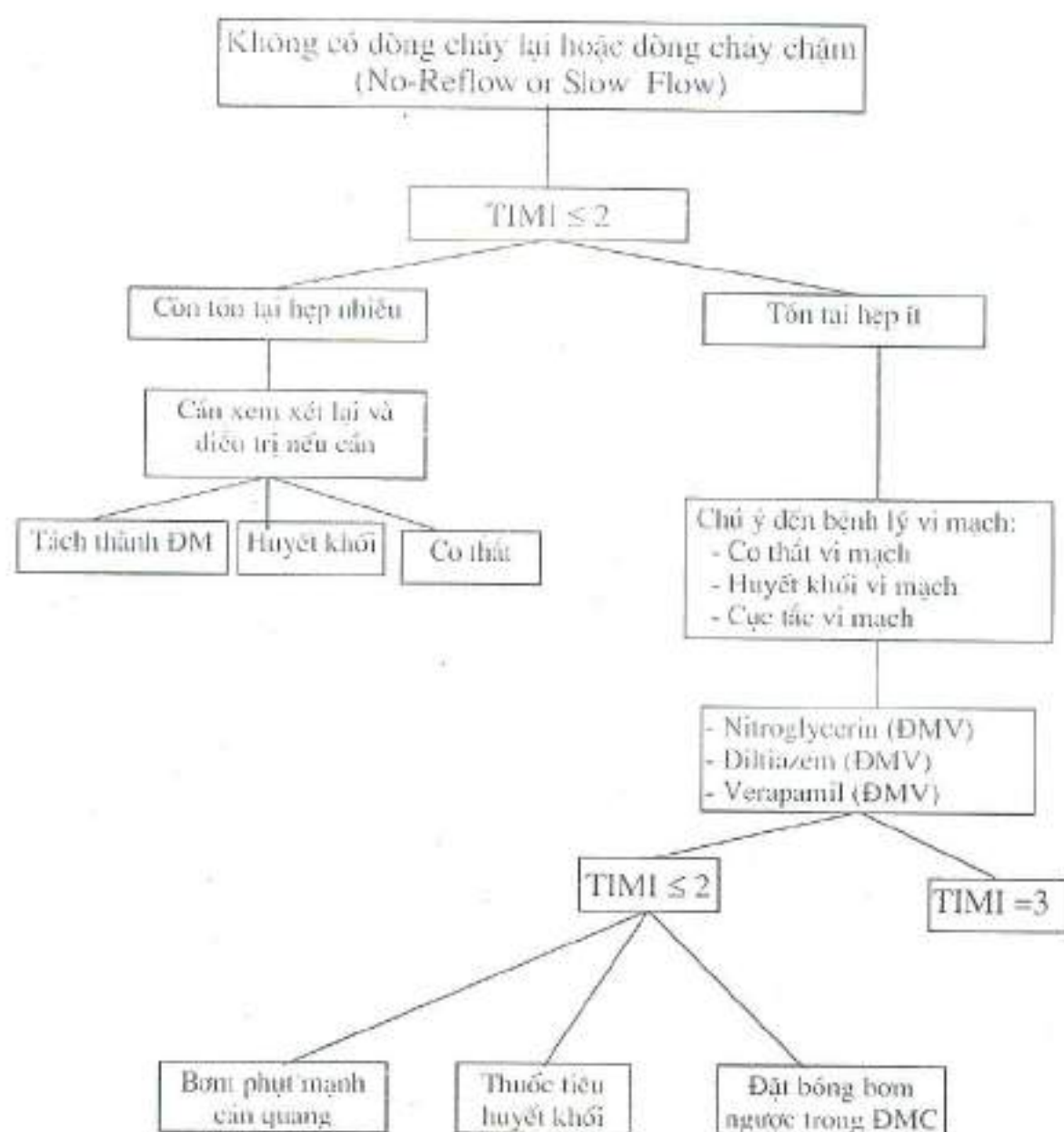
- *Nhịp chậm hoặc Block nhĩ thất*: trong can thiệp mạch vành rất hay gặp phản ứng cường phế vị gây nhịp chậm, tụt HA. Một số trường hợp (đặc biệt can thiệp ĐMV phải) hay xảy ra Block nhĩ thất độ cao. Trong trường hợp cường phế vị nếu nhịp chậm vừa khoảng 50-60b/phút và huyết động ổn định thì thường không cần điều trị gì đặc biệt. Nếu nhịp chậm nhiều kèm theo ảnh hưởng huyết động thì trước tiên phải bù đủ dịch cho bệnh nhân (chúng tôi thường bơm thẳng vào TM 200-300ml dịch muối đẳng trương), sau đó tiêm Atropine TM 0,5-1mg, nếu cần có thể



Sơ đồ 1: Thái độ xử trí đau ngực sau can thiệp ĐMV



Sơ đồ 2: Thái độ xử trí co thắt ĐMV gây ra do can thiệp



Sơ đồ 3: Thái độ xử trí hiện tượng Không có dòng chảy lại (No Reflow) hoặc Dòng chảy chậm (Slow Flow)

dùng các thuốc vận mạch (Dopamine, Adrenaline). Một số tác giả chủ trương khi can thiệp ĐMV phải đặt máy tạo nhịp chờ trước cho mọi trường hợp. Theo chúng tôi nếu bệnh nhân có tổn thương ĐMV phải kèm theo Block nhĩ thất thì nên tiến hành đặt máy tạo nhịp tạm thời chờ trước khi tiến hành can thiệp.

D. THEO DÕI VÀ DÙNG THUỐC SAU CAN THIỆP ĐMV

1. Theo dõi sau can thiệp

Ngay sau can thiệp ĐMV, bệnh nhân cần được theo dõi tại khoa điều trị tích cực bệnh mạch vành (CCU). Cần theo dõi sát lâm sàng, điện tâm đồ 12 chuyển đạo và các xét nghiệm cơ bản sau can thiệp để kịp thời phát hiện các biến chứng và xử trí.

2. Các thuốc dùng sau can thiệp

Như đã được nhắc tới ở các phần trên, nếu sau can thiệp ĐMV thành công các thuốc được dùng một cách hệ thống là:

- Aspirin kéo dài không hạn định với liều từ 75-325mg/ngày.
- Ticlopidine (Ticlid) hoặc Clopidogrel (Plavix) nên dùng kéo dài tiếp tục 2 tuần sau can thiệp với liều Ticlid 250mg X 2 viên/ngày hoặc Plavix 75mg X 1 viên/ngày.
- Nitrates: có thể dùng kéo dài vài tháng sau can thiệp. Ngay sau can thiệp có thể duy trì đường truyền TM trong một vài ngày sau đó nên dùng bằng loại Nitrates có tác dụng kéo dài đường uống.
- Trimethazidine (Vastarel): viên 20 mg x 3 viên / ngày, trong vài tháng.
- Nhiều tác giả đã đề nghị nên dùng phối hợp thêm thuốc chẹn beta giao cảm, thuốc ức chế men chuyển cho các bệnh nhân đã được tiến hành các thủ thuật can thiệp mạch vành này.
- Vấn đề dùng Heparin sau can thiệp đã được bàn kỹ ở phần trên. Nếu can thiệp có kế hoạch mà thành công thì không cần dùng Heparin sau can thiệp.
- Tiếp tục điều chỉnh các yếu tố nguy cơ của bệnh ĐMV như tăng HA, rối loạn Lipid máu.

E. KẾT LUẬN

Điều trị nội khoa phối hợp trước, trong và sau can thiệp ĐMV đóng một vai trò hết sức quan trọng và góp phần quyết định thành công của thủ thuật can thiệp ĐMV.

F. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gruentzig A.R. : Transluminal dilatation of coronary artery stenosis (letter). Lancet 1: 263, 1978.
2. Lasser EC, Et al. Pre-treatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. N. Engl. J. Med. 1997; 337: 845-849.
3. Lang DM, Alpern MB, Vismann PF, et al. Increased risk for anaphylactoid reaction from contrast media in patients on β -adrenergic blockers or with asthma. Ann. Intern. Med. 1991; 115: 270-276.
4. Schwartz L, Bourassa MG, Lempereur J, et al. Aspirin and Dipyridole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. N. Engl. J. Med. 1988; 318: 1714-1719.
5. Mufson L, Black A, Roubin G, et al. A randomized trial of aspirin in PTCA: Effect of high vs. low dose aspirin on major complications and restenosis. J. Am Coll Cardiol. 1990; 11: 236A.
6. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative Overview of Randomised of antiplatelet therapy. Br. Med. J. 308: 85 — 10, 1994.
7. Ridker PM, Mautner JE, et al. Low dose aspirin therapy for chronic stable angina: A randomized placebo-controlled clinical trial. Ann. Intern. Med. 1991; 114: 835-839.
8. Lewis HD, Davis JW, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with UA: results of a Veterans Administration Cooperative Study. N. Engl. J. Med. 1985; 306: 399-403.
9. ISIS-2 Collaborative group. Randomized trial of intravenous Streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute MI. (ISIS-2). Lancet 1988; 331: 349-360.
10. White CW, Chaitman B, et al. For the Ticlopidine Study Group: Antiplatelet agents are effective in reducing the acute ischemic complications of angioplasty but do not prevent restenosis: results from the Ticlopidine trial. Coron. Artery Dis. 1991; 2: 757-767.
11. Bertrand ME, Alain H, and the Investigators of the TACT Study. Results of a Randomized of Ticlopidine versus placebo for prevention of acute closure and restenosis after coronary angioplasty (PTCA): The TACT study. Circulation 82: 88—90, 1990.
12. Schomig A, Neumann FJ, Et al. A Randomized comparison of antiplatelet and Anticoagulant Therapy after placement of coronary artery stents (SAPT). N. Engl. J. Med. 1996; 334: 1084-1089.
13. Leon MD, Baim DS, et al. Clinical and Angiographic results from the stent Anticoagulation regimen Study. (STARS). Circulation 94: 1495, 1996.
14. CAPRIE investigators. A Randomized, blinded trial of Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329-1339.
15. Danchin N, Juilliere Y, et al. Effect of early acute occlusion rate of adjunctive antithrombotic treatment with intravenously administered dipyridole during PTCA. Am. H. J. 1994; 127: 494-8.
16. The EPIC investigator. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. N. Engl. J. Med. 1994; 330: 956-61.
17. The Epic Investigators. N. Engl. J. Med. 1997; 336: 1669-69.
18. Lincoff AM, et al. One-Year Outcome of the EPILOG trial. Circulation 1999; 99: 1951-1958.
19. The CAPTURE Investigators. Randomized placebo-controlled trial of Abciximab before and during coronary intervention in refractory UA: the CAPTURE Study. Lancet 349: 1429-1435, 1997.
20. Branner SJ, et al. Randomized Trial of PexPro after Primary PTCA for Acute Myocardial Infarction (RAPPORT). Circulation 1998; 98: 734-741.
21. Topol EJ, et al. The EPISTENT trial. Lancet. 1995; 352: 47-52.
22. Cheng JE, et al. The IMPACT-4 trial. Circulation 99: 1443-1453, 1996.
23. The PRIM Investigators. A comparison of ASA plus Ticlopidine with ASA plus Heparin for USA. N. Engl. J. Med. 1998; 338: 1498-1505.
24. The PRISM-PLUS Investigators. Inhibition of the platelet GP IIb/IIIa Receptor with Ticlopidine in USA and NQMI. N. Engl. J. Med. 1998; 338: 1488-97.
25. The RESTORE Investigators. Effects of Platelet GP IIb/IIIa Blockade with Ticlopidine on Adverse Cardiac Events in patients with USA or Acute MI. Undergoing PTCA. Circulation. 1997; 95: 1445-53.
26. The PURSUIT Trial Investigators. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 436-443.
27. The PARAGON Investigators. Circulation. 1998; 97: 2396-2398.

artery
levate
7; 917
ask for
on 8-
115
and
terous
1711
int in
and
we of
- 15
rons
Ann
sing
of a
008
me
e of
UP
mic
ults
ty
ion
(y)
of
stry
ha
30.
tel
et
ce
ed
id
y

25. The PARADIGM Investigators. J.A.C.C. 1998; 32 : 2009-2010.
26. O'Neil W.W., et al. The Exorbital J.A.C.C. 1998; 34:1-2
27. Cannon CD., et al. Orbital Ischemia in Patients with UCS: The OPUS Trial-11 Trial J.A.C.C. 1999; 34 : 7
28. Kong DF., et al. GP IIb/IIIa Inhibitors and Clinical Outcome in Ischemic Heart Disease: A Meta-Analysis. Circulation. 1998; 99:2829-2835.
29. Norlin CR., et al. Relation between activated clotting time during angioplasty and abrupt closure. Circulation. 1998; 103:667-671.
30. Friedman HZ., Cragg DR., et al. Randomized prospective evaluation of prolonged versus abbreviated intravenous heparin therapy after coronary angioplasty. J. Am. Coll. Cardiol. 1994; 24 : 1214-9.
31. Rabah M., et al. Heparin after percutaneous interventions: The HAPI trial. J.A.C.C. 1996; 34:461-7.
32. Alexander J.L., et al. Antithrombin TCT-11 Factors 1998-1999.
33. Greinacher A., et al. Lepirudin is Safe for Patients with Heparin-Induced Thrombocytopenia. Circulation. 1999; 99:75-80.
34. Lincoff AM. Abrupt vessel closure Complicating Coronary Angioplasty: Clinical, angiographic, and therapeutic Profile. J. Am. Coll. Cardiol 1992; 19 : 926-935.

QUY TRÌNH CHỤP ĐỘNG MẠCH VÀNH CHỌN LỌC

BS. TRẦN VĂN DƯƠNG

GS. PHẠM GIA KHẢI

Viện Tim mạch Việt Nam

Bộ môn Tim mạch - Đại học Y Hà Nội

I- Đại cương: Dùng các loại ống thông đặc biệt luồn qua ĐM đùi hoặc quay đến lỗ ĐMV, buồng thất trái, chụp cản quang chọn lọc ở nhiều tư thế để chẩn đoán bệnh mạch vành và các bệnh tim khác liên quan đến bệnh lý mạch vành.

II. Chỉ định chụp động mạch vành.

1. Đau thắt ngực điển hình, NPGS (+)
- Đau thắt ngực ổn định
- Đau thắt ngực không ổn định
2. Đau thắt ngực không điển hình, NPGS (+)
3. Nhồi máu cơ tim: cấp, bán cấp, cũ
4. Cho BN lớn tuổi thay van tim
5. Cho những BN lớn tuổi bị bệnh cơ tim, suy tim không rõ nguyên nhân.
6. Cho BN nghi ngờ có dị tật ĐMV bẩm sinh kèm theo
7. Kiểm tra kết quả sau nong và đặt Stent mạch vành, cầu nối chủ vành.

III. Chuẩn bị bệnh nhân.

- Nhịn ăn 12 giờ trước khi làm
- Ngừng các thuốc kháng vitamine K trước 48 giờ và tỉ lệ Prothrombine > 45%.
- Ngừng các thuốc dẫn xuất Nitrat tối thiểu 6 giờ trước khi chụp, trừ trường hợp cơn đau thắt ngực không ổn định.
- Giải thích và chuẩn bị tốt về mặt tinh thần cho bệnh nhân.

- Làm xét nghiệm máu chảy, máu đông, nhóm máu
- BN vệ sinh thân thể sạch sẽ
- BN hoặc người nhà có trách nhiệm phải ký vào giấy cam đoan làm thủ thuật
- Đặt đường truyền giọt giọt tĩnh mạch dịch đẳng trương

IV- Phương tiện và dụng cụ

1. Phương tiện và thuốc cấp cứu:
- Máy chụp mạch số hoá, có hệ thống vi tính, màn tăng sáng một hoặc hai bình diện, kèm máy ghi áp lực buồng tim và ĐĐT theo dõi liên tục.

- Máy sốc tim, máy thở, máy tạo ô xy, máy tạo nhịp tim thời
- Các thuốc cấp cứu tim mạch:
- Thuốc nâng áp: Noradrenaline, Dopamine, Dobutrex...
- Thuốc hạ áp: Adalat 10 mg, nang, Renitec 20 mg...
- Thuốc tăng nhịp: atropine, Isuprel...
- Thuốc làm chậm nhịp tim: Digitalis, nhóm chen Bêta giao cảm.
- Thuốc chống loạn nhịp tim: Xylocaine, Cordarone...
- Thuốc lợi tiểu: nhóm Furosemide...
- Thuốc dẫn mạch vành: Corvasal, Risordan, Lenital...
- Thuốc chống dị ứng thuốc cản quang: Depersolone, Dimedrol...
- Thuốc chống đông: Heparine, aspegic
- Thuốc giảm đau: Mocphine, Seduxen.
- Dịch truyền Glucose 5%, NaCl 9%...

2. Dụng cụ:

- Ống thông chụp Judkins của hãng CORDIS: Loại JL3; JL3, 5; JL4; JR3; JR3, 5; JR4. ống thông chụp buồng tim "đuôi lợn". Cờ ống thông: 5F, 5.2F, 6F.
- Dây dẫn mềm (guide wire) đầu chữ J, dài 180 cm, cỡ 0,038" hay 0,035"
- Sheath introducer (hay Desilet) 6F và kim chọc mạch.
- Bàn đựng dụng cụ, đồ hấp vô trùng, bát đựng nước lau rửa ống thông vô trùng, bơm tiêm, dao mổ...

3. Thuốc cản quang.

- Loại Telebrix 35 hoặc Hexabrix của hãng Guerbet- Pháp

V. Nhóm làm thủ thuật

- 1 Bác sỹ làm thủ thuật
- 1 y tá
- 1 kỹ thuật viên vận hành máy
(Xem tiếp trang 72)

KHẢO SÁT SỰ BIẾN ĐỔI CỦA MỘT SỐ THÔNG SỐ LIPID Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU CƠ TIM ỔN ĐỊNH

BS. TRẦN HỮU AN - Khoa Hô Sinh Bệnh viện Trung ương Huế

BS. LÊ THANH HẢI - Bảo vệ sức khỏe Cán bộ Thừa Thiên Huế

TS. HUỖNH VĂN MINH - Bộ môn Nội Trường Đại học Y Huế

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhồi máu cơ tim là một trong những bệnh thường gặp ở các bệnh nhân nằm viện tại các nước phát triển. Ở Hoa Kỳ hàng năm có khoảng 1,5 triệu người bị nhồi máu cơ tim và nhồi máu cơ tim chiếm một phần tư trong số các nguyên nhân gây tử vong. Tổng chi phí cho việc điều trị các bệnh nhân này rất cao, lên đến 100 tỉ đôla mỗi năm (13). Ở Việt Nam theo số liệu của một số tác giả thì nhồi máu cơ tim ngày càng phổ biến. Nhồi máu cơ tim là một bệnh có nhiều biến chứng nguy hiểm với tỷ lệ tử vong cao. Theo nhiều thống kê, tỷ lệ tử vong tại bệnh viện từ 3-30% (6), (8), (9).

Vừa xơ động mạch ở động mạch vành là nguyên nhân chính của bệnh thiếu máu cơ tim, và dẫn đến hậu quả trầm trọng là bệnh nhồi máu cơ tim. Trong đó rối loạn lipid máu với các thông số như Apoprotein A1, Apoprotein B, Cholesterol, Triglycerid, LDL, HDL là một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng (4), (5), (11), (12). Tỉnh Thừa Thiên Huế nói chung và thành phố Huế nói riêng là một điểm dân cư có đời sống kinh tế khá cao, tỷ lệ người béo phì khá nhiều, cuộc sống khá yên tĩnh nhưng trong những năm gần đây tỷ lệ xơ vữa động mạch và nhồi máu cơ tim càng tăng dần tại các bệnh viện một cách đáng lo ngại.

Để tài nghiên cứu này nhằm tìm hiểu vai trò của sự rối loạn một số thông số lipid đối với bệnh nhồi máu cơ tim ở giai đoạn ổn định, từ đó có hướng phòng và điều trị bệnh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng: Gồm 62 người chia làm 2 nhóm

- Nhóm bệnh: Gồm 31 người bị nhồi máu cơ tim ổn định. Đó là những bệnh nhân ở giai đoạn ổn định ít nhất 3 tuần lễ sau nhồi máu cơ tim, hồ sơ đang được lưu trữ tại Phòng Y lý Bệnh viện Trung ương Huế,

không dùng cả thuốc có ảnh hưởng đến chuyển hóa lipid.

- Nhóm chứng: gồm 31 người (có cùng độ tuổi tương đương với nhóm bệnh) được chọn một cách ngẫu nhiên trong các đối tượng đến khám tại phòng bảo vệ sức khỏe cán bộ Thừa Thiên Huế và ở Trạm Y tế Địa phương, không có bệnh nhồi máu cơ tim và các bệnh lý tim đặc biệt, không mắc các bệnh có liên quan đến chuyển hóa lipid (nội tiết, gan, mật, thận...)

2. Phương pháp nghiên cứu.

- Chẩn đoán nhồi máu cơ tim: Dựa theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới có ít nhất 2 trong 3 tiêu chuẩn sau (Đau ngực, Điện tâm đồ, men CK và CK-MB).

- Ghi ECG: Được thực hiện trên máy CARDIOFAX tại Phòng Bảo vệ sức khỏe cán bộ Thừa Thiên Huế.

- Xác định béo phì bằng chỉ số Khối cơ thể (BMI) = trọng lượng/ chiều cao (m) bình phương.

- Đo huyết áp: Huyết áp được đo vào buổi sáng lúc dậy, tư thế nằm nghỉ 15 phút, đo 3 lần cách nhau 15 phút bằng huyết áp kế đồng hồ đã hiệu chỉnh bằng máy đo huyết áp thủy ngân.

- Hóa sinh: Định lượng một số thông số Lipid huyết thanh như: Cholesterol, Triglycerid, HDL, LDL, ApoA1, ApoB trên máy tự động Boehringer Mannheim HITACHI 704 tại Bệnh viện Trung ương Huế.

Định lượng lipid gồm cholesterol toàn phần (CT), Triglycerid (TG), HDL-cholesterol (HDL-C) và ở đây đo nồng độ TG <4,57 mmol/L trong nhóm bệnh và nhóm chứng do đó có thể tính LDL-cholesterol (LDL-C) theo công thức Friedelwald $LDL-C = CT - (HDL-C + TG/2,2)$, Apoprotein A1 (Apo A1), Apoprotein B (Apo B). Định lượng các chỉ số trên đều sử dụng kit của hãng Boehringer Mannheim.

Bảng 1: Phương pháp định lượng lipid

Xét nghiệm	Phương pháp	Phản ứng
Cholesterol	Phương pháp so màu dùng enzym (enzymatic colorimetric)	CHOP-PAP (cholesterol oxidase phenazone aminoperoxidase)
HDL-cholesterol	Phương pháp so màu dùng enzym (enzymatic colorimetric)	CHOP-PAP sau khi được tạo tủa với axit phosphotungstic và Mg^{++}
Triglycerid	Phương pháp so màu dùng enzym (enzymatic colorimetric)	GPO-PAP (glycerol phosphate oxidase phenazone amino oxidase)
Apoprotein A1	Phương pháp miễn dịch tủa đục (Immunoturbidimetric)	
Apoprotein B	Phương pháp miễn dịch tủa đục (Immunoturbidimetric)	

Đánh giá kết quả bilan lipid: theo kết quả của Hội châu Á Thái Bình Dương về xơ vữa động mạch và bệnh lý mạch máu (4.1998) (2)

Bảng 2: Trị số bình thường bilan lipid

Xét nghiệm	Trị số bình thường
Cholesterol	$\leq 5,2$ mmol/L
Triglycerid	$\leq 2,3$ mmol/L
HDL - Cholesterol	$\geq 0,9$ mmol/L
LDL - Cholesterol	$\leq 3,12$ mmol/L

Bảng 3: Kết quả bình thường của Apoprotein (Khuyến cáo số 8 của Hội tim mạch học quốc gia Việt Nam 1998) (7)

Xét nghiệm	Trị số bình thường
Apoprotein A1	$118,7 \pm 11,8$ mg/dl
Apoprotein B	$81,4 \pm 8,9$ mg/dl

- Phân loại rối loạn lipid máu theo phân loại của Fredrickson và phân loại Quốc tế

- Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học thông thường.

III. KẾT QUẢ

1. Tình hình bệnh nhân: (Bảng 4 và Bảng 5)

- Qua bảng 4 cho thấy phân bố bệnh chiếm tỷ cao nhất vào lứa tuổi từ 50-70 (51,6%), kể đến là lứa tuổi 70-90 (41,9%) và cuối cùng là lứa tuổi từ 35-50 (6,5%). Tỷ lệ bệnh gặp ở nam giới cũng chiếm chủ yếu (80,6%) so với nữ giới (19,4%).

- Bảng 5 cho thấy phân bố tuổi và giới tương ứng với sự phân bố tuổi và giới của nhóm bệnh.

Bảng 4: Phân bố nhóm bệnh theo tuổi và giới

Giới / tuổi	35 - 50	51-70	71-90	Tổng số	Tỷ lệ %
Nữ	0	4	2	6	19,4
Nam	2	12	11	25	80,6
Tổng số	2	16	13	31	100
Tỷ lệ %	6,5	51,6	41,9	100	

Bảng 5: Phân bố nhóm bệnh theo tuổi và giới

Giới/ Tuổi	35-50	51-70	71-90	Tổng số	Tỷ lệ %
Nữ	0	6	0	6	19,4
Nam	1	16	6	25	80,6
Tổng số	1	24	6	31	100
Tỷ lệ %	3,2	77,4	19,4	100	

2. Phân tích các yếu tố nguy cơ xơ vữa động mạch:

Kết quả tổng hợp từ các tư liệu lâm sàng và cận

lâm sàng cho biết sự phân bố các yếu tố nguy cơ và bilan lipid ở nhóm bệnh như sau:

Bảng 6: Sự phân bố các yếu tố nguy cơ của nhóm bệnh

Yếu tố nguy cơ (YTNC)			Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
1. YTNC có thể thay đổi	Rối loạn chuyển hóa Lipid		28	90,3
	Thuốc lá		17	54,8
	Béo và béo phì		0	0
2. YTNC không thay đổi được	2.1. Tương đối	Tăng huyết áp	20	64,5
		Đái đường	3	9,6
		Tiền sử bị bệnh não và mạch ngoại vi	0	0
	2.2. Tuyệt đối	Nam giới	25	80,6
		Tiền sử gia đình	2	6,5

Bảng 7: Số yếu tố nguy cơ trên một bệnh nhân

Số yếu tố nguy cơ	1	2	3
Số bệnh nhân	15	15	1
Tỷ lệ (%)	48,4	48,4	3,2

Bảng 8: So sánh sự phân bố của các yếu tố nguy cơ giữa các nghiên cứu

Yếu tố nguy cơ trên bệnh nhân tiểu đường	Nghiên cứu của chúng tôi	Nghiên cứu của Phạm Thị Liên Chi	Nghiên cứu của Ngô Xuân Sinh
Nam/nữ	25/6	30/1	265/10
Tuổi	chủ yếu từ 50-80	chủ yếu từ 60-70	chủ yếu từ 50-70
Rối loạn lipid	90,3%	71%	39,2%
Tăng huyết áp	84,5%	48,4%	54,5%
Hút thuốc lá	54,8%	67,8%	
Đái đường	9,6%	3,2%	5,4%
Tiền sử gia đình	6,5%	3,2%	
Béo phì	0%	3,2%	

3. Kết quả định lượng bilan Lipid huyết thanh:

Bảng 9: Bilan lipid huyết thanh ở nhóm bệnh và nhóm chứng

Nhóm/xét nghiệm	Cholesterol mmol/L	Triglycerid mmol/L	HDL-C mmol/L	LDL-C mmol/L	Apo A1 mg/dl	Apo B mg/dl
Nhóm chứng (X + SD)	4,79 ± 1,00	1,29 ± 0,74	1,59 ± 0,34	2,51 ± 0,81	31,71 ± 27,35	92,97 ± 19,57
Nhóm bệnh (X + SD)	5,64 ± 0,98	2,06 ± 1,72	1,38 ± 0,57	3,31 ± 0,97	119,95 ± 19,78	111,86 ± 21,92
So sánh giá trị trung bình 2 nhóm	P<0,01	P<0,05	P<0,05	P<0,05	P<0,01	

Bảng 10: Phân bố sự rối loạn của các thông số lipid huyết thanh ở nhóm bệnh

Các thông số lipid	Số bệnh nhân (n = 28)	Tỷ lệ (%)
Cholesterol >5,2 mmol/L	17	60,7
Triglycerid >2,3 mmol/L	6	21,4
HDL-C <0,9 mmol/L	4	14,3
LDL-C > 3,12 mmol/L	18	64,3
Apo A1 < 106,9 mmol/L	5	17,9
Apo B >90,3 mmol/L	26	92,9

Bảng 11: Phân loại rối loạn lipid theo phân loại FREDRICKSON (3)

Typ bệnh	Số bệnh nhân (n=21)	Tỷ lệ (%)
Typ I	0	0

Typ IIa	15	71,5
Typ IIb	2	9,5
Typ III	3	14,3
Typ IV	0	0
Typ V	1	4,7

Bảng 12: Phân loại rối loạn Lipid theo phân loại Quốc tế (3)

Nhóm bệnh	Số bệnh nhân (n=20)	Tỷ lệ (%)
Nhóm A	11	55
Nhóm B	3	15
Nhóm C	1	5
Nhóm D	5	25
Nhóm E	0	0

IV. NHẬN XÉT

1. Tỷ lệ các yếu tố nguy cơ trên nhóm bệnh

Trong nghiên cứu này chúng tôi đưa ra nhiều yếu tố nguy cơ để khảo sát theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới, kết quả cho thấy các yếu tố nguy cơ: nam giới (80,6%), rối loạn chuyển hóa lipid (90,3%), hút thuốc lá (54,8%), tăng huyết áp (84,5%) là chiếm tỷ lệ cao, trong khi đó các yếu tố nguy cơ béo phì (0%), đái đường (9,8%), tiền sử gia đình (6,5%) là chiếm tỷ lệ thấp (Bảng 6). So sánh với nghiên cứu sự biến đổi Lipoprotein huyết thanh ở bệnh nhân thiếu máu cơ tim (nhóm bệnh chọn bệnh nhân nhồi máu cơ tim ở giai đoạn ổn định) của hai tác giả Phạm Thị Liên Chi và Phạm Thị Mai ở Bệnh viện Thống nhất TP HCM và nghiên cứu các yếu tố nguy cơ cao trong bệnh nhân nhồi máu cơ tim của Ngô Xuân Sinh (ở Bệnh viện Hữu nghị) (7) (Bảng 8), thì tỷ lệ phân bố các yếu tố nguy cơ trong nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả về cơ bản là giống nhau (1).

* Số bệnh nhân có một yếu tố nguy cơ (48,4%) và hai yếu tố nguy cơ (48,4%) là chiếm tỷ lệ cao nhất. Trong nghiên cứu của Phạm Thị Liên Chi và Phạm Thị Mai thì bệnh nhân có ba yếu tố nguy cơ chiếm tỷ lệ cao nhất (1).

* Yếu tố nguy cơ béo phì: Không có bệnh nhân nào có yếu tố nguy cơ này trong nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu của Phạm Thị Liên Chi và Phạm Thị Mai chỉ có một bệnh nhân có yếu tố nguy cơ này (1).

* Bệnh nhân có yếu tố nguy cơ rối loạn chuyển hóa lipid chiếm tỷ lệ cao (90,3%), cao hơn trong nghiên cứu của Phạm Thị Liên Chi và Phạm Thị Mai (71%) (1), nghiên cứu của Ngô Xuân Sinh (39,2%) (7), điều này cũng giải thích vì sao có sự khác biệt về nồng độ của bilan lipid giữa nhóm bệnh và nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi.

2. Tỷ lệ rối loạn lipid ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim trong giai đoạn ổn định.

Số bệnh nhân có rối loạn lipid máu (ít nhất có rối loạn một chỉ số lipid) là 28/31 chiếm 90,3%. Trong kết quả nghiên cứu của Phạm Thị Liên Chi và Phạm Thị Mai thì số bệnh nhân có rối loạn lipid là 22/31 chiếm 71% (1). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn lipid cao hơn rõ rệt, lý giải cho sự khác biệt này là do bilan lipid mà chúng tôi đưa vào nghiên cứu có mở rộng thêm định lượng hai yếu tố nguy cơ mới được thế giới quan tâm Apoprotein A1 và Apoprotein B.

* Rối loạn thành phần cholesterol:

+ Có 17/28 trường hợp tăng cholesterol chiếm tỷ lệ 60,7% ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim.

+ Giá trị trung bình của nồng độ cholesterol ở nhóm bệnh cao hơn ở nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Kết quả nghiên cứu của Phạm Thị Liên Chi và Phạm Thị Mai cũng cho khác biệt tương tự (1).

+ Nồng độ trung bình của cholesterol máu ở nhóm bệnh là $5,84 \pm 0,98 \text{ mmol/L}$ cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Phạm Thị Liên Chi và Phạm Thị Mai $5,29 \pm 1,06 \text{ mmol/L}$ (1).

+ So với những nghiên cứu lớn ở nước ngoài chúng tôi thấy có một số nét tương đồng. Cholesterol cũng cho thấy cao trong nhóm bệnh tim do mạch vành (trong đó có bệnh nhồi máu cơ tim), kết quả này đã được tổng kết trong nghiên cứu của Adlouni A (14), Graziani - MS (15), FRAMINGHAM và PROCAM (Prospective Cardiovascular Munsted Study) (2).

* Rối loạn thành phần Triglycerid:

+ Có 6/28 trường hợp tăng triglycerid máu chiếm 21,4%.

+ Giá trị trung bình của nồng độ triglycerid ở nhóm bệnh cao hơn ở nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả nghiên cứu của Phạm Thị Liên Chi và Phạm Thị Mai cũng cho khác biệt tương tự (1).

+ Nồng độ trung bình của triglycerid máu ở nhóm bệnh là $2,08 \pm 1,72 \text{ mmol/L}$ cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Phạm Thị Liên Chi và Phạm Thị Mai $1,14 \pm 0,68 \text{ mmol/L}$ (1).

+ So với những nghiên cứu lớn ở nước ngoài chúng tôi thấy có một số nét tương đồng. Triglycerid cũng cho thấy cao trong nhóm bệnh tim do mạch vành (trong đó có bệnh nhồi máu cơ tim), kết quả này đã được tổng kết trong nghiên cứu của FRAMINGHAM và PROCAM (Prospective Cardiovascular Munsted Study) (2).

* Rối loạn thành phần HDL - Cholesterol:

+ Có 4/28 trường hợp giảm HDL - Cholesterol máu chiếm 14,3%.

+ Giá trị trung bình của nồng độ HDL - cholesterol ở nhóm bệnh thấp hơn ở nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả nghiên cứu của Phạm Thị Liên Chi và Phạm Thị Mai cũng cho khác biệt tương tự (1).

+ Nồng độ trung bình của HDL - cholesterol máu ở nhóm bệnh là $1,38 \pm 0,57 \text{ mmol/L}$ cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Phạm Thị Liên Chi và Phạm Thị Mai $1,07 \pm 0,26 \text{ mmol/L}$ (1).

+ Theo khuyến cáo của Hiệp hội xơ vữa châu Âu cần phải điều trị khi HDL - C $< 35 \text{ mg/dl}$ ($0,9 \text{ mmol/L}$) (3).

+ So với những nghiên cứu lớn ở nước ngoài chúng tôi thấy có một số nét tương đồng. HDL - Cholesterol cũng cho thấy thấp trong nhóm bệnh tim do mạch vành (trong đó có bệnh nhân nhồi máu cơ tim), kết quả này đã được tổng kết trong nghiên cứu của Adlouni-A (14), Graziani - MS (15), FRAMINGHAM và PROCAM (Prospective Cardiovascular Munsted Study) (2).

* Rối loạn thành phần LDL - cholesterol:

+ Có 18/28 trường hợp tăng LDL - cholesterol máu chiếm 64,3%.

+ Giá trị trung bình của nồng độ LDL - cholesterol ở nhóm bệnh cao hơn ở nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả nghiên cứu của Phạm Thị Liên Chi và Phạm Thị Mai cũng cho khác biệt tương tự (1).

+ Nồng độ trung bình của LDL - cholesterol máu ở nhóm bệnh là $3,31 \pm 0,97 \text{ mmol/L}$, thấp hơn so với kết

quả nghiên cứu của Phạm Thị Liên Chi và Phạm Thị Mai $3,57 \pm 0,92 \text{ mmol/L}$ (1)

+ So với những nghiên cứu lớn ở nước ngoài chúng tôi thấy có một số nét tương đồng. LDL - Cholesterol cũng cho thấy cao trong nhóm bệnh tim do mạch vành (trong đó có bệnh nhồi máu cơ tim), kết quả này đã được tổng kết trong nghiên cứu của Adlouni - A (14), Graziani - MS (15), FRAMINGHAM và PROCAM (Prospective Cardiovascular Munsted Study) (2).

* Rối loạn thành phần Apoprotein A1:

+ Có 5/28 trường hợp có Apoprotein A1 máu < $106,9 \text{ mg/dl}$ chiếm 17,9%. Theo CDC reference standart (4) chỉ số bình thường của Apo A1: $110 - 160 \text{ mg/dl}$ thì chúng tôi có 7/28 trường hợp có Apo A1 thấp. Nếu theo phân loại quốc tế Apoprotein A1 < 120 mg/dl là mức báo động của yếu tố nguy cơ Apoprotein A1 (3) thì trong nghiên cứu của chúng tôi có 16/28 trường hợp chiếm 57,1%.

+ Giá trị trung bình của nồng độ Apoprotein A1 ở nhóm bệnh thấp hơn ở nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

+ So với kết quả nghiên cứu của Adlouni - A (14) và Graziani - MS (15) cũng cho thấy Apolipoprotein A1 thấp hơn trong nhóm bệnh.

* Rối loạn thành phần Apoprotein B:

+ Có 26/28 trường hợp có Apoprotein B máu > $90,3 \text{ mg/dl}$ chiếm 92,9%. Theo CDC reference standart (4) chỉ số bình thường của Apo B: $50-90 \text{ mg/dl}$ thì chúng tôi cũng có 26/28 trường hợp có Apo B cao. Nếu theo phân loại quốc tế Apoprotein B > 130 mg/dl là mức báo động của yếu tố nguy cơ Apoprotein B (3) thì trong nghiên cứu của chúng tôi có 8/28 trường hợp chiếm 28,6%.

+ Giá trị trung bình của nồng độ Apoprotein B ở nhóm bệnh cao hơn ở nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

+ So với kết quả nghiên cứu của Adlouni-A (14) và Graziani - MS (15) cũng cho thấy Apolipoprotein B cao hơn trong nhóm bệnh.

3. Tỷ lệ rối loạn lipid máu theo phân loại của Fredrickson và phân loại quốc tế

* Theo phân loại của Fredrickson (3):

+ Typ I là chiếm tỷ lệ cao nhất, có 15/21 trường hợp chiếm 71,5%. Đây cũng là typ chiếm tỷ lệ cao nhất trong kết quả nghiên cứu của Phạm Thị Liên Chi và Phạm Thị Mai (1).

+ Tiếp theo là typ III (14,3%), rồi đến typ IIb (9,5%) và typ V (4,7%), còn typ I và typ IV không có bệnh nhân nào.

* Theo phân loại quốc tế (3):

+ Nhóm A chiếm tỷ lệ cao nhất, có 11/20 trường hợp chiếm 55%.

+ Tiếp theo là nhóm D (25%), rồi đến nhóm B (15%) và nhóm C (5%), còn nhóm E không có bệnh nhân nào.

V. KẾT LUẬN

Qua định lượng một số thông số lipid và khảo sát các yếu tố nguy cơ theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới (10) trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim ổn định tại tỉnh Thừa Thiên Huế. Chúng tôi đi đến một số kết luận sau:

1. Kết quả cho thấy các yếu tố nguy cơ: rối loạn chuyển hóa lipid (90,3%), nam giới (80,6%), tăng huyết áp (64,5%), hút thuốc lá (54,8%) là chiếm tỷ lệ cao, trong khi đó các yếu tố nguy cơ béo phì (0%), đái đường (9,6%), tiền sử gia đình (6,5%) là chiếm tỷ lệ thấp.

2. Rối loạn lipid máu ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim chiếm tỷ lệ 90,6% và có sự khác biệt rõ rệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, đứng hàng đầu là Apoprotein B (92,9%), LDL - Cholesterol (64,3%), Cholesterol (60,7%).

3. Rối loạn lipid máu ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim ổn định:

+ Theo phân loại của Fredrickson chủ yếu là typ I là chiếm tỷ lệ 71,5%

+ Theo phân loại quốc tế chủ yếu là nhóm A chiếm tỷ lệ 55%

Vì vậy để phòng bệnh xơ vữa động mạch nói chung và nhồi máu cơ tim nói riêng thì một trong những biện pháp là ngăn ngừa sự xuất hiện của sự rối loạn lipid. Đặc biệt ngay cả giai đoạn nhồi máu cơ tim đã ổn định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Phạm Thị Liên Chi và Phạm Thị Mai. Vài nhận xét về biến đổi Lipoprotein huyết thanh ở bệnh nhân thiếu máu cơ tim. Tạp chí Y học thực hành số 2/1993.
2. Laboratoires Fournier, Vietnam. Hội thảo chuyên đề rối loạn lipid máu. Huế 3-1999.
3. Trần Triệu Sơn. Rối loạn lipid máu. TP HCM 5/1997.
4. Bạch Vang Hải. Hội chứng tăng lipid máu, hóa sinh lâm sàng bệnh xơ vữa động mạch và chẩn đoán nhồi máu cơ tim. Hà Nội 1993.
5. Nguyễn Trung Chính; Trần Đình Tuấn. Tổng Cholesterol máu bệnh thời đại, 1998.
6. Nguyễn Huy Dung. Đau thắt ngực và thiếu máu cơ tim. Sách khoa thư bệnh học tập 2 1994.
7. Hội tim mạch quốc gia Việt Nam. Kỳ yếu toàn văn các đề tài khoa học. Tạp chí tim mạch học số 18, 1998.
8. Huỳnh Văn Minh; Nguyễn Cửu Lộc. Nhận xét lâm sàng các bệnh tim mạch tại khoa Nội bệnh viện Trung ương Huế. Thông tin nghiên cứu y học, 1993; 3: 98-104.
9. Ngô Xuân Sinh; Đặng Lịch; Hải Thế Kỳ và cộng sự. Đặc điểm lâm sàng và kinh nghiệm xử trí nhồi máu cơ tim cấp tại Bệnh viện hữu nghị Việt - Xô (Hà Nội 1961 - 1999). Nội khoa 1992.
10. Antman EM, Braunwald E. Risk factors for atherosclerosis. Harrison's principles of internal medicine 14th edition. Table 242-1.
11. Boehringer Mannheim Laboratoires. Lipoprotein 1997.
12. G.Assmann. Lipid metabolism disorders and coronary heart disease 1989.
13. Pasternak RC, Braunwald E, Sobel BE. Acute myocardial infarction. Heart disease. W.B. Saunders company 3 rd edition; 1222-23.
14. Adlouni A, el-Messal M, Ghulim N, Saïle R. Apolipoprotein and lipoprotein particles in Moroccan patients with previous myocardial infarction. Int J Clin Lab Res. 1997; 27 (4): 247-52.
15. Graziani - MS; Zanillo L. Plasma apolipoproteins A-I and B in survivors of myocardial infarction and in control group. Clin Chem 1996; 44(1): 134-40.

CÁC THÔNG SỐ SIÊU ÂM - DOPPLER TIM CỦA DÒNG CHẢY QUA VAN HAI LÁ VÀ VAN BA LÁ Ở NGƯỜI LỚN BÌNH THƯỜNG

PGS. TS. Nguyễn Lân Việt, Bs. Đỗ Doãn Lợi, ThS. Phạm Thái Sơn,
ThS. Đặng Việt Sinh, GS. TS. Phạm Gia Khải - VIỆN TIM MẠCH VIỆT NAM

1 - ĐẶT VẤN ĐỀ

Siêu âm - Doppler tim qua lồng ngực được áp dụng ở Việt Nam từ năm 1992 tại Bệnh viện Bạch Mai. Gần đây chúng ta càng thấy đây là một phương pháp thăm dò hình thái và huyết động không chảy máu rất hữu ích, hầu như không có biến chứng và có thể thực hiện lặp lại nhiều lần thuận lợi trong việc chẩn đoán cũng như theo dõi tiến triển của nhiều bệnh tim mạch.

Tuy nhiên, việc phân tích và đánh giá các biểu hiện về Siêu âm - Doppler tim trong các trường hợp bệnh lý đều phải dựa vào những thông số cơ bản thu được từ siêu âm - Doppler tim của người bình thường. Trong những năm qua, các thông số siêu âm - Doppler cơ bản mà chúng ta áp dụng đều là các thông số của người Âu Mỹ. Nhiều nước trên thế giới đã có những nghiên cứu rộng lớn để biết rõ về các thông số siêu âm - Doppler tim của người bình thường ở nước họ [4-8,12]. Ở Việt Nam cho tới nay chúng tôi chưa thấy có một nghiên cứu toàn diện và chi tiết nào về vấn đề này.

Vì vậy, chúng tôi đã bước đầu nghiên cứu một cách khá toàn diện về các thông số siêu âm - Doppler tim qua lồng ngực của dòng chảy qua van hai lá và van ba lá ở người lớn bình thường.

2 - ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 - Đối tượng nghiên cứu:

Chúng tôi nghiên cứu 200 người lớn khỏe mạnh bình thường, 100 nam và 100 nữ, tuổi từ 16 - 82 (tuổi trung bình: $44,35 \pm 15,41$). Các đối tượng khảo sát của chúng tôi là các bác sỹ, sinh viên, học sinh đang học tập và làm việc tại bệnh viện Bạch Mai, là người nhà đi chăm sóc bệnh nhân, không có sự phân biệt về tuổi, giới, nghề nghiệp, nơi cư trú và tình nguyện tham gia vào nghiên cứu.

Tất cả các đối tượng được chọn lựa đều có: (1) không có tiền sử bị bệnh tim mạch hay các bệnh lý có ảnh hưởng đến hệ tim mạch, (2) khám lâm sàng bình thường, (3) điện tâm đồ 12 chuyển đạo lúc nghỉ bình thường, (4) siêu âm tim thường quy (kiểu TM và 2D) bình thường, (5) không dùng bất kỳ trị liệu về thuốc nào trong vòng một tháng trước khi làm siêu âm tim.

Các đối tượng được chia thành 5 nhóm theo lứa tuổi và có sự phân bố đồng đều về giới trong các nhóm. Thời gian nghiên cứu từ 7/1996 đến 8/1996.

2.2 - Phương pháp nghiên cứu:

Hai trăm đối tượng được khảo sát đều không có bệnh tim mạch cũng như không có bệnh lý

nội, ngoại khoa nào qua thăm khám lâm sàng và kết quả xét nghiệm điện tâm đồ và siêu âm tim.

Dụng cụ và phương tiện: Chúng tôi sử dụng máy siêu âm Doppler SONOS 100 CF của hãng Hewlett - Packard với đầu dò 2.5 và 5 Mhz. Tất cả các hình ảnh siêu âm được ghi ở vận tốc 100mm/s, có mức điện tâm đồ đồng thời và ghi ở cuối thí thử ra bình thường để hạn chế ảnh hưởng của hô hấp lên hình thái phổ Doppler. Các thông số của mỗi đối tượng được phân tích trên ba chu chuyển tim liên tiếp và kết quả cuối cùng là trung bình của ba phép tính này. Các hình ảnh và số liệu thu được đều lưu lại trên băng ghi hình.

Cách thức tiến hành: Chúng tôi nghiên cứu dòng chảy qua van hai lá ở mặt cắt bốn buồng với đầu dò nhìn từ mỏm tim, của số Doppler đặt ở bờ tự do của các lá van, nơi ghi được vận tốc lớn nhất của dòng chảy. Dòng chảy qua van ba lá cũng được thăm dò ở mặt cắt bốn buồng với đầu dò nhìn từ mỏm tim và của số Doppler được đặt ở bờ tự do của các lá van. Đôi khi khó thăm dò dòng chảy qua van ba lá ở mặt cắt này, chúng tôi sử dụng mặt cắt trục ngang cạnh ức trái đi qua các lá van động mạch chủ với đầu dò đặt ở khoảng liên sườn III hoặc IV.

Trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành thăm dò các thông số sau:

* *Dòng chảy qua các van nhĩ - thất:*

1. Vận tốc đỉnh dòng đổ đầy thất trái tâm trương - sóng E (V_E).
2. Vận tốc đỉnh dòng đổ đầy thất trái cuối tâm trương do nhĩ bóp tổng máu: sóng A (V_A).
3. Tỷ lệ V_E/V_A .
4. Vận tốc trung bình của dòng chảy (V_{mean}).
5. Chênh áp tối đa qua van (G_{max}).
6. Chênh áp trung bình qua van (G_{mean}).
7. Dốc tăng tốc dòng đổ đầy thất trái tâm trương (AS).
8. Dốc giảm tốc dòng đổ đầy thất trái tâm trương (DS).
9. Thời gian tăng tốc dòng đổ đầy thất trái tâm trương (AT).
10. Thời gian giảm tốc dòng đổ đầy thất trái tâm trương (DT).
11. Thời gian sóng E (DE).
12. Thời gian sóng A (DA).
13. Thời gian toàn tâm trương: (DFT).
14. Thời gian bán giảm áp lực: (PHT).
15. Thời gian giãn đồng thể tích (IVRT).
16. Tích phân vận tốc theo thời gian dòng chảy toàn tâm trương (VTI).
17. Tích phân vận tốc theo thời gian dòng đổ đầy thất trái tâm trương (VTI_d).

18. Tích phân vận tốc theo thời gian dòng đổ đầy cuối tâm trương do nhĩ bóp tổng máu (VTI_A).
19. Tỷ lệ VTI_E/VTI_A .
20. Phân số đổ đầy đầu tâm trương : ($EFF = VTI_E/VTI_A$).
21. Phân số đổ đầy của nhĩ bóp tổng máu : ($AFF = VTI_A/VTI_A$).
22. Diện tích lỗ van hai lá dựa theo thời gian bán giảm áp lực.
23. Hồ van ba lá.
24. Chênh áp tâm thu tối đa qua van của dòng hở van ba lá.

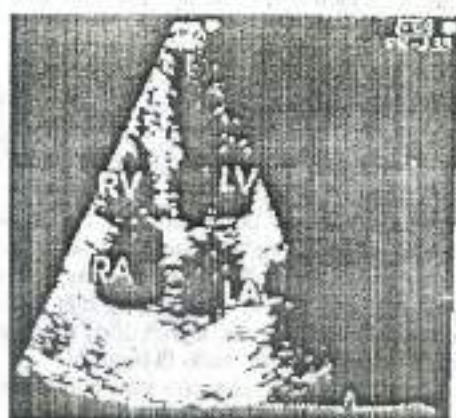
2.3 - Xử lý thống kê các số liệu:

Tất cả số liệu thu được chúng tôi xử lý trên máy vi tính theo chương trình EPI-INFO 6.0 của tổ chức Y tế Thế giới (WHO-1994). Trong nghiên cứu này chúng tôi áp dụng để tính trung bình thực

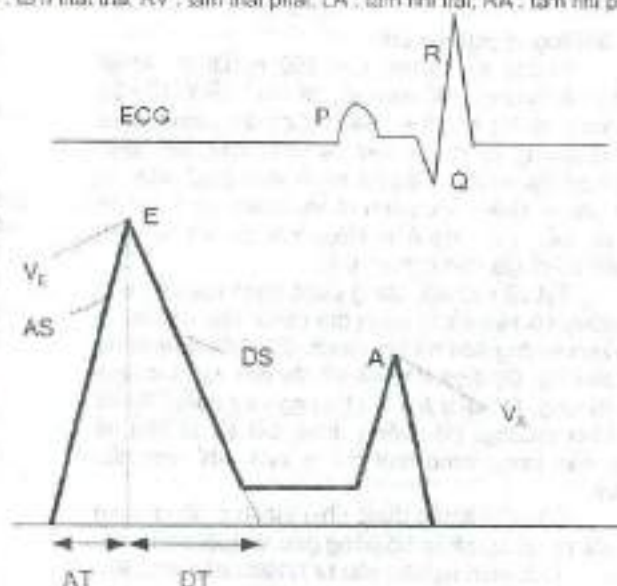
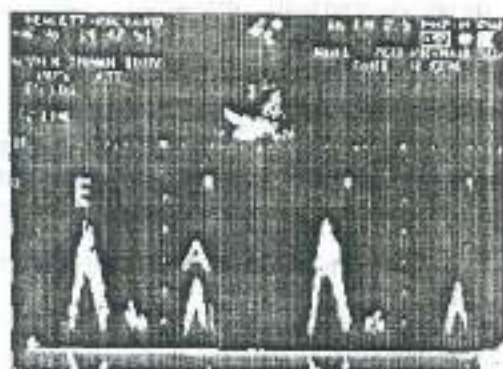
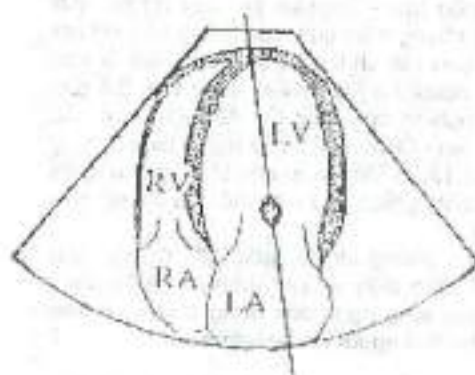
nghiệm, phương sai, độ lệch chuẩn. Để so sánh hai trung bình quan sát với mẫu lớn ($n \geq 30$) chúng tôi dùng test "t". Sai khác có ý nghĩa thống kê khi $p < 0.05$. Để khảo sát sự tương quan giữa hai biến có phân phối chuẩn dựa trên n cặp giá trị quan sát chúng tôi tính hệ số tương quan r với khoảng tin cậy 95% và đánh giá sự tương quan như sau :

- $|r| \geq 0.7$: tương quan rất chặt chẽ
- $0.5 \leq |r| < 0.7$: tương quan khá chặt
- $0.3 \leq |r| < 0.5$: tương quan vừa
- $|r| < 0.3$: rất ít tương quan
- $r > 0$: tương quan thuận
- $r < 0$: tương quan nghịch

Các phương trình và đồ thị được tính và vẽ tự động trên máy vi tính.



Hình 1. Mặt cắt bốn buồng tim với dấu đỏ nhìn từ mỏm. LV : sĩm thất trái RV : sĩm thất phải LA : tâm nhĩ trái RA : tâm nhĩ phải



Hình 2. Phổ Doppler dòng chảy qua các van nhĩ - thất, ghi đồng thời với điện tâm đồ (ECG) ở mặt cắt 4 buồng đầu dò nhìn từ mỏm tim. V_E : vận tốc đỉnh sóng E; V_A : vận tốc đỉnh sóng A. AS : đốc tăng tốc sóng E; DS : đốc giảm tốc sóng E; AT : thời gian tăng tốc sóng E; DT : thời gian giảm tốc sóng E.

3 - KẾT QUẢ

3.1 - Đặc điểm chung các đối tượng nghiên cứu:

Trong thời gian 7/1996 đến 8/1998 chúng tôi tiến hành nghiên cứu các thông số siêu

âm - Doppler tim của dòng chảy qua van hai lá và van ba lá ở 200 người lớn bình thường, tuổi từ 16 - 82, chia thành 5 nhóm tuổi (mỗi nhóm 40 người) với tỷ lệ nam nữ bằng nhau. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu như sau:

Bảng 1. Đặc điểm chung các đối tượng nghiên cứu (n = 200)

ĐẶC ĐIỂM		$\bar{X} \pm SD$
Tuổi	(năm)	44,35 $\pm$ 15,41
Giới (Nam / Nữ)		100 (50%) / 100 (50%)
Chiều cao	(cm)	169,32 $\pm$ 7,57
Cân nặng	(kg)	50,43 $\pm$ 7,90
Diện tích da (Dubois)	(m ²)	1,50 $\pm$ 0,14
Huyết áp tâm thu	(mmHg)	116,83 $\pm$ 9,67
Huyết áp tâm trương	(mmHg)	72,20 $\pm$ 7,58
Tần số tim	(chu kỳ / phút)	73,4 $\pm$ 10,18

3.2 - Các thông số siêu âm Doppler tim của dòng chảy qua van hai lá và van ba lá ở người lớn bình thường:

độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm 1SD$) chung cho cả hai giới, riêng biệt từng giới và theo các nhóm tuổi (xem các Bảng 2 - 5).

Kết quả các thông số nghiên cứu được trình bày dưới dạng trung bình thực nghiệm ± 1

Bảng 2. Các thông số Siêu âm - Doppler của dòng chảy qua van hai lá (n = 200):

STT	THÔNG SỐ NGHIÊN CỨU	CHUNG CHO CẢ 2 GIỚI		NAM		NỮ	
		n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$
1	Vận tốc đỉnh sóng E : V_E (cm/s)	199	77,74 $\pm$ 18,95	99	74,74 $\pm$ 18,34	100	80,70 $\pm$ 17,11
2	Vận tốc đỉnh sóng A : V_A (cm/s)	199	62,02 $\pm$ 14,68	99	59,90 $\pm$ 14,38	100	64,11 $\pm$ 14,74
3	V_E / V_A	199	1,328 $\pm$ 0,45	99	1,33 $\pm$ 0,48	100	1,32 $\pm$ 0,42
4	Vận tốc trung bình : V_{mean} (cm/s)	199	37,92 $\pm$ 9,57	99	35,75 $\pm$ 9,23	100	40,06 $\pm$ 9,5
5	Chênh áp tối đa qua van : G_{max} (mmHg)	199	2,63 $\pm$ 0,87	99	2,52 $\pm$ 0,88	100	2,74 $\pm$ 0,84
6	Chênh áp trung bình qua van: G_{mean} (mmHg)	199	0,82 $\pm$ 0,34	99	0,72 $\pm$ 0,24	100	0,91 $\pm$ 0,40
7	Đốc tăng tốc sóng E : AS (cm/s ²)	199	1010,9 $\pm$ 316	99	999,4 $\pm$ 316	100	1052 $\pm$ 310
8	Đốc giảm tốc sóng E : DS (cm/s ²)	199	435,67 $\pm$ 140,9	99	411,67 $\pm$ 141	100	459,67 $\pm$ 137
9	Thời gian tăng tốc sóng E : AT (ms)	199	81,5 $\pm$ 16,73	99	84,79 $\pm$ 17,51	100	78,24 $\pm$ 15,33
10	Thời gian giảm tốc sóng E : DT (ms)	199	187,33 $\pm$ 42,8	99	194,56 $\pm$ 43,65	100	180,2 $\pm$ 40,88

Bảng 3. Các thông số Siêu âm - Doppler của dòng chảy qua van hai lá (n = 200), (tiếp theo) :

STT	THÔNG SỐ NGHIÊN CỨU	CHUNG CHO CẢ 2 GIỚI		NAM		NỮ	
		n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$
11	Thời gian sóng E (ms)	199	343.26 ± 104	99	375.56 ± 105	100	310.2 ± 90.99
12	Thời gian sóng A (ms)	199	124.25 ± 23.5	99	122.32 ± 24.36	100	126.1 ± 22.66
13	Thời gian toàn tâm trương : (ms)	199	465.97 ± 107	99	463.98 ± 113.8	100	438.44 ± 93.1
14	Thời gian bán giảm áp lực : PHT (ms)	198	55.82 ± 13.03	99	57.92 ± 13.54	99	53.72 ± 12.21
15	Thời gian giãn đồng thể tích : IVRT (ms)	197	79.41 ± 15.78	97	82.69 ± 16.64	100	76.22 ± 14.27
16	Tích phân vận tốc theo thời gian toàn tâm trương : VTI (cm)	199	17.21 ± 3.3	99	17.24 ± 3.2	100	17.19 ± 3.29
17	Tích phân vận tốc theo thời gian sóng E : VTI _E (cm)	199	12.2 ± 3.1	99	12.20 ± 3.0	100	11.85 ± 3.0
18	Tích phân vận tốc theo thời gian sóng A : VTI _A (cm)	199	5.29 ± 1.58	99	5.04 ± 1.48	100	5.53 ± 1.64
19	VTI _E / VTI _A	199	2.51 ± 1.18	99	2.69 ± 1.22	100	2.34 ± 1.13
20	VTI _E / VTI	199	0.69 ± 0.1	99	0.704 ± 0.1	100	0.67 ± 0.09
21	VTI _A / VTI	199	0.31 ± 0.1	99	0.296 ± 0.1	100	0.33 ± 0.09
22	Diện tích van hai lá tính theo PHT (cm ²)	199	4.15 ± 0.93	99	4.03 ± 0.78	100	4.27 ± 0.86

Bảng 4. Các thông số Siêu âm - Doppler của dòng chảy qua van ba lá (n = 200) :

STT	THÔNG SỐ NGHIÊN CỨU	CHUNG CHO CẢ 2 GIỚI		NAM		NỮ	
		n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$
1	Vận tốc đỉnh sóng E : V _E (cm/s)	199	56.22 ± 14.66	99	56.08 ± 14.51	100	56.37 ± 14.89
2	Vận tốc đỉnh sóng A : V _A (cm/s)	199	42.35 ± 11.32	99	40.04 ± 10.64	100	44.66 ± 11.55
3	V _E / V _A	199	1.41 ± 0.48	99	1.48 ± 0.49	100	1.33 ± 0.45
4	Vận tốc trung bình : V _{mean} (cm/s)	198	27.92 ± 7.26	99	26.28 ± 6.61	99	29.57 ± 7.55

Bảng 5. Các thông số Siêu âm - Doppler của dòng chảy qua van ba lá (n = 200). (tiếp theo) :

STT	THÔNG SỐ NGHIÊN CỨU	CHUNG CHO CẢ 2 GIỚI		NAM		NỮ	
		n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$
5	Chênh áp tối đa qua van : G_{max} (mmHg)	198	139 ± 0,68	100	135 ± 0,69	98	142 ± 0,67
6	Chênh áp trung bình qua van : G_{mean} (mmHg)	198	84,3 ± 0,21	100	83,9 ± 0,19	98	84,7 ± 0,23
7	Dốc tăng tốc sóng E : AS (cm/s ²)	199	640,8 ± 268,9	99	644,3 ± 264,3	100	637,3 ± 274
8	Dốc giảm tốc sóng E : DS (cm/s ²)	199	294,42 ± 124	99	287,9 ± 110,8	100	301,0 ± 137
9	Thời gian tăng tốc sóng E : AT (ms)	199	96,28 ± 20,19	99	93,93 ± 28,36	100	96,63 ± 29,96
10	Thời gian giảm tốc sóng E : DT (ms)	199	206,07 ± 51,9	99	207,36 ± 53,55	100	204,76 ± 50,4
11	Thời gian sóng E (ms)	199	346,98 ± 104	100	327,8 ± 106,6	99	317,3 ± 91,0
12	Thời gian sóng A (ms)	198	146,1 ± 49,87	100	143,51 ± 59,0	98	148,8 ± 38,43
13	Thời gian toàn tâm trương : (ms)	199	490,34 ± 106	100	516 ± 104,9	99	465,9 ± 101,1
14	Tích phân vận tốc theo thời gian toàn tâm trương : VTI (cm)	199	13,42 ± 3,1	100	13,41 ± 3,25	99	13,44 ± 2,93
15	Tích phân vận tốc theo thời gian sóng E : VTI _E (cm)	199	9,45 ± 2,76	100	9,77 ± 2,84	99	9,11 ± 2,65
16	Tích phân vận tốc theo thời gian sóng A : VTI _A (cm)	199	3,99 ± 1,55	100	3,64 ± 1,49	99	4,35 ± 1,53
17	VTI _E / VTI _A	199	2,93 ± 2,25	100	3,38 ± 2,71	99	2,45 ± 1,51
18	VTI _E / VTI	199	0,70 ± 0,10	100	0,72 ± 0,10	99	0,67 ± 0,11
19	VTI _A / VTI	199	0,30 ± 0,1	100	0,28 ± 0,1	99	0,33 ± 0,11
20	Hở van ba lá (%)	114	57%	52	26%	62	31%
21	Chênh áp tâm thu tối đa qua van của dòng hở van ba lá (mmHg)	73	19,01 ± 4,4	32	19,23 ± 3,88	41	18,83 ± 4,7

3.3 - Kết quả các thông số siêu âm - Doppler tim của dòng chảy qua các van nhĩ - thất ở người lớn bình thường theo lứa tuổi:

Tất cả các thông số thu thập được đều được phân tích tìm mối tương quan với tuổi, giới

và diện tích da bề mặt cơ thể. Vì vậy để tìm hiểu các mối tương quan này chúng tôi chia 200 đối tượng có tuổi từ 16 - 82 thành năm nhóm theo đơn vị 10 tuổi và dưới đây là kết quả các thông số siêu âm - Doppler tim của dòng chảy qua các van nhĩ - thất theo lứa tuổi (xem Bảng 6 - 7) :

Bảng 6. Các thông số Siêu âm - Doppler của dòng chảy qua van hai lá theo các nhóm tuổi (n = 200) :

STT	THÔNG SỐ NGHIÊN CỨU	LỨA TUỔI				
		16 - 29 (n = 40)	30 - 39 (n = 40)	40 - 49 (n = 40)	50 - 59 (n = 40)	≥ 60 (n = 40)
1	Vận tốc đỉnh sóng E : V_E (cm/s)	92.02 ± 14.9	78.41 ± 14.4	76.72 ± 16.9	75.06 ± 13.5	66.42 ± 14.8
2	Vận tốc đỉnh sóng A : V_A (cm/s)	50.44 ± 9.26	54.03 ± 10.7	62.46 ± 12.6	67.79 ± 12.3	75.66 ± 12.6
3	V_E / V_A	1.87 ± 0.40	1.49 ± 0.34	1.25 ± 0.29	1.13 ± 0.24	0.89 ± 0.21
4	Vận tốc trung bình : V_{mean} (cm/s)	40.82 ± 12.3	35.1 ± 7.3	36.15 ± 9.7	38.80 ± 9.0	36.61 ± 8.2
5	Chênh áp tối đa qua van : G_{max} (mmHg)	3.24 ± 0.78	2.53 ± 0.89	2.57 ± 0.96	2.41 ± 0.68	2.42 ± 0.75
6	Chênh áp trung bình qua van : G_{mean} (mmHg)	0.90 ± 0.34	0.72 ± 0.25	0.83 ± 0.42	0.84 ± 0.39	0.80 ± 0.27
7	Đốc tăng tốc sóng E : AS (cm/s ²)	1169 ± 318	962.4 ± 254	995.9 ± 344	945.6 ± 259	979.8 ± 355
8	Đốc giảm tốc sóng E : DS (cm/s ²)	578.0 ± 145.0	451.5 ± 110	419.5 ± 99.0	365.2 ± 90.3	341.7 ± 129
9	Thời gian tăng tốc sóng E : AT (ms)	82.93 ± 17.5	85.0 ± 14.3	80.1 ± 13.4	84.7 ± 17.72	74.8 ± 18.8
10	Thời gian giảm tốc sóng E : DT (ms)	164.2 ± 29.3	180.3 ± 38.7	185.9 ± 31.8	197.2 ± 33.6	208.0 ± 60.4
11	Thời gian sóng E (ms)	360.6 ± 120	352.7 ± 105	336.8 ± 92.5	344.6 ± 99.2	316.4 ± 99.0
12	Thời gian sóng A (ms)	114.0 ± 18.5	125.1 ± 20.3	126.6 ± 23.2	126.2 ± 28.4	129.5 ± 24.1
13	Thời gian toàn tâm trương : DFT (ms)	474.6 ± 119.3	468.8 ± 118	452.3 ± 80.5	470.7 ± 106	445.9 ± 104
14	Thời gian bán giảm áp lực : PHT (ms)	50.09 ± 10.88	53.1 ± 11.6	55.0 ± 8.2	57.93 ± 10.0	63.11 ± 18.6
15	Thời gian giãn đồng thể tích : IVRT (ms)	66.88 ± 13.29	74.87 ± 12.9	80.05 ± 12.5	85.13 ± 12.2	90.28 ± 16.7
16	Tích phân vận tốc theo thời gian toàn tâm trương : VT (cm)	18.06 ± 3.2	16.46 ± 3.15	17.11 ± 3.45	17.67 ± 3.19	16.79 ± 3.19
17	Tích phân vận tốc theo thời gian sóng E : VTI_E (cm)	13.92 ± 3.1	11.89 ± 2.9	11.86 ± 3.0	11.64 ± 2.8	10.29 ± 2.41
18	Tích phân vận tốc theo thời gian sóng A : VTI_A (cm)	4.14 ± 1.2	4.66 ± 1.1	5.23 ± 1.55	5.94 ± 1.46	6.50 ± 1.42
19	VTI_E / VTI_A	3.67 ± 1.51	2.68 ± 0.9	2.48 ± 1.01	2.07 ± 0.61	1.64 ± 0.46
20	VTI_E / VT	0.77 ± 0.06	0.71 ± 0.07	0.69 ± 0.09	0.66 ± 0.07	0.61 ± 0.07
21	VTI_A / VT	0.23 ± 0.06	0.29 ± 0.07	0.31 ± 0.09	0.34 ± 0.07	0.39 ± 0.07
22	Diện tích van hai lá tính theo PHT (cm ²)	4.63 ± 0.93	4.33 ± 0.85	4.08 ± 0.61	3.89 ± 0.67	3.81 ± 0.78

Bảng 7. Các thông số Siêu Âm - Doppler của dòng chảy qua van ba lá theo các nhóm tuổi (n = 200):

STT	THÔNG SỐ NGHIÊN CỨU	LỨA TUỔI				
		16 - 29 (n = 40)	30 - 39 (n = 40)	40 - 49 (n = 40)	50 - 59 (n = 40)	≥ 60 (n = 40)
1	Vận tốc đỉnh sóng E : V_E (cm/s)	67.65±13.1	61.90 ± 15.3	57.68±11.4	49.00±7.5	44.00±11.6
2	Vận tốc đỉnh sóng A : V_A (cm/s)	36.95±8.1	41.53± 12.5	45.67±12.1	43.28±10.5	44.58±11.4
3	V_E / V_A	1.89±0.45	1.55±0.38	1.32±0.37	1.20±0.35	1.03±0.30
4	Vận tốc trung bình : V_{mean} (cm/s)	30.56±6.56	29.31±8.79	29.60±7.35	26.07±5.13	24.08±6.12
5	Chênh áp tối đa qua van : G_{max} (mmHg)	1.94±0.75	1.52±0.74	1.42±0.57	1.07±0.35	0.98±0.44
6	Chênh áp trung bình qua van : G_{mean} (mmHg)	0.53±0.10	0.46±0.25	0.48±0.23	0.35±0.14	0.33±0.19
7	Đốc tăng tốc sóng E : AS (cm/s ²)	676.9±213	694.0±296	640.2±234	583.0±199	607.9±366
8	Đốc giảm tốc sóng E : DS (cm/s ²)	384.0±155.9	313.0±113	309.7±112	234.2±75.0	229.6±62.3
9	Thời gian tăng tốc sóng E : AT (ms)	104.5±19.1	98.8±30.0	98.2±27.1	91.3±28.1	88.2±37.5
10	Thời gian giảm tốc sóng E : DT (ms)	196.4±44.8	206.6±49.2	194.6±48.3	221.3±66.3	211.7±57.6
11	Thời gian sóng E (ms)	350.9±116	362.4±108	309.2±88.3	318.9±102	334.6±101
12	Thời gian sóng A (ms)	148.0±86.8	153.4±51.7	130.7±27.4	153.2±30.5	136.7±25.4
13	Thời gian toàn tâm trương : (ms)	488.4±106	505.8±115	478.9±91.9	502.1±109	471.3±108
14	Tích phân vận tốc theo thời gian toàn tâm trương : VTI (cm)	14.90±2.7	14.29±3.6	13.73±2.4	12.88±2.6	11.38±2.9
15	Tích phân vận tốc theo thời gian sóng E : VTI_E (cm)	11.44±2.4	10.35±2.9	9.48±2.2	8.55±2.2	7.45±2.3
16	Tích phân vận tốc theo thời gian sóng A : VTI_A (cm)	3.44±1.6	3.94±1.6	4.25±2.7	4.35±1.5	3.94±1.2
17	VTI_E / VTI_A	4.53±3.6	3.13±2.11	2.70±1.63	2.27±1.18	2.03±0.81
18	VTI_E / VTI	0.77±0.10	0.72±0.09	0.69±0.11	0.66±0.10	0.65±0.09
19	VTI_A / VTI	0.23±0.10	0.28±0.09	0.31±0.11	0.34±0.10	0.35±0.10
20	Hở van ba lá (%)	52.5%(21)	55%(22)	52.5%(21)	62.5%(25)	62.5%(25)
21	Chênh áp tâm thu tối đa qua van của động hở van ba lá (mmHg)	17.56±2.94	17.30±3.76	18.85±5.09	20.36±4.91	20.88±3.95

3.4 - Mối tương quan giữa các thông số siêu âm - Doppler dòng chảy qua các van nhĩ - thất với tuổi, giới và diện tích da ở người lớn bình thường:

Một trong những mục tiêu chính của nghiên cứu này là tìm hiểu sự biến đổi các thông số siêu âm - Doppler của dòng chảy qua các van nhĩ - thất theo tuổi, giới và diện tích da ở người lớn bình thường.

3.4.1 - Mối tương quan của diện tích da và các thông số siêu âm - Doppler tim của dòng chảy qua các van nhĩ - thất:

Qua phân tích các thông số Doppler thu thập được và so sánh tìm mối tương quan của chúng với diện tích da chúng tôi nhận thấy: Không có mối tương quan chặt chẽ giữa diện tích da với bất kỳ thông số siêu âm - Doppler nào của dòng chảy qua các van nhĩ - thất ở người lớn bình thường. Các hệ số tương quan của chúng đều nhỏ hơn 0.3 ($|r| < 0.3, p > 0.05$).

3.4.2 - Mối tương quan của giới và các thông số siêu âm - Doppler tim của dòng chảy qua các van nhĩ - thất:

Qua khảo sát và phân tích chúng tôi nhận thấy các thông số siêu âm - Doppler tim của dòng chảy qua van hai lá và van ba lá không có sự khác biệt giữa hai giới ($p > 0.05$).

3.5.3 - Mối tương quan giữa tuổi và các thông số siêu âm - Doppler tim:

Phân tích các số liệu thu thập được và tìm mối tương quan với tuổi chúng tôi thấy có mối tương quan giữa tuổi và một số thông số siêu âm - Doppler tim của dòng chảy qua các van nhĩ - thất, nhất là các thông số như vận tốc đỉnh sóng E, sóng A và tỷ lệ của chúng, tích phân vận tốc theo thời gian của dòng đổ đầy thất trái tâm trương và dòng do tâm nhĩ thu, dốc giảm tốc, thời gian giảm tốc và thời gian giãn đồng thể tích.

Chúng tôi lần đầu tiên thiết lập được các phương trình về các mối tương quan này, đồng thời vẽ được đồ thị của các phương trình này một cách tự động trên hệ thống máy vi tính chuyên dụng. Chúng tôi chỉ đưa ra phương trình tương quan đối với các mối liên quan có hệ số tương quan $|r| \geq 0.3$, tức là có mức độ tương quan từ vừa đến rất chặt chẽ (xem Bảng 8 - 11).

Bảng 8: Ảnh hưởng của tuổi đối với các thông số siêu âm - Doppler tim của dòng chảy qua van hai lá (n = 200).

STT	THÔNG SỐ	PHƯƠNG TRÌNH TƯƠNG QUAN	r	P
Các vận tốc dòng chảy				
1	Vận tốc đỉnh sóng E : V_E (cm/s)	$V_E = -21.397 \text{ Ln(tuổi)} + 157.37$	-0.491	< 0.05
2	Vận tốc đỉnh sóng A : V_A (cm/s)	$V_A = 40.387 e^{0.0091(\text{tuổi})}$	0.591	< 0.05
3	V_E / V_A	$V_E / V_A = -0.0002(\text{tuổi})^2 + 0.0422(\text{tuổi}) + 2.6756$	-0.740	< 0.05
4	Vận tốc trung bình : V_{mean} (cm/s)		0.161	< 0.05
Các thời gian dòng chảy				
5	Thời gian tăng tốc sóng E : AT (ms)		-0.246	< 0.05
6	Thời gian giảm tốc sóng E : DT (ms)	$DT = 85.97(\text{tuổi})^{0.02026}$	0.371	< 0.05
7	Thời gian sóng E (ms)		-0.120	< 0.05
8	Thời gian sóng A (ms)		0.204	< 0.05
9	Thời gian toàn tâm trương (ms)		-0.07	< 0.05
10	Thời gian bán giảm áp lực : PHT (ms)	$PHT = 43.635 e^{0.0025(\text{tuổi})}$	0.364	< 0.05
11	Thời gian giãn đồng thể tích : IVRT (ms)	$IVRT = 28.506 (\text{tuổi})^{0.2889}$	0.563	< 0.05

Bảng 9. Ảnh hưởng của tuổi đối với các thông số siêu âm - Doppler tim của dòng chảy qua van hai lá (n = 200). (tiếp theo).

STT	THÔNG SỐ	PHƯƠNG TRÌNH TƯƠNG QUAN	r	P
Các đặc của sóng E				
12	Đặc tăng tốc sóng E : AS (cm/s ²)		-0.274	< 0.05
13	Đặc giảm tốc sóng E : DS (cm/s ²)	DS = 0.0723(tuổi) ² - 11.596(tuổi) + 790.19	-0.582	< 0.05
Các chênh áp qua van				
14	Chênh áp tối đa qua van : G _{max} (mmHg)	G _{max} = 0.0006(tuổi) ² - 0.067(tuổi) + 4.3744	-0.338	< 0.05
15	Chênh áp trung bình qua van: G _{mean} (mmHg)		-0.107	< 0.05
Các tích phân vận tốc theo thời gian của dòng chảy				
16	Tích phân vận tốc theo thời gian toàn tâm trường : VTI _t (cm)		-0.102	< 0.05
17	Tích phân vận tốc theo thời gian sóng E : VTI _E (cm)	VTI _E = -2.9144Ln (tuổi) + 22.772	-0.374	< 0.05
18	Tích phân vận tốc theo thời gian sóng A : VTI _A (cm)	VTI _A = 3.2196 e ^{0.0103 (tuổi)}	0.510	< 0.05
19	VTI _E / VTI _A	VTI _E / VTI _A = 0.0006 (tuổi) ² - 0.099(tuổi) + 5.4873	-0.568	< 0.05
20	VTI _E / VTI	VTI _E / VTI = 0.0005 (tuổi) ² - 0.0044(tuổi) + 0.857	-0.589	< 0.05
21	VTI _A / VTI	VTI _A / VTI = 0.0539 (tuổi) ^{0.9591}	0.600	< 0.05
22	Diện tích van tính theo PHT : S _{va} (cm ²)	S _{va} = -0.7819 Ln(tuổi) + 7.059	-0.368	< 0.05

Bảng 10. Ảnh hưởng của tuổi đối với các thông số siêu âm - Doppler tim của dòng chảy qua van ba lá (n = 200).

STT	THÔNG SỐ	PHƯƠNG TRÌNH TƯƠNG QUAN	r	p
Các vận tốc dòng chảy				
1	Vận tốc đỉnh sóng E : V _E (cm/s)	V _E = 84.883e ^{-0.1101(tuổi)}	-0.587	< 0.05
2	Vận tốc đỉnh sóng A : V _A (cm/s)		0.245	< 0.05
3	V _E / V _A	V _E /V _A = 2.4589e ^{-0.0146(tuổi)}	-0.635	< 0.05
4	Vận tốc trung bình : V _{mean} (cm/s)	V _{mean} = 34.395e ^{-0.0045(tuổi)}	-0.326	< 0.05

Bảng 11. Ảnh hưởng của tuổi đối với các thông số siêu âm - Doppler tim của dòng chảy qua van ba lá (n = 200). (tiếp theo).

STT	THÔNG SỐ	PHƯƠNG TRÌNH TƯƠNG QUAN	r	p
Các thời gian dòng chảy				
5	Thời gian tăng tốc sóng E : AT (ms)		-0.214	< 0.05
6	Thời gian giảm tốc sóng E : DT (ms)		0.142	< 0.05
7	Thời gian sóng E (ms)		-0.036	< 0.05
8	Thời gian sóng A (ms)		0.077	< 0.05
9	Thời gian toàn tâm trường (ms)		-0.068	< 0.05
10	Thời gian bán giảm áp lực : PHT (ms)		0.137	< 0.05
Các dốc của sóng E				
11	Dốc tăng tốc sóng E : AS (cm/s ²)		-0.212	< 0.05
12	Dốc giảm tốc sóng E : DS (cm/s ²)	$DS = 1680.2(\text{tuổi})^{-0.4829}$	-0.486	< 0.05
Các chênh áp qua van				
13	Chênh áp tối đa qua van : $G_{\max}$ (mmHg)	$G_{\max} = 2.4747e^{-0.0155(\text{tuổi})}$	-0.520	< 0.05
14	Chênh áp trung bình qua van: G_{mean} (mmHg)	$G_{\text{mean}} = 0.6432e^{-0.0118(\text{tuổi})}$	-0.379	< 0.05
15	Chênh áp tâm thu tối đa qua van của dòng hở van ba lá (mmHg)		0.283	< 0.05
Các tích phân vận tốc theo thời gian của dòng chảy				
16	Tích phân vận tốc theo thời gian toàn tâm trường : VTl (cm)	$VTl = 16.954e^{-0.0009(\text{tuổi})}$	-0.373	< 0.05
17	Tích phân vận tốc theo thời gian sóng E : VTl _E (cm)	$VTl_E = 0.0002(\text{tuổi})^2 - 0.1065(\text{tuổi}) + 13.879$	-0.486	< 0.05
18	Tích phân vận tốc theo thời gian sóng A : VTl _A (cm)		0.191	< 0.05
19	VTl _E / VTl _A	$VTl_E / VTl_A = 21.752(\text{tuổi})^{-0.3558}$	-0.409	< 0.05
20	VTl _E / VTl	$VTl_E / VTl = 0.0005(\text{tuổi})^2 - 0.0047(\text{tuổi}) + 0.856$	-0.403	< 0.05
21	VTl _A / VTl	$VTl_A / VTl = 0.0561(\text{tuổi})^{1.4326}$	0.410	< 0.05

4 - BÀN LUẬN

Dòng chảy qua van hai lá thêm do ở mặt cắt bốn buồng với đầu dò nhìn từ mỏm tim, về mặt hình thái, có phổ vận tốc gồm : dòng đổ đầy nhanh đầu tâm tương (sóng E), phần giữa tâm tương và phần tâm nhĩ bóp tổng máu (sóng A). Khi so sánh với các tác giả khác cho thấy các thông số siêu âm Doppler tim của dòng chảy qua van hai lá thu được trong nghiên cứu của chúng tôi giống với kết quả nghiên cứu của các tác giả

khác trên thế giới như Appleton C. P. [1], Brion R. [12], Oh J. K. [10] và Verdecchia J. [14] (xem Bảng 12). Thời gian giãn đồng thể tích (IVRT), được đo từ tiếng đóng van động mạch chủ đến điểm bắt đầu phổ Doppler dòng chảy qua van hai lá, có giá trị trung bình là 79.41 ± 15.78 ms trong nghiên cứu của chúng tôi cũng giống với kết quả thu được của Appleton [1] và Oh [10] ($p > 0.05$).

Bảng 12. So sánh các thông số siêu âm Doppler tim của dòng chảy qua van hai lá ở người bình thường.

STT	THÔNG SỐ NGHIÊN CỨU	CHUNG TÔI n = 200	BRION R.	APPLETON n = 30	OH J. K.	VERDEC- CHIA J. n = 105
1	Vận tốc đỉnh sóng E : V_E * (cm/s)	77.74 ± 18.95	$62.13 \pm 13^*$	$85.0 \pm 16.0^*$	$83 \pm 18^*$	$61 \pm 16^*$
2	Vận tốc đỉnh sóng A : V_A (cm/s)	62.02 ± 14.58	$47 \pm 9^*$	$60.0 \pm 16.0^*$	$55 \pm 13^*$	$58 \pm 15^*$
3	V_E / V_A	1.328 ± 0.45	$1.32 \pm 0.5^*$	$1.5 \pm 0.4^*$	$1.6 \pm 0.5^*$	$1.0 \pm 0.5^*$
4	Vận tốc trung bình : V_{mean} (cm/s)	37.92 ± 9.57	$39 \pm 5^*$	$38.1 \pm 10.1^*$		
6	Thời gian lắng tốc sóng E : AT (ms)	81.5 ± 16.73		$73 \pm 10^*$		
7	Thời gian giảm tốc sóng E : DT (ms)	187.33 ± 42.8		$193 \pm 23^*$	$196 \pm 32^*$	
8	Thời gian giãn đồng thể tích : IVRT (ms)	79.41 ± 15.78		$71 \pm 14^*$	$73 \pm 13^*$	
9	Thời gian bán giảm áp lực : PHT (ms)	55.82 ± 13.03				$50.1 \pm 2.1^*$
10	Tích phân vận tốc theo thời gian toàn tâm tương : VT (cm)	17.21 ± 3.3	$17 \pm 3^*$	$15.6 \pm 2.5^*$		
11	Tích phân vận tốc theo thời gian sóng E : VTI_E (cm)	12.2 ± 3.1	$11 \pm 2^*$		$13 \pm 2.9^*$	
12	Tích phân vận tốc theo thời gian sóng A : VTI_A (cm)	5.29 ± 1.58	$4 \pm 2^*$		$5.5 \pm 1.1^*$	
13	VTI_E / VTI_A	2.51 ± 1.18	$2.75 \pm 0.8^*$		$2.36 \pm 0.8^*$	
14	VTI_E / VT	0.69 ± 0.1	$0.69 \pm 0.05^*$			
15	VTI_A / VT	0.31 ± 0.1	$0.26 \pm 0.05^*$			

* : $p > 0.05$; ** : $p < 0.05$.

Phổ vận tốc của dòng chảy qua van ba lá cũng có sóng đổ đầy nhanh đầu tâm tương (sóng E), phần giữa tâm tương và sóng đổ đầy

thất do nhĩ phải thu (sóng A). Đây là một dòng chảy qua van tim ít được chú ý nghiên cứu nhất từ trước tới nay trên thế giới. Có lẽ phần nào do

Bảng 13. So sánh các thông số siêu âm Doppler tim của dòng chảy qua van ba lá ở người bình thường.

STT	THÔNG SỐ NGHIÊN CỨU	CHÚNG TÔI n = 200 (người lớn)	APPLETON n = 30 (người lớn)	APPLETON n = 20 (người lớn)
1	Vận tốc đỉnh sóng E : V_E (cm/s)	56,22 ± 14,66	57 ± 8*	56 ± 11*
2	Vận tốc đỉnh sóng A : V_A (cm/s)	42,36 ± 11,32	39 ± 8*	40 ± 5*
3	V_E / V_A	1,41 ± 0,48	1,5 ± 0,3*	1,4 ± 0,5*
4	Thời gian tăng tốc sóng E : AT (ms)	96,26 ± 29,19	83 ± 10**	
6	Thời gian giảm tốc sóng E : DT (ms)	206,07 ± 51,9	225 ± 28*	
7	Tích phân vận tốc theo thời gian toàn tâm trương : VTl (cm)	13,42 ± 3,1	12,6 ± 1,9*	

*: $p > 0.05$; **: $p < 0.05$.

dòng chảy qua van ba lá có vận tốc thấp nhất trong bốn van tim và những mặt cắt thăm dò dòng chảy này thường khó xác định trên siêu âm 2D qua lồng ngực. Chúng tôi chỉ so sánh kết quả của mình với các kết quả nghiên cứu có khả năng thông số được thăm dò trong hai nghiên cứu khác nhau của Appleton [1, 2]. Nhìn chung các kết quả thu được của chúng tôi không có sự khác biệt với các kết quả của Appleton (xem Bảng 13).

Trong 200 đối tượng nghiên cứu của chúng tôi, hở van ba lá gặp ở 114 đối tượng chiếm một tỷ lệ khá cao : 57%. Kết quả này giống với các kết quả thu được của các tác giả khác trên thế giới. Năm 1990, Sun J.P. và cộng sự [13] nghiên cứu ở 430 người khỏe mạnh bình thường bằng phương pháp siêu âm Doppler mẫu thấy có hơn 45,8% ca có hở van ba lá, thể tích dòng hở nhỏ và không thấy có ảnh hưởng về huyết động. Trong nghiên cứu của các tác giả khác cũng thấy có kết quả tương tự : 74% trong nghiên cứu của Klein và cộng sự [12], 96% của Paul G. [11] và 100% của Jobic Y. và cộng sự [7]. Theo chúng tôi đây là những trường hợp hở van ba lá sinh lý vì (1) không có biểu hiện hở van ba lá trên lâm sàng; (2) trên siêu âm 2D qua thành ngực thấy các van ba lá thanh mảnh, mềm mại; (3) phổ Doppler dòng hở van ba lá thường mất hình ảnh ở giữa chứng tỏ vận tốc tối đa thấp; (4) chênh áp tâm thu tối đa của dòng hở qua van là $19,01 \pm 4,4$ mmHg tương ứng với áp lực động mạch phổi tâm thu bình thường; (5) không thấy biểu hiện ảnh hưởng lên huyết động tim.

Diện tích da của 200 đối tượng nghiên cứu được tính tự động trên máy siêu âm (theo công thức Dubois) có giá trị trung bình nằm trong khoảng 1,22 - 1,87 m² và không có tương quan với bất kỳ thông số siêu âm Doppler nào của dòng chảy qua các van nhĩ-thất ($|r| < 0,3$, $p < 0,05$). Kết quả này giống với kết quả nghiên cứu của Gardin và cộng sự [5] cũng như của Miyatake và cộng sự [9].

Hai trăm đối tượng được thăm dò siêu âm Doppler tim trong nghiên cứu này có 100 nam và 100 nữ, như vậy phân bố về giới của các đối tượng là cân bằng nhau. So sánh giá trị trung bình các thông số siêu âm Doppler tim của dòng chảy qua van nhĩ thất giữa hai giới với nhau chúng tôi không thấy có sự khác biệt nào ($p > 0,05$). Như vậy, giới không có ảnh hưởng lên các thông số siêu âm Doppler của dòng chảy qua van hai lá và van ba lá. Kết quả này giống với kết quả nghiên cứu của Miyatake và cộng sự [9] cũng như của Gardin và cộng sự [5].

Tuổi có mối tương quan tỷ lệ thuận với vận tốc đỉnh sóng A ($r = 0,591$), VTl_A ($r = 0,510$), tỷ lệ VTl_A/VTl ($r = 0,60$), thời gian giảm tốc sóng E ($r = 0,371$), PHT ($r = 0,364$), thời gian giãn đồng thể tích ($r = 0,563$) và ngược lại, có tương quan tỷ lệ nghịch với vận tốc đỉnh sóng E ($r = -0,491$), tỷ lệ V_E/V_A ($r = -0,74$), VTl_E ($r = -0,374$), VTl_E/VTl_A ($r = -0,568$), VTl_E/VTl ($r = -0,589$) và dốc giảm tốc sóng E ($r = -0,582$) của dòng chảy qua van hai lá. Như vậy, các hệ số tương quan đã cho ta thấy khi tuổi tăng lên thì sẽ có một số thông số siêu âm Doppler của dòng chảy qua van hai lá tăng lên, đồng thời lại có một số thông số khác giảm xuống. Đáng lưu ý là vận tốc dòng đổ đầy thất trái đầu tâm trương (sóng E) giảm theo tuổi, còn vận tốc dòng đổ đầy thất do nhĩ trái thu lại tăng theo tuổi chứng tỏ phần đóng góp vào đổ đầy thất trái của nhĩ thu tăng theo tuổi. Các thông số siêu âm Doppler của dòng chảy qua van ba lá cũng có liên quan với tuổi. Tuổi tỷ lệ thuận với tỷ lệ VTl_A/VTl ($r = 0,410$) và ngược lại, có tương quan nghịch với vận tốc đỉnh sóng E ($r = -0,587$), tỷ lệ V_E/V_A ($r = -0,635$), VTl_E ($r = -0,486$), VTl_E/VTl_A ($r = -0,409$), VTl_E/VTl ($r = -0,403$) và dốc giảm tốc sóng E ($r = -0,486$), chênh áp tối đa qua van ($r = -0,520$), chênh áp trung bình qua van ($r = -0,379$), tích phân vận tốc theo thời gian toàn tâm trương ($r = -0,373$) của dòng chảy qua van ba lá. Như chúng tôi đã trình bày trong phần trước, dòng chảy qua van ba lá

Bảng 14. So sánh ảnh hưởng của tuổi đối với các thông số siêu âm Doppler tim của dòng chảy qua van hai lá ở người bình thường.

THÔNG SỐ	CHÚNG TÔI n = 200 (16 - 82 tuổi)	GARDIN n = 66 (21 - 78 tuổi)	MANCA n = 189 (20 - 82 tuổi)	CHRISTIAN n = 30 (20 - 82 tuổi)
Vận tốc đỉnh sóng E : V_E (cm/s)	- 0.491	- 0.55	- 0.42	- 0.58
Vận tốc đỉnh sóng A : V_A (cm/s)	0.591	0.50	0.71	0.80
V_E / V_A	- 0.740	- 0.63	- 0.78	- 0.76
Đốc giảm tốc sóng E : DS (cm/s ²)	- 0.582	- 0.59	- 0.49	
Thời gian giảm tốc sóng E : DT (ms)	0.371	0.51		
Tích phân vận tốc theo thời gian sóng A : VTI_A (cm)	0.510	0.46		

rất ít được quan tâm nghiên cứu trên thế giới, nên chúng tôi chưa tìm thấy có tài liệu nào xem xét về ảnh hưởng của tuổi lên các thông số siêu âm Doppler tim của dòng chảy qua van ba lá. Vì vậy trong bài viết này chúng tôi chỉ bàn luận về kết quả thu được của mình về ảnh hưởng này. Đối với ảnh hưởng của tuổi lên các thông số siêu âm Doppler của dòng chảy qua van hai lá, qua tham khảo các nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới chúng tôi thấy cũng có kết quả tương tự. Năm 1987, Gardin và cộng sự ở trường Đại học California - Hoa kỳ [5] đã nghiên cứu 66 người bình thường tuổi từ 21 - 78 cũng tìm thấy mối liên hệ chặt chẽ giữa tuổi và các thông số vận tốc dòng chảy qua van hai lá. Manca và cộng sự tại trường Đại học Parma - Italy [8], năm 1990, đã tiến hành phân tích các yếu tố ảnh hưởng lên quá trình đổ đầy tâm trương thất trái ở 189 người bình thường, tuổi từ 20 - 82 cũng thấy có các kết quả tương tự như chúng tôi về mối tương quan giữa tuổi và các thông số siêu âm Doppler của dòng chảy qua van hai lá. Nghiên cứu cũng đưa ra kết luận rằng tuổi là yếu tố chính ảnh hưởng lên quá trình đổ đầy tâm trương thất trái ở quần thể người bình thường. Đầu năm 1998, Christian và cộng sự ở Trung tâm Y tế John Hopkins tại Baltimore - Hoa kỳ [3] đã nghiên cứu trên 30 người khỏe mạnh, tuổi từ 19 - 90 cũng có kết quả tương tự với kết quả của chúng tôi (xem Bảng 14).

5 - KẾT LUẬN

Bước đầu các thông số siêu âm - Doppler tim của dòng chảy qua van hai lá và van ba lá ở người lớn Việt Nam bình thường đã được xác định.

Có mối tương quan vừa đến rất chặt chẽ giữa một số thông số siêu âm - Doppler tim của dòng chảy qua van nhĩ-thất với tuổi, nhất là vận tốc đỉnh dòng đổ đầy đầu tâm trương (sóng E), dòng nhĩ thu (sóng A) và tỷ lệ của chúng (V_E/V_A), các tích phân vận tốc theo thời gian của sóng E và sóng A, đốc giảm tốc, thời gian giảm tốc dòng đổ đầy đầu tâm trương và thời gian giãn đồng thể tích ($|r| = 0.326 - 0.740$; $p < 0.05$). Tuổi là yếu tố chính ảnh hưởng lên quá trình đổ đầy tâm trương của thất ở quần thể người lớn bình thường.

Không có mối tương quan giữa giới và diện tích da bề mặt cơ thể với bất kỳ thông số siêu âm Doppler tim nào của dòng chảy qua van hai lá và van ba lá ở người lớn bình thường ($|r| < 0.30$; $p < 0.05$).

Hở van ba lá sinh lý xuất hiện với một tỷ lệ khá cao (57%) ở quần thể người lớn bình thường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. APPLETON C. P. et al.: Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: New insights from a combined Hemodynamic and Doppler Echocardiographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.* Vol. 12 No.2 August 1988: 420 - 40.
2. APPLETON C. P., HATLE L. et al.: Cardiac tamponade and pericardial effusion: Respiratory Variation in Transmitral Flow Velocities Studied by Doppler Echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* Vol. 11, No.5 May 1988: 1020-30.
3. CHRISTIAN J. S., EDWARD P. S. et al.: Effect of Age on Left Ventricular Diastolic Filling: Patterns During Orthostatic Stress. *Abstracts of Original Contributions: American College of Cardiology Orlando, March 24-27, 1998: 0 867 003 (Abstract).*
4. EVANGELISTA A. et al.: Normal ventricular flow velocity values by Doppler echocardiography: Relation to heart rate and age. *Rev. Esp. Cardiol.* 1989; 48: 185 - 190.
5. GARDIN J. M., BRUN C. S., CHILDS W. J., HENRY W. L.: Doppler transmitral flow velocity parameters: Relationship Age, Body Surface Area, Blood Pressure and Gender in normal subjects. *Am. J. Non Invas. Cardiol.* 1987; 1: 3 - 10.
6. HATLE L.: Pulsed Doppler recording of intracardiac blood flow velocities: orientation and normal velocity patterns. *Doppler ultrasound in cardiology* 1982: 58-75.
7. JOSIC Y., SLAMA M., TRIBOUILLOY C.: Doppler echocardiography evaluation of valve regurgitation in healthy volunteers. *Br. Heart J.* 1990; 68 (2): 199 - 13.
8. MANCA C., TOMASI C. et al.: Multivariable analysis of the variables affecting left ventricular filling in normal subjects. *Europ. Heart J.* 1990; 11: 73 (Abstract).
9. MIYATAKE K. et al.: Augmentation of left contribution to left ventricular inflow in aging as assessed by intracardiac Doppler flowmetry. *Am. J. Cardiol.* 1984; 53: 580 - 589.
10. DH J. K., SEWARD J. B., TAJIK A. J.: *Transcatheter Echocardiography and Assessment of Ventricular Function: The echo manual*. Little, Brown and Company, 1984: 15 - 18, 45.
11. PAUL G., NAASZ C., SCHNITZGER J., POPP RL.: Doppler blood flow and ventricular regurgitation in normal: Is it real? *Abstracts: Circulation Vol. 78, Suppl. 1984: 11 - 40.*
12. SLAMA M. A., TRIBOUILLOY C., LESSERE J. B., BRION R., KLEN J. et al.: Echo-Doppler des valves normales. *Echocardiographie Doppler des Cardiopathies valvulaires acquises* 1993: 28 - 39.
13. SUN J. P., CHANG R. Y. AND ZHANG S.: Color Doppler Evaluation of Valvular Regurgitation in Normal Subjects. *Chung-Hua-Nai-Ko-Tsai-Chih*, Beijing, October 1990; 29 (10): 600-1, 637 (Abstract).
14. VERDECCHIA J., ABERGEL E., RAFFOUL H.: Fonction diastolique ventriculaire gauche. *Encyclopedie pratique d'echocardiographie*, Editeur: LBN Medical Cardiology France, 1992: Chapter A1-2 - Fiche No 1-4.

XÁC ĐỊNH KHÁNG THỂ KHÁNG LAO BẰNG PHƯƠNG PHÁP ELISA Ở BỆNH NHÂN TRÀN DỊCH MÀNG NGOÀI TIM

BS. NGUYỄN OANH OANH - TS. HỒ MINH LÝ

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xét nghiệm miễn dịch gắn men (ELISA - Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) được ứng dụng vào chẩn đoán lao từ 1976 (Nassau - E). Từ đó ELISA được coi là một xét nghiệm huyết thanh có giá trị để chẩn đoán lao phổi và nhất là lao ngoài phổi.

Vì vậy nghiên cứu của chúng tôi nhằm mục đích:

- Sơ bộ tìm hiểu nồng độ kháng thể kháng lao ở bệnh nhân tràn dịch màng ngoài tim (TDMNT).
- Sự phù hợp giữa ELISA với lâm sàng, mô bệnh học, nuôi cấy vi khuẩn lao và điều trị thử.
- Bước đầu giúp phân biệt TDMNT do lao và một số nguyên nhân khác.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- 51 bệnh nhân TDMNT: lấy máu và dịch MNT làm các xét nghiệm: tổ bào, sinh hóa, vi khuẩn, cấy lao, ELISA và mô bệnh học.

- Nhóm chứng gồm 31 người khỏe mạnh.

- Các xét nghiệm ELISA làm tại Viện Vệ sinh dịch tễ Hà Nội với các kháng nguyên lao; dạng siêu vi khuẩn và tiết.

- Kết quả được đo bằng mật độ quang học (OD- Optical Density) trên máy ELISA LP400 của Sanofi (Pháp).

- Nguyên lý: Kháng nguyên kết hợp với kháng thể ta không thể phát hiện được vì chúng là những phức hợp hòa tan, nếu cho kháng thể - kháng thể có gắn enzym vào nó sẽ kết hợp thành một phức hợp:

Kháng nguyên + Kháng thể + Kháng thể kháng kháng thể - enzym.

Nếu cho cơ chất vào thì enzym sẽ biến cơ chất thành một sản phẩm có màu và ta có thể định lượng bằng quang phổ kế.

- Xử lý số liệu theo toán thống kê y học bằng phần mềm EPIINFO 6.0

III. KẾT QUẢ

+ 51 bệnh nhân TDMNT

- Nam 19 bệnh nhân; Nữ 32 bệnh nhân

- Tuổi: từ 12 đến 76 tuổi

Bảng: 1 - Kết quả ELISA trong huyết thanh ở nhóm chứng

Loại kháng nguyên	Số lượng nghiên cứu (n)	Mật độ OD trung bình
SONs	31	0,291 ± 0,012
SECs	31	0,197 ± 0,013

Chú thích: SON: kháng nguyên siêu vi khuẩn toàn bộ của trực khuẩn lao. SEC: Kháng nguyên tiết của trực khuẩn lao. S: huyết thanh. F: dịch màng tim.

Mật độ quang học ở nhóm chứng phụ thuộc vào kháng nguyên sử dụng.

Bảng: 2- Kết quả xét nghiệm ELISA ở những bệnh nhân TDMNT

Tên kháng nguyên	ELISA (-) n = 31	ELISA (+) n = 20	P
SONs	0,345 ± 0,024	0,667 ± 0,094	< 0,01
SON _F	0,297 ± 0,020	0,664 ± 0,098	< 0,001
SECs	0,232 ± 0,022	0,388 ± 0,055	< 0,01
SEC _F	0,221 ± 0,016	0,429 ± 0,056	< 0,001

Nhận xét: Nồng độ kháng thể của nhóm ELISA (+) và (-) khác nhau có ý nghĩa ở cả huyết thanh và trong dịch màng ngoài tim.

Bảng: 3- So sánh nồng độ kháng thể ở nhóm bệnh nhân có chẩn đoán lao (cựa vào lâm sàng, cận lâm sàng, mô bệnh học, nuôi cấy vi khuẩn, ELISA và điều trị thử) với nhóm chứng.

Tên kháng nguyên	Nhóm bệnh nhân lao	Nhóm chứng	p
SONs	0,586 ± 0,095	0,291 ± 0,012	< 0,01
SECs	0,362 ± 0,057	0,197 ± 0,013	< 0,01

Nhận xét: Nồng độ kháng thể trong huyết thanh của nhóm bệnh nhân lao cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng.

Bảng: 4 - So sánh nồng độ kháng thể ở nhóm bệnh nhân tràn dịch màng ngoài tim do lao và nhóm tràn dịch màng ngoài tim không phải lao

Tên kháng nguyên	Nhóm bệnh nhân lao	Nhóm bệnh nhân không do lao	p
SONs	0,586 ± 0,095	0,359 ± 0,026	< 0,01
SON _F	0,616 ± 0,098	0,326 ± 0,024	< 0,01
SECs	0,362 ± 0,056	0,249 ± 0,025	< 0,05
SEC _F	0,398 ± 0,060	0,246 ± 0,021	< 0,01

Nhận xét: Nồng độ kháng thể tăng cao cả ở huyết thanh và dịch màng ngoài tim ở nhóm bệnh nhân lao khác biệt có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân tràn dịch màng ngoài tim không do lao.

Bảng: 5- Đối chiếu ELISA với lâm sàng, mô bệnh học, cấy lao, điều trị thử

Kết quả	Phù hợp với chẩn đoán		Không phù hợp với chẩn đoán	
	Số BN (n)	Tỷ lệ %	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Dương tính	16	80,00	4	20,00
Âm tính	28	90,32	3	09,67

Phương pháp đạt độ nhạy: Se=84,21%
độ đặc hiệu: Sp=88,50%

IV BÀN LUẬN

Trong nước đã có nhiều tác giả nghiên cứu xét nghiệm ELISA ở những bệnh nhân lao phổi, lao hạch, lao màng não (Bùi Đức Luận - 1995, Bùi Đức Luận - 1996...)

Đây là lần đầu tiên chúng tôi tiến hành xét nghiệm ELISA ở các bệnh nhân tràn dịch màng ngoài tim.

Richter - C, Ndo-Si-B, Mwammy-As, Mbwambo-RK, 1991 làm xét nghiệm ELISA ở 79 bệnh nhân nhiễm HIV thấy có 52% ELISA (+) với kháng nguyên lao. Các nguyên nhân là: lao màng phổi, lao hạch, lao cột sống, lao màng ngoài tim (16ca). Chúng tôi đạt tỷ lệ 20/51=39,21%. Vì trong nhóm nghiên cứu ngoài những nguyên nhân đó ??? chúng tôi còn gặp nhiều nguyên nhân khác như ung thư, viêm mô, tràn dịch màng ngoài tim do thấp, do virus, không rõ nguyên nhân...

Tuy vậy nếu ELISA (+) chỉ định hướng tới bệnh lao, chưa khẳng định được chắc chắn, nhất là nếu ELISA (+) chỉ ở trong huyết thanh. Vì vậy chúng tôi lấy tiêu chuẩn ELISA (+) khi nồng độ kháng thể cả huyết thanh và dịch màng ngoài tim cao hơn so với chúng, đồng thời tỷ lệ kháng thể trong dịch màng ngoài tim so với mẫu lớn hơn hoặc bằng 1.

Điều này phù hợp với Li-JW, 1991 cho rằng: gọi ý đến nguyên nhân lao khi tỷ lệ kháng thể trong dịch tiết so với mẫu lớn hơn 1. Điều này thấy rõ trong kết quả nghiên cứu tại bảng 2.

Đồng thời Li-JW, còn so sánh nồng độ kháng thể trong dịch tiết của nhóm bệnh nhân lao cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân không mắc lao với $p<0,001$. Trong kết quả của chúng tôi (bảng 4) cũng thấy rõ: nồng độ kháng thể tăng cao ở cả huyết thanh và dịch tiết của nhóm bệnh nhân lao cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân tràn dịch màng ngoài tim không phải lao với $p<0,01$ và $p<0,05$.

Parkasli - C và CS, 1994 làm xét nghiệm ELISA ở các bệnh nhân lao màng phổi, lao màng bụng và lao hạch... thấy có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm bệnh nhân lao và nhóm không lao với $p<0,001$. Điều này chứng tỏ xét nghiệm ELISA rất có ý nghĩa trong việc định hướng tới chẩn đoán lao hay không phải lao, và cùng với các phương pháp khác nó giúp đi đến chẩn đoán quyết định bệnh lao.

Li-JW đạt độ nhạy Se=79,3-86,6%, độ đặc hiệu Sp=86-93,3%. Nghiên cứu của chúng tôi đạt độ nhạy Se=84,21% và độ đặc hiệu Sp=87,50%. Ng-TT, Strang-JJ, Wilkins - EG, 1996 so sánh ELISA với nuôi cấy vi khuẩn lao và soi đốm ở 51BN lao màng ngoài

tim đạt độ nhạy Se=61-80%, độ đặc hiệu Sp=98%. Chúng ta hy vọng đây là một xét nghiệm cần thiết để bổ xung cho chẩn đoán lao, đặc biệt các thể lao ngoài phổi.

V KẾT LUẬN

Cùng với các phương pháp chẩn đoán khác, ELISA góp phần quan trọng trong chẩn đoán bệnh lao, Đặc biệt là các thể lao ngoài phổi, mà ở đây chúng tôi xác định là lao màng ngoài tim. Kết quả dựa vào nồng độ kháng lao tăng cao trong huyết thanh và dịch ngoài màng tim.

Xét nghiệm ELISA giúp cho chẩn đoán phân biệt giữa tràn dịch màng ngoài tim do lao và các nguyên nhân khác như: viêm mô, ung thư, suy tim...

Phương pháp đạt độ nhạy và độ đặc hiệu cao: Se=84,21% và Sp=87,50%, vì vậy đây là một xét nghiệm cần thiết để bổ xung cho chẩn đoán bệnh lao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Xuân Tâm. Bệnh lao ngày nay, 1996
2. Bùi Đức Luận: Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, miễn dịch học ở bệnh nhân lao phổi và lao ngoài phổi. Luận án phó tiến sĩ khoa học Y dược: 1996
3. Nassaw - E; Parsons - E; Jonlinson - GD: The section of antibodies to mycobacterium tuberculosis by microplate enzyme linked immuno sorbent assay. Tubercle. 1976; 57: 67-70
4. Pakash-C; Lai-H ELISA in the serodiagnosis of active tuberculosis. Tubercle and lung disease churcill living stone. 1994; 39
5. Ng-TT; Strang-JJ; Wilkins-EG: Serodiagnosis of pericardial tuberculosis QJM.1996; May; 88 (55): 317-20
6. Richter-E; Mbwambo-RK; Mwammy-AS; Nacsi-B: Extrapulmonary tuberculosis - a simple diagnosis? A retrospective study at Dar es salaam, Tanzania, Trop-Geogr-Med. 1991; Oct; 43 (4): 375
7. Li-JW: Diagnostic evaluation of the determination of antibodies to purified protein derivative in tuberculosis. Chung-Hua -Chieh-Ho-Ho-Hu-Hu-Tsa-Chih. 1991, Aug, 14(4): 193-4; 253

THE DETERMINATION OF THE ANTI-TUBERCULOUS IgG-ANTIBODY IN PATIENTS WITH THE PERICARDIAL EFFUSION BY ELISA METHOD

Nguyễn Oanh Oanh, BM.

Hồ Minh Lý, Ph.D

The authors used ELISA method for determination of the antituberculous antibody in serum and in pericardial fluid in 51 patients with the idiopathic pericardial effusion (pathologic group) and in 31 adult healthy persons (control group). The obtained results show;

1. Anti-tuberculous IgG-antibody concentration in the pathologic group is higher than in the control group ($p<0,001$)

2. Anti-tuberculous IgG-antibody concentration in tuberculous patients is higher than in the non-tuberculous patients ($p<0,001$).

3. Sensitivity of this method was 84,21% and specificity was 87,50%.

Conclusion

The determination of the anti-tuberculous antibody by ELISA method has value for definitive diagnosis and differential diagnosis of the tuberculosis.

SỬ DỤNG NĂNG LƯỢNG SÓNG CỎ TẦN SỐ RADIO (RF) QUA CATHETER ĐỂ ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN NHỊP TIM PHỨC TẠP Ở BỆNH NHÂN EBSTEIN

Th.S. Phạm Quốc Khánh*, GS. Hu Day I**, TS. Shang Lihua**

Th.S. Trần Văn Đồng*, BS. Trần Song Giang*, BS. Phạm Như Hùng*

* Viện Tim mạch Việt nam

** Viện Tim mạch Chao Yang Red Cross - Bắc kinh - Trung Quốc

Tóm tắt: trong báo cáo này chúng tôi nói về một bệnh nhân nam 30 tuổi có tiền sử rối loạn nhịp tim trong 16 năm bị bệnh Ebstein. Trong quá trình thăm dò điện sinh lý tim, chúng tôi phát hiện bệnh nhân có hội chứng W.P.W có 2 đường dẫn truyền phụ, một đường ở thành sau bên phải và một đường ở thành bên bên trái, đồng thời bệnh nhân có lúc xuất hiện tim nhanh nhĩ mà ổ khởi phát ở gần lỗ xoang vành bên phải.

Hai đường dẫn truyền phụ và tim nhanh nhĩ đã được điều trị thành công bằng năng lượng sóng cỏ tần số radio (RF) qua catheter.

Đây là bệnh nhân Ebstein đầu tiên có rối loạn nhịp tim phức tạp đã được điều trị bằng RF qua catheter ở Việt nam.

Abstract: In the present report, we describe a patient (a 30 year old man with 16 year history of supraventricular tachy arrhythmias) with Ebsteins anomaly. During EP study we revealed the patient had W.P.W with one right posterior accessory pathway and one left lateral accessory pathway. At the same time he had atrial tachycardia, focus in the right side near coronary sinus ostium.

Radiofrequency catheter ablation was done successfully for 2 accessory pathways and atrial tachycardia.

This is the first Ebsteins anomaly with complex cardiac arrhythmias done radiofrequency catheter ablation in Vietnam.

Bệnh Ebstein là bệnh tim bẩm sinh với đặc trưng là dịch chuyển bất thường của van ba lá xuống thấp về phía thất phải gây nên đặc trưng là nhĩ hoá buồng tim bên phải và buồng thất phải rất bé.

Đặc trưng của bệnh này là thường kèm theo các bất thường khác như block nhánh phải, hội chứng tiền kích thích (W.P.W) thường gây lên các cơn tim nhanh kịch phát trên thất và các rối loạn nhịp nhĩ khác.

Ở bệnh nhân này có 2 nguy cơ dẫn đến tử vong đó là rối loạn nhịp tim và suy tim.

và đã được điều trị tại Viện tim mạch nhiều lần với chẩn đoán là hội chứng W.P.W có cơn tim nhanh kịch phát trên thất trên bệnh nhân Ebstein.

Khám thực thể: thể trạng bình thường, không có triệu chứng suy tim, nghe tim thấy nhịp đều, có tiếng thổi tâm thu nhẹ ở trong mỏm, HA: 120/80 mmHg.

Các xét nghiệm đã làm:

-**Công thức máu:** HC 5,69 triệu/l; BC 8400/l

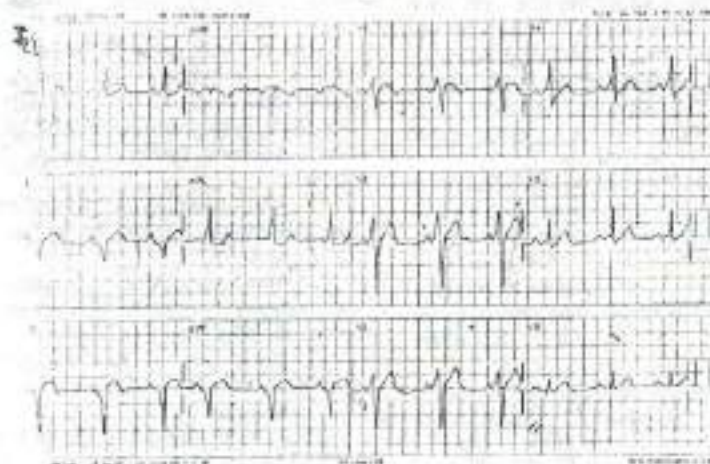
-**Điện giải đồ:** Na⁺ 143 mmol/l; K⁺ 3,7 mmol/l; Cl⁻ 107 mmol/l

-**Điện tâm đồ:** nhịp xoang, có biểu hiện hội chứng tiền kích thích (WPW) với sóng delta âm ở D2, D3, aVF và ở V1 sóng delta dương; tỷ lệ R/S < 1, có biểu hiện dạng block nhánh trái. Trên điện tâm đồ này gợi ý đến có đường phụ ở thành sau bên phải (xem hình 1)

PHƯƠNG PHÁP

Bệnh án

Bệnh nhân nam 30 tuổi có tiền sử thỉnh thoảng xuất hiện cơn tim nhanh kịch phát trên thất trong 16 năm



Hình 1: ĐTĐ 12 chuyển đạo thông thường

- **Siêu âm tim:** nhĩ trái 33mm, ĐMC 33,8mm; Đđ 40mm; Đs 31,9 mm; EF 49% ; hở van ba lá và van động mạch phổi nhẹ. Van ba lá bầm thấp, khoảng

cách giữa lá vách của van ba lá và lá vách của van hai lá là 25,6 mm, có kết luận Ebstein (xem hình 2)



Hình 2: Hình ảnh cấu trúc tim trên siêu âm 2D.

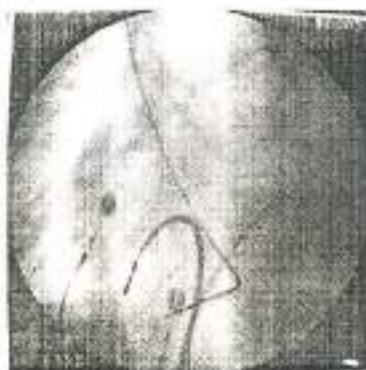
- **Thăm dò điện sinh lý học tim:** ngày 5/5/1999, cho kết quả là chức năng nút xoang bình thường, với khoảng PA 42 ms ; AH 116 ms ; HH 18 ms, trở hiệu quả cơ nhĩ 190 ms ; trở hiệu quả cơ thất 290 ms.

Sử dụng kích thích tim cổ chương trình gây được cơn cuồng nhĩ và dễ dàng cắt cơn bằng kích thích tim vượt tần số (overdriving).

Lập bản đồ nối mạc (mapping) qua catheter điện cực xác định có một đường dẫn truyền phụ ở thành sau bên phải và một đường dẫn truyền phụ ở thành tự do bên trái.

Ngày 01/12/1999 tiến hành cắt đường dẫn truyền phụ bằng năng lượng sóng vô tuyến radio (RF) qua catheter. **Xác định vị trí đích và cắt đường dẫn truyền phụ bên phải:**

Tiến hành mapping quanh vòng van ba lá qua đường tĩnh mạch đùi bên phải xác định đường dẫn truyền phụ ở thành sau bên phải. Xác định vị trí đích để đốt là vị trí đặt đầu điện cực đốt (xem hình 3)



Hình 3: Vị trí đầu điện cực đốt ở thành sau bên phải (vị trí 7 giờ)

ở vị trí này ta thấy điện thế nhĩ và thất gần nhau nhất và hoà trộn vào nhau và điện thế thất vượt quá sóng

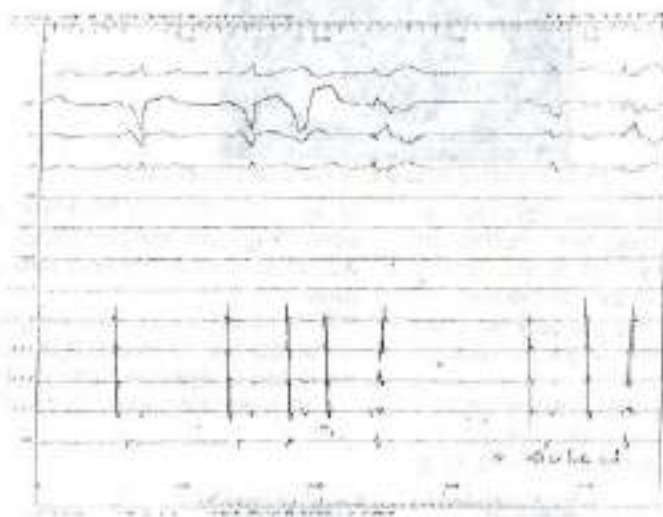
delta về phía nhĩ trên 30ms khi mapping trong lúc nhịp xoang (xem hình 4)



Hình 4: Hình ảnh điện đồ trong buồng tim của vị trí đích

Sử dụng đốt bằng RF lần thứ nhất với năng lượng 40w; nhiệt độ 70°C, có hiệu quả sau 10 giây, tiếp tục kéo dài đốt trong 2 phút nhưng sau đó lại tái phát. Tiếp tục đốt thêm 3 lần mỗi lần 2 phút năng lượng từ

30W đến 50w nhưng vẫn tái phát ngay. Sau đó đốt lần thứ 5 với năng lượng 50w trong 2 phút và đã cắt thành công đường phụ bên phải (xem hình 5)

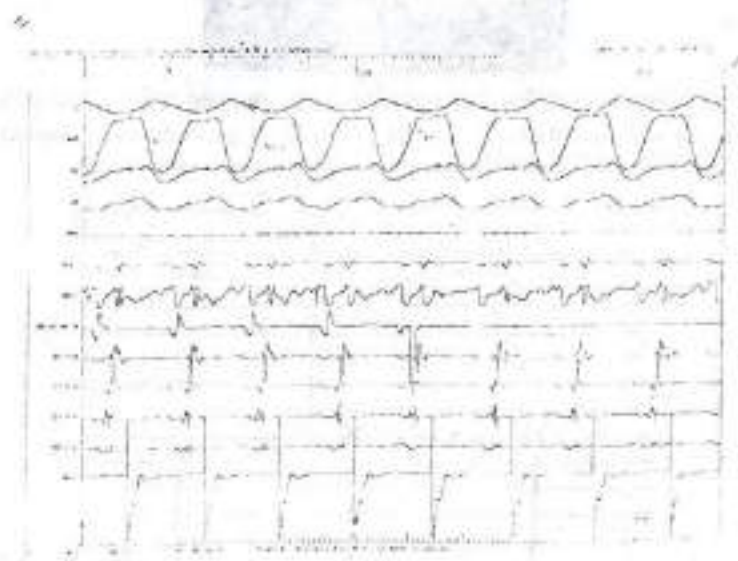


Hình 5: Hình ảnh điện đồ trong buồng tim ở vị trí cắt có hiệu quả.

Xác định vị trí đích và cắt đường phụ bên trái

Tiếp tục mapping quanh vòng van hai lá qua đường động mạch đùi phải để xác định vị trí đường phụ bên

trái. Trên hình 6 cho thấy vị trí đường phụ ở thành bên bên trái gần cặp điện cực 1-2 của điện cực xoang vành.



Hình 6: hình ảnh điện đồ của vị trí đích của đường phụ bên trái

Tiến hành đốt đường phụ ở thành bên bên trái với năng lượng 40W và nhiệt độ 70°C, sau một lần đốt

2 phút thành công, tiếp tục củng cố thêm một lần đốt thứ hai với năng lượng và thời gian tương tự (xem hình 7)



Hình 7: Cắt cố hiệu quả đường phụ bên trái

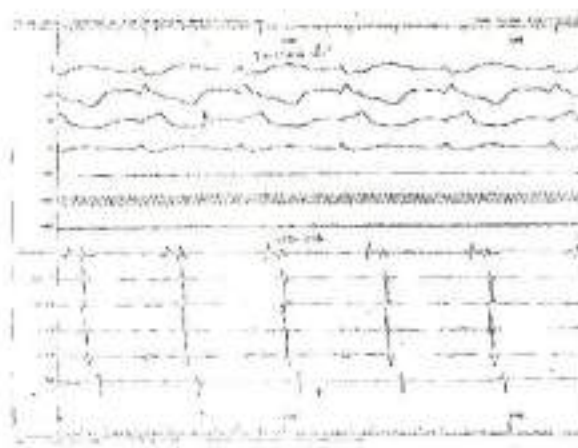


Hình 8: Vị trí đầu điện cực đốt ở thành bên bên trái

Xác định vị trí đích và đốt tim nhanh nhĩ

Sau khi đốt đường phụ thứ hai thành công phát hiện thêm bệnh nhân có tim nhanh nhĩ và sau đó tiến hành mapping để xác định ổ xuất phát của tim

nhánh nhĩ ở bên nhĩ phải gần vị trí lỗ xoang vành. Cách xác định ổ xuất phát của tim nhanh nhĩ là tìm vị trí mà tại đó có hoạt động điện của nhĩ sớm nhất (xem hình 9).



Hình 9: vị trí đích để đốt tim nhanh nhĩ

Tiến hành đốt tim nhanh nhĩ với năng lượng từ 35W đến 50 W trong thời gian mỗi lần đốt 2 phút. Lần đốt

thứ 15 đạt kết quả thành công tại vị trí gần lỗ xoang vành (xem hình 10)



Hình 10: vị trí đầu điện cực đốt tim nhanh nhĩ gần vị trí lỗ xoang vành.

BÀN LUẬN

+Cách lập bản đồ nội mạc (mapping) để tìm vị trí đích:

-Khi tiến hành cắt đường dẫn truyền phụ thứ nhất: Trong lúc nhịp xoang có biểu hiện hội chứng WPW điển hình có thể sử dụng mapping khi ở nhịp xoang tìm vị trí có hoạt động sớm nhất của điện thế thất về phía nhĩ, tốt nhất là vượt quá sóng delta về phía nhĩ 30ms. Cách thứ hai là mapping khi kích thích thất phải có chương trình tìm vị trí có hoạt động điện của nhĩ sớm nhất về phía thất.

-Khi tiến hành cắt đường dẫn truyền phụ thứ hai: Trong lúc nhịp xoang xung động đi theo đường nhĩ thất bình thường mà không đi theo đường dẫn truyền phụ, do đó khi mapping phải sử dụng kỹ thuật kích thích tim có chương trình để kích thích thất và tìm vị trí có hoạt động nhĩ sớm nhất về phía thất và ở vị trí này có hoà trộn điện thế thất và nhĩ vào nhau.

-Khi mapping tìm vị trí ổ xuất phát của tim nhanh nhĩ phải dựa vào điện cực tham khảo His, xoang vành, vùng cao nhĩ phải. Chúng tôi thấy ở vị trí CS 7-8 gần lỗ xoang vành có hoạt động nhĩ sớm nhất và chúng tôi hướng điện cực mapping vào gần phía lỗ xoang vành để tìm vị trí đích cho ổ xuất phát của tim nhanh nhĩ.

-Khi đặt điện cực xoang vành: ở bệnh nhân Ebstein có có bất thường về buồng nhĩ phải và thất phải, do đó đặt điện cực xoang vành nhiều khi rất khó. Chúng tôi đặt điện cực xoang vành lần thứ nhất qua tĩnh mạch dưới đòn trái không thành công và chúng tôi đã phải sử dụng loại catheter đặc biệt đặt qua đường tĩnh mạch đùi phải.

KẾT LUẬN

Bệnh Ebstein với đặc trưng là nhĩ hoá buồng tim bên phải và thất phải nhỏ. Bệnh này thường kèm theo các rối loạn nhịp nhĩ, và đồng thời cũng thường kèm theo hội chứng WPW với nhiều đường dẫn truyền phụ. ở những bệnh nhân này nếu không giải quyết được các đường dẫn truyền phụ trong hội chứng WPW thì dễ dàng dẫn đến rung thất nếu xuất hiện cơn tim nhanh nhĩ, cuồng nhĩ hoặc rung nhĩ mà có thể dẫn các xung động xuống thất với tần số rất cao dẫn đến đáp ứng tần số thất rất nhanh làm cho dễ dàng dẫn tới rung thất gây nguy hiểm cho bệnh nhân. Do đó điều trị Hội chứng WPW và những rối loạn nhịp tim này bằng năng lượng sóng có tần số radio (RF) là biện pháp điều trị được chọn lựa ưu tiên hàng đầu.

Tài liệu tham khảo

1. Kator: Arrhythmias; W.B. Saunder company, USA, 1994.
2. Mark Josephson: Clinical cardiac electrophysiology technique and interpretation, Lea and Febiger company, USA, 1993.
3. Zipes and Jalila: Cardiac electrophysiology from cell to bedside; W.B. Saunder company, USA, 1995.
4. Igor Singer: Interventional electrophysiology; Williams and Wilkins, USA, 1997.
5. Joseph K. Perloff: Congenital heart disease in adults, Heart disease - a text book of cardiovascular medicine; W.B. Saunder company, USA, 1997; p.963-998.
6. Rolf Franck Bentzen et al.: Radiofrequency catheter ablation of two right mahaim-like accessory pathways in a patient with Ebstein's anomaly; Journal of interventional cardiac electrophysiology 1998; 2: 293-299.

Bảng II. Các thông số siêu âm một bình diện

Thông số	NBT (n = 77)	THAKDTT (n = 121)	THADTT (n = 64)
Phần trăm cơ ngực cơ (%)	36 ± 4	37 ± 5	33 ± 6 *#
Phần số tổng màu (EF%)	66 ± 5	67 ± 7	61 ± 9 *#
Chỉ số h (cm)	0,79 ± 0,06	0,88 ± 0,13 *	1,15 ± 0,19 *#
Tỷ lệ hvr	0,34 ± 0,03	0,39 ± 0,08*	0,49 ± 0,12*#
Chỉ số khối cơ thất trái (g/m ²)	90,6 ± 13,7	92,3 ± 15,8	159,8 ± 31,9*#
Đường kính nhĩ trái (cm)	3,1 ± 0,4	3,1 ± 0,4	3,5 ± 0,6 *#

Người bình thường khác biệt so với người tăng huyết áp *: $p < 0,001$; người tăng huyết áp có dày thất trái khác với người tăng huyết áp không dày thất trái #: $p < 0,001$.

4. Các thông số Doppler

Kết quả nghiên cứu được trình bày theo bảng III.

Về dòng đổ đầy thất trái, chúng tôi nhận thấy ở những bệnh nhân tăng huyết áp tốc độ tối đa của dòng đổ đầy nhanh (E) giảm đi một cách có ý nghĩa so với người khỏe mạnh. Ngược lại vận tốc sóng A (A) có xu hướng tăng cao đặc biệt với các bệnh nhân có biểu hiện dày thất trái làm cho tỷ lệ E/A giảm

xuống. Sự khác biệt với $p < 0,001$ khi so sánh với người bình thường và từ 0,01 đến 0,001 giữa hai nhóm bệnh nhân tăng huyết áp.

Đối với dòng đổ đầy thất phải, các thay đổi của E, A và tỷ lệ E/A có vẻ giống như những thay đổi xảy ra với dòng đổ đầy thất trái. Tuy nhiên, những thay đổi này hình như không bị chi phối chặt chẽ của hiện tượng phì đại thất trái.

Bảng III. Các thông số Doppler về tốc độ dòng đổ đầy hai thất

Dòng đổ đầy	Thông số	NBT (n = 77)	THAKDTT (n = 121)	THADTT (n = 77)
Thất trái	E (m/s)	0,89 ± 0,15	0,59 ± 0,14 *	0,52 ± 0,16 *§
	A (m/s)	0,58 ± 0,11	0,72 ± 0,14*	0,82 ± 0,19 *#
	E/A	1,22 ± 0,34	0,85 ± 0,27	0,65 ± 0,17 *#
Thất phải	E (m/s)	0,49 ± 0,10	0,45 ± 0,08¥	0,45 ± 0,10¥
	A (m/s)	0,41 ± 0,08	0,47 ± 0,11 *	0,51 ± 0,12*†
	E/A	1,22 ± 0,26	0,99 ± 0,28 *	0,90 ± 0,26*¥

Người bình thường khác biệt so với người tăng huyết áp ¥: $p < 0,01$; *: $p < 0,001$; người tăng huyết áp có dày thất trái khác với người tăng huyết áp không dày thất trái †: $p < 0,05$; §: $p < 0,01$; #: $p < 0,001$.

5. Sự liên quan giữa tỷ lệ E/A của dòng đổ đầy hai thất với một số thông số lâm sàng và siêu âm tim Doppler

Tỷ lệ E/A của dòng đổ đầy thất trái liên quan một cách có ý nghĩa với tuổi, huyết áp tâm thu, huyết áp

lâm trường và tỷ lệ hvr ở cả hai đối tượng người khỏe mạnh và tăng huyết áp. Mối liên quan với CSKLCTT và chỉ số h chỉ xác định được trên các bệnh nhân tăng huyết áp mà thôi.

Đối với dòng đổ đầy thất phải mối liên quan của

Nhóm bệnh nhân tăng huyết áp có dây thất trái (THADTT) có 64 trường hợp, trong đó có 39 nam (CSKLCTT $\geq 120,70$ g/m²) và 25 nữ (CSKLCTT $\geq 112,72$ g/m²).

3. Các thông số Doppler

Tín hiệu Doppler của dòng chảy qua van hai lá được ghi ở mặt cắt 4 buồng tim tại mỏm.

Cửa sổ Doppler được mở tại vị trí giữa hai mép lá van khi van hai lá mở tối đa. Đường định vị (*ligne de curseur*) điều chỉnh trên màn hình sao cho góc tạo bởi hướng của dòng chảy qua van hai lá và hướng của chùm tia siêu âm nhỏ hơn 20° hay tốt nhất là bằng 0° nếu có thể. Tín hiệu Doppler đạt yêu cầu về mặt kỹ thuật khi đảm bảo hai yếu tố: rõ nhất về mặt âm thanh và nét nhất về mặt hình ảnh.

Ba thông số cơ bản của tốc độ dòng chảy qua van hai lá được đưa vào nghiên cứu là:

- Tốc độ tối đa của dòng đầu tâm trương (E): là tốc độ đo tại đỉnh của sóng E.
- Tốc độ tối đa của dòng cuối tâm trương (A): là tốc độ đo tại đỉnh của sóng A.
- Tỷ lệ A/E

4. Xử lý số liệu thống kê

Giá trị của các thông số tuổi đời, huyết áp và siêu âm Doppler tim của 3 nhóm đối tượng nghiên cứu được trình bày dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch dựa vào thuật toán trung bình thực nghiệm.

Sơ sánh sự khác nhau giữa các thông số ở 3 nhóm dựa vào thuật toán sơ sánh trung bình. Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Mối liên quan tuyến tính giữa các thông số được xem xét thông qua thuật toán hồi quy tuyến tính.

III. KẾT QUẢ

1. Các thông số lâm sàng

Các đối tượng nghiên cứu thuộc 3 nhóm NBT, THAKDTT, THADTT không có sự khác biệt có ý nghĩa về tuổi đời và phân bố giới tính. Huyết áp tâm

thu (HATT), huyết áp tâm trương (HATC), huyết áp hiệu số (HAHS) của người bình thường đương nhiên là thấp hơn rất nhiều so với người bệnh tăng huyết áp ngay cả khi chưa có DTT. Sự khác biệt là rất có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (*). Huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp hiệu số ở người THADTT cao hơn một cách có ý nghĩa so với người THAKDTT với giá trị p nhỏ hơn từ 0,01 (§) đến 0,001 (#) (bảng I).

2. Các thông số siêu âm một bình diện

Những kết quả cơ bản được trình bày trong bảng II.

Các kết quả cho thấy, phần trăm cơ cơ và phần số tổng mẫu không có sự khác biệt giữa những người bình thường và bệnh nhân tăng huyết áp chưa có biểu hiện dây thất trái trên siêu âm. Nhưng các giá trị của hai thông số này thấp hơn một cách có ý nghĩa ở các bệnh nhân tăng huyết áp có dây thất trái ($p < 0,001$).

Chỉ số h và tỷ lệ tư tăng lên rõ rệt các bệnh nhân tăng huyết áp nhất là khi đã có dây thất trái. Sự khác nhau là rất có ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhóm NBT và giữa hai nhóm bệnh nhân tăng huyết áp ($p < 0,001$).

Chỉ số khối lượng cơ thất trái không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm NBT và THAKDTT. Đường kính nhĩ trái tăng cao một cách rõ rệt ở nhóm bệnh nhân THADTT khi tiến hành sơ sánh với người bình thường cũng như với những trường hợp THAKDTT.

3. Các thông số Doppler

Kết quả nghiên cứu được trình bày theo bảng III.

Về dòng đổ đầy thất trái, chúng tôi nhận thấy ở những bệnh nhân tăng huyết áp tốc độ tối đa của dòng đổ đầy nhanh (E) giảm đi một cách có ý nghĩa so với người khỏe mạnh. Ngược lại vận tốc sóng A (A) có xu hướng tăng cao đặc biệt với các bệnh nhân có biểu hiện dây thất trái làm cho tỷ lệ E/A giảm xuống. Sự khác biệt với $p < 0,001$ khi so sánh với người bình thường và từ 0,01 đến 0,001 giữa hai nhóm bệnh nhân tăng huyết áp.

Bảng I. Các thông số lâm sàng

Thông số	NBT (n = 77)	THAKDTT (n = 121)	THADTT (n = 64)
Tuổi (năm)	54,1 $\pm$ 11,5	57,0 $\pm$ 9,8	57,6 $\pm$ 9,6
Huyết áp tâm thu (mmHg)	119,8 $\pm$ 8,4	158,9 $\pm$ 17,8 *	166,8 $\pm$ 17,8 * §
Huyết áp tâm trương (mmHg)	76,9 $\pm$ 5,6	97,5 $\pm$ 7,1 *	103,3 $\pm$ 10,9 * §
Huyết áp hiệu số (mmHg)	42,9 $\pm$ 6,1	61,5 $\pm$ 15,4 *	63,5 $\pm$ 14,8 *

Người bình thường khác biệt so với người tăng huyết áp *: $p < 0,001$; người tăng huyết áp có dây thất trái khác với người tăng huyết áp không dây thất trái §: $p < 0,01$; #: $p < 0,001$.

ĐÁNH GIÁ CÁC THÔNG SỐ VỀ TỐC ĐỘ DÒNG ĐỔ ĐẦY THẤT TRÁI VÀ THẤT PHẢI Ở NHỮNG BỆNH NHÂN TĂNG HUYẾT ÁP BẰNG PHƯƠNG PHÁP SIÊU ÂM TIM DOPPLER

BS. Tạ Mạnh Cường, BS. Nguyễn Tuyết Minh,
TS. Nguyễn Ngọc Tước, GS. Phạm Gia Khải
Viện Tim mạch Việt Nam

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Có thể nói, một trong những dấu hiệu xuất hiện đầu tiên trong các bệnh tim do tăng huyết áp đó là sự rối loạn của dòng đổ đầy thất trái. Rối loạn này phụ thuộc vào trọng lượng khối cơ thất trái, tiền gánh, hậu gánh và tình trạng tuổi máu cơ tim. Phi đại thất trái là một hiện tượng thích nghi trước sự biến đổi của các yếu tố như tăng sức cản ngoại biên, giảm độ giãn thành mạch, tăng hàm lượng muối trong cơ thể, nhưng phi đại thất trái lại mang ý nghĩa tiên lượng không tốt đối với người bệnh. Phần lớn các bất thường về chức năng tâm trương là hậu quả của sự phi đại thất trái, tuy nhiên, các rối loạn của dòng đổ đầy thất trái có thể xuất hiện ngay cả khi thất trái chưa có dấu hiệu phi đại (8; 11; 14).

Do sự tương tác hoạt động giữa hai thất, người ta nhận thấy rằng ở người bệnh tăng huyết áp, dòng đổ đầy thất phải cũng có những thay đổi. Tuy vậy cho đến nay chúng tôi mới chỉ tham khảo được công trình nghiên cứu của Chakko (8) và gần đây là Qirko (15) nghiên cứu về những thay đổi của dòng đổ đầy thất phải ở bệnh nhân tăng huyết áp má thối.

Vì vậy chúng tôi tiến hành thăm dò dòng đổ đầy thất trái và thất phải trên người bệnh tăng huyết áp và người khỏe mạnh bằng phương pháp siêu âm tim Doppler nhằm mục đích:

- 1) Nghiên cứu sự thay đổi của các tốc độ dòng đổ đầy hai thất ở người bệnh tăng huyết áp.
- 2) Tìm hiểu sự liên quan giữa các tốc độ đổ đầy nói trên với lứa tuổi, con số huyết áp và các thông số siêu âm - Doppler tim.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi gồm:

- 77 người bình thường (NBT) khỏe mạnh, không mắc các bệnh lý về tim mạch (hiện tại cũng như trong tiền sử), huyết áp dưới 140/90 mmHg, tuổi đời từ 32-80 (trung bình $54,1 \pm 11,5$) trong đó số nam giới là 45, 185 người tăng huyết áp nguyên phát, tuổi đời từ 32-80 (trung bình $57,2 \pm 9,7$), trong đó số lượng nam giới là 99.

Trong tất cả các trường hợp nghiên cứu, nhịp tim đều là nhịp xoang trên điện tâm đồ. Các trường hợp tăng huyết áp đều có phân số tổng máu trên 40%. Các bệnh lý về van tim và màng ngoài tim phối hợp đều bị loại ra khỏi nghiên cứu này.

Huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương được đo bằng huyết áp kế thủy ngân theo những quy định của Tổ chức Y tế thế giới. Huyết áp hiệu số là hiệu số giữa huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương.

2. Các thông số siêu âm tim một bình diện

Đối tượng nghiên cứu được làm siêu âm tim trên máy siêu âm INTERSPECT XL, đầu dò 2,5 MHz, có hình ảnh điện tâm đồ kèm theo trong quá trình làm siêu âm tim. Các phép đo được thực hiện dưới sự hướng dẫn của siêu âm hai bình diện và các thông số đưa vào nghiên cứu bao gồm:

- Đường kính cuối tâm trương và cuối tâm thu thất trái,
- Bề dày của vách liên thất và thành sau thất trái,
- Đường kính nhĩ trái,

Các hệ quả từ các phép đo nói trên gồm:

- Chiều dày trung bình của vách liên thất và thành sau thất trái (h),
- Đường kính trước sau thất trái (r = đường kính cuối tâm trương thất trái/2),
- Tỷ lệ r/r ,
- Chỉ số khối lượng cơ thất trái được tính theo công thức của Devereux.

Dựa theo chỉ số khối lượng cơ thất trái, những bệnh nhân tăng huyết áp sẽ được chúng tôi chia làm hai nhóm: nhóm bệnh nhân tăng huyết áp không dày thất trái và nhóm tăng huyết áp đã dày thất trái.

Chúng tôi xin trình bày thêm ở đây là trên tổng số 106 người khỏe mạnh đã được chúng tôi thăm dò chỉ số khối lượng cơ thất trái (CKLCTT) bằng siêu âm, giá trị bình thường của chỉ số khối lượng cơ thất trái ở nam giới là $92,44 \pm 14,13$ g/m² và nữ giới là $87,12 \pm 12,80$ g/m² (chi tiết của nghiên cứu sẽ được chúng tôi công bố trong số tạp chí gần đây nhất).

Theo các giá trị này, nhóm bệnh nhân tăng huyết áp không dày thất trái (THAKDTT) bao gồm 121 người, trong đó có 60 nam giới (CKLCTT < 120,70 g/m²) và 61 nữ giới (CKLCTT < 112,72 g/m²).

Bảng IV. Các hệ số hồi quy tuyến tính

Dòng đổ đầy	Thông số	Đối tượng	Tuổi	HATT	HATC	TLKCTT	h	h/r
Thất trái	E/A	NBT	-0,65	-0,25	KLQ	KLQ	KLQ	-0,35
		THA	-0,42	-0,30	-0,28	-0,43	-0,44	-0,38
Thất phải	E/A	NBT	-0,42	-0,26	KLQ	KLQ	KLQ	KLQ
		THA	-0,21	-0,22	-0,19	KLQ	-0,20	-0,23

KLQ : không có sự liên quan tuyến tính

tỷ lệ E/A với các thông số h, h/r cũng chỉ thiết lập được trên các bệnh nhân tăng huyết áp. Sự liên quan với tuổi, huyết áp tâm thu, ngược lại, được ghi nhận cả trên nhóm NBT (bảng IV).

Một mối liên quan đáng lưu ý khác đó là sự liên quan giữa tỷ lệ E/A của hai thất trong nhóm người bình thường và nhóm người bệnh tăng huyết áp cũng đã được ghi nhận. Nói chung, các hệ số tương quan r đều dưới 0,5 ($r = 0,48$; $p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

1. Dòng đổ đầy thất trái ở những bệnh nhân tăng huyết áp

Sự biến đổi của dòng đổ đầy thất trái xảy ra ở bệnh nhân tăng huyết áp với đặc điểm giảm vận tốc dòng chảy tâm trương, tăng vận tốc dòng đổ đầy ở giai đoạn nhĩ thu như kết quả nghiên cứu của chúng tôi vừa trình bày cũng đã được ghi nhận bởi các tác giả nước ngoài (7; 9). Một số yếu tố tham gia vào sự hình thành đặc điểm của những thay đổi này đó là tăng trọng lượng khối cơ thất trái, tăng bề dày thành thất và những thay đổi về hình thể thất trái (2; 5).

Trọng lượng khối cơ thất trái được coi là một yếu tố dự đoán đối với sự tiến triển của bệnh tăng huyết áp như nhiều tác giả đã kết luận một lần nữa lại được chứng tỏ qua nghiên cứu của chúng tôi. Cùng với sự gia tăng của trọng lượng khối cơ thất trái, những thay đổi của các tốc độ dòng đổ đầy theo những chiều hướng trái ngược nhau thể hiện sự suy giảm chức năng tâm trương ngày một nặng nề ở các bệnh nhân tăng huyết áp. Inoue và cộng sự (16) cũng đã ghi nhận sự tương quan giữa khối lượng cơ thất trái và các rối loạn của dòng đổ đầy thất trái ở những bệnh nhân tăng huyết áp. Điều này hoàn toàn phù hợp với những quan điểm hiện nay về cơ chế sinh lý bệnh học của suy chức năng tâm trương trong các bệnh tim do tăng huyết áp.

Như chúng ta đã biết, suy chức năng tâm trương trong các bệnh tim do tăng huyết áp có thể có hai nguồn gốc: 1) tăng độ cứng của buồng thất - một yếu tố mang tính thu động của giai đoạn đổ đầy tâm thất (compliance giảm) và 2) giảm độ giãn tâm thất - một yếu tố chủ động đòi hỏi phải được cung cấp năng lượng.

Độ cứng của buồng thất liên quan trực tiếp đến khối lượng và độ cứng của cơ tim (do hiện tượng xơ hoá) và liên quan ngược với thể tích tâm thất. Trong

trường hợp phì đại thất trái, cả 3 yếu tố này bị ảnh hưởng làm cho độ cứng tâm thất tăng. Người ta nhận thấy diễn biến của suy chức năng tâm trương có thể song hành với những thay đổi của trọng lượng khối cơ thất trái. Tuy vậy, có từ 40 đến 80% các bệnh nhân tăng huyết áp có biểu hiện suy chức năng tâm trương trước khi xuất hiện những dấu hiệu đầu tiên của phì đại thất trái (2; 4; 5).

Một số công trình nghiên cứu của các tác giả nước ngoài nhận thấy những thay đổi của các tốc độ dòng đổ đầy liên quan với những những thay đổi về mặt hình thể thất trái (tỷ lệ h/r) chặt chẽ hơn là với chỉ số khối cơ thất trái (12; 13). Meloni và cộng sự (13) không tìm thấy sự liên quan có ý nghĩa giữa các thông số dòng đổ đầy thất trái với chỉ số khối lượng cơ thất trái nhưng tác giả nhận thấy các thông số của tốc độ dòng chảy liên có ý nghĩa với chỉ số h/r. Qirko (15) chỉ tìm thấy sự liên qua giữa tỷ lệ E/A của dòng đổ đầy thất phải với chỉ số khối lượng cơ thất trái ($r = -0,33$; $p < 0,01$) trong khi đó, các thông số của dòng đổ đầy cả hai thất đều liên quan có ý nghĩa với các chỉ số h và h/r. Điều này cho phép giải thích một phần về sinh lý bệnh học của suy chức năng tâm trương trong trường hợp chưa có phì đại thất trái, đồng thời nói lên tầm quan trọng của bề dày thành thất và hình thái thất trái đối với dòng đổ đầy ở người bình thường cũng như trong trường hợp bệnh lý.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận sự liên quan có ý nghĩa giữa các thông số về tốc độ dòng đổ đầy hai thất với các chỉ số h và h/r. Mặt khác, mối liên quan giữa tỷ lệ E/A của dòng đổ đầy thất trái với chỉ số khối lượng cơ thất trái cũng đã được thiết lập. Vấn đề có thể đo số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu khác nhau nhưng chúng tôi cũng hoàn toàn nhất trí với quan điểm của các tác giả cho rằng các biến đổi của các tốc độ dòng đổ đầy thất trái ở các bệnh nhân tăng huyết áp không chỉ giải thích đơn thuần bằng sự thay đổi của bề dày thành thất và hình thể thất trái (14).

2. Dòng đổ đầy thất phải ở các bệnh nhân tăng huyết áp

Có thể nói những nghiên cứu đầu tiên về chức năng tâm trương thất phải bằng phương pháp Doppler đã được tiến hành trên những bệnh nhân mắc bệnh mạch vành (9). Năm 1990, Chakko (6), rồi đến năm 1994, Qirko và cộng sự (15) đã ghi nhận những bất thường của dòng đổ đầy thất phải ở các bệnh nhân tăng huyết áp. Nghiên cứu này của chúng tôi một lần nữa khẳng định nhận xét tỷ lệ E/A thất phải cũng giảm đi ở các bệnh nhân

tăng huyết áp. Mặt khác, chúng tôi cũng nhận thấy những bất thường của dòng đổ đầy thất phải xảy ra ngay cả khi trọng lượng khối cơ thất trái nằm trong giới hạn bình thường, tuy nhiên nó giảm đi nhiều hơn trong trường hợp có phì đại thất trái. Tuy nhiên, chúng tôi chỉ nhận thấy mối liên quan tuyến tính có ý nghĩa giữa tỷ lệ E/A với các chỉ số h, hsr mà thôi. Qua đây chúng ta nhận thấy những biến đổi của tốc độ dòng đổ đầy thất phải ở các bệnh nhân tăng huyết áp ít nhất một phần là do hậu quả của sự dày thành tâm và những thay đổi khác về mọi hình thái thất trái.

Sự liên quan có ý nghĩa giữa tỷ lệ E/A của dòng đổ đầy thất trái và tỷ lệ E/A của dòng đổ đầy thất phải ở cả người bình thường và người bệnh tăng huyết áp gợi ý những bất thường của dòng đổ đầy thất phải có thể còn là hậu quả của mối liên hệ tương tác giữa hai tâm thất trong thời kỳ tâm trương. Vai trò của vách liên thất trong hoạt động tâm trương của tim đã được lưu ý trong trường hợp này [10].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu hình ảnh đổ đầy thất trái và thất phải của 185 bệnh nhân tăng huyết áp và liên hành so sánh với hình ảnh đổ đầy thất trái của 77 người bình thường cùng độ tuổi chúng tôi nhận thấy:

- Ở các bệnh nhân tăng huyết áp:
 - khi trọng lượng khối cơ thất trái vẫn còn nằm trong giới hạn bình thường thì vận tốc tối đa của dòng đổ đầy đầu tâm trương đã giảm đi một cách đáng kể ($p < 0,001$). Vận tốc tối đa của giai đoạn nhĩ thu (A), ngược lại, tăng cao một cách rõ rệt ($p < 0,001$). Tình trạng này khiến tỷ lệ E/A giảm xuống một cách có ý nghĩa so với người bình thường ($p < 0,001$).
 - khi trọng lượng khối cơ thất trái đã tăng cao trên giới hạn bình thường thì những thay đổi nổi trên của tốc độ dòng đổ đầy càng trở nên rõ rệt hơn, sâu sắc hơn, ngay cả khi liên hành đối chiếu với những bệnh nhân tăng huyết áp nhưng chưa dày thất trái cùng độ tuổi.
 - tỷ lệ E/A của dòng đổ đầy thất trái và thất phải liên quan một cách có ý nghĩa với tuổi, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, bề dày thành thất và tỷ lệ bề dày thành thất/dường kính trước sau thất trái. Sự liên quan với chỉ số khối lượng cơ thất trái chỉ được ghi nhận đối với tỷ lệ E/A của dòng đổ đầy thất trái mà thôi.
- Ở người bệnh tăng huyết áp và người bình thường, tỷ lệ E/A của dòng đổ đầy thất trái liên quan một cách có ý nghĩa với tỷ lệ E/A của dòng đổ đầy thất phải. Điều này chứng tỏ phần nào mối quan hệ tương tác trong hoạt động tâm trương của hai tâm thất trong điều kiện sinh lý cũng như bệnh lý.

Tài liệu tham khảo

1. Tạ Mạnh Cường, Nguyễn Tuyết Minh, Nguyễn Ngọc Tú: Bước đầu nghiên cứu một số chỉ số về chức năng tâm trương của người bình thường bằng phương pháp siêu âm tim Doppler. *Tạp chí Tim mạch học*, 1996, số 9, tr. 1-13.

2. Tạ Mạnh Cường, Phạm Gia Khải, Nguyễn Ngọc Tú: Chẩn đoán và điều trị suy tim dựa theo các hình thái rối loạn chức năng thất trái. *Tạp chí Tim mạch học* 1997, số 11 tr. 22-25.
3. Tạ Mạnh Cường, Nguyễn Tuyết Minh, Nguyễn Ngọc Tú, Phạm Gia Khải: Bước đầu nghiên cứu sự liên quan của chức năng tâm trương thất trái với một số yếu tố sinh lý ở người khoẻ mạnh. *Tóm tắt các báo cáo khoa học tại hội nghị khoa học nghiên cứu sinh lần thứ III*- Đại học Y Hà Nội, tháng 11-1997, tr.26.
4. Tạ Mạnh Cường: Ghi nhận suy chức năng tâm trương thất trái. *Tạp chí Tim Mạch học* 1998, số 15, tr. 36-45.
5. Tạ Mạnh Cường: Sinh lý bệnh học của suy chức năng tâm trương trong các bệnh tim do tăng huyết áp. *Tạp chí Tim Mạch học* 1999, số 17, tr. 64-72.
6. Chakko S., De Marchena E., Kessler K.M. et al. Right ventricular diastolic function in systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1990; 65: 1117-1120.
7. Fouad F.M., Slominski J.M., Tarazzi R.C.: Left ventricular diastolic function in hypertension. Relation to left ventricular mass and systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1983; 3: 1500-1506.
8. Fouad F.M., Tarazzi R.C., Gallagher J.H. et al.: Abnormal left ventricular relaxation in hypertensive patients. *Circ Sci* 1980; 59: 411s.
9. Fujii J., Yazaki Y., Sawada H., Tadanori A., Watanabe H., Kato K.: Noninvasive assessment of left and right ventricular filling in myocardial infarction with a two dimensional Doppler echocardiographic method. *Am J Cardiol*. 1985; 5: 1155-1160.
10. Gasasch W. H., Levin H. J., Quinones M.A., Alexander J.K.: Left ventricular compliance mechanisms and clinical implications. *Am J Cardiol*. 1976; 38: 645-653.
11. Inoue I., Massie B., Loge D., Topic N., Silverstein D., Simpson P., Tubau J.: Abnormal left ventricular filling: an early finding in mild to moderate hypertension. *Am J Cardiol*. 1985; 53: 20- 138.
12. Marabotti C., Genovesi Elae A., Palombo C. et al.: Echo Dopler assessment of left ventricular filling in borderline hypertension. *Am J Hypertension* 1989; 2: 891-897.
13. Meloni L., Ruscazio M., Lai L. et al.: Different patterns of left ventricular filling in arterial hypertension. *Eur Heart J*, 1990; 11: 302-310.
14. Pasierski T., Miskiewicz Z.C., Pearson A.C.: Factors influencing transmitral flow velocity in normal and hypertensive subjects. *Am Heart J*, 1991; 122: 1101-1106.
15. Qirko S., Tase M., Popa Y.: Evaluation par échocardiographie doppler des remplissages ventriculaires droit et gauche au cours de l'hypertension artérielle. *Arch Mal Coeur* 1992; 85: 1085-1089.

ĐAU THẮT NGỰC KHÔNG ỔN ĐỊNH

YEREM YEGHIAZARIANS, M.D., JOEL B. BRAUNSTEIN, M.D.,
ARMAN ASKARI, M.D., AND PETER H. STONE, M.D.

Người dịch: Thạc sĩ, BS. Phạm Thái Sơn - Viện Tim Mạch Việt Nam

Hàng năm, hơn một triệu lượt bệnh nhân nhập viện do đau thắt ngực không ổn định; 8 - 8% trong số này có nhồi máu cơ tim hoặc tử vong trong năm đầu tiên sau chẩn đoán. Nhiều định nghĩa khác nhau về đau thắt ngực không ổn định đã được đưa ra, nhưng đến năm 1989, Braunwald đã đưa ra hệ thống phân loại nhằm đảm bảo tính thống nhất xếp loại cũng như việc chẩn đoán và tiên lượng bệnh. Hệ thống này được sử dụng để phân loại chứng đau thắt ngực theo mức độ nặng của biểu hiện lâm sàng, xác định rõ đau thắt ngực cấp lúc nghỉ (trong vòng 48 giờ trước), đau thắt ngực bán cấp lúc nghỉ (trong tháng trước nhưng không có trong vòng 48 giờ trước) hoặc sự khởi phát mới của cơn đau thắt ngực tăng dần (bệnh nặng lên từ từ); hoàn cảnh lâm sàng mà cơn đau thắt ngực xuất hiện cũng được xác định rõ như: cơn đau xảy ra khi có hoặc không có các bệnh cảnh khác (chẳng hạn: thiếu máu, sốt, giảm oxy máu, nhịp tim nhanh, hoặc nhiễm độc giáp) hoặc cơn đau xảy ra trong vòng hai tuần sau nhồi máu cơ tim cấp; và không biết có bất thường về điện tâm đồ hay không. Dựa vào đặc tính không giống nhau trong biểu hiện lâm sàng của cơn đau thắt ngực không ổn định chúng ta không ngạc nhiên về tiên lượng bệnh là hoàn toàn khó khăn.

Gần đây, thuật ngữ "Hội chứng mạch vành cấp" (acute coronary syndrome) đã được sử dụng để mô tả hình ảnh bệnh lý bao gồm đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không sống Q (nói chung không có đoạn ST chênh lên), và nhồi máu cơ tim có sống Q (có kèm đoạn ST chênh lên). Bệnh nhân với đau thắt ngực không ổn định và bệnh nhân có nhồi máu cơ tim không sống Q thường có các biểu hiện bệnh giống nhau, và việc phân biệt hai tình trạng này có thể mất vài giờ hoặc vài ngày dựa vào kết quả xét nghiệm các men-tim. Nhiều nghiên cứu trước đây, được đưa ra thảo luận trong bài viết này, tổ những bệnh nhân đưa vào nghiên cứu trước khi các đánh giá về men-tim được sử dụng, những nghiên cứu hiện nay điều tra cả các biểu hiện lâm sàng. Trong bài báo này chúng tôi sẽ nhấn mạnh về sinh lý bệnh và điều trị đau thắt ngực không ổn định và phân biệt với nhồi máu cơ tim không sống Q, nếu có thể và thích hợp.

BỆNH SINH

Khởi phát khe nứt và vỡ các mảng xơ vữa mạch vành

Vỡ các mảng xơ vữa là một quá trình bệnh lý phức tạp, giữ vai trò trung tâm khởi đầu các hội chứng mạch vành cấp. Tắc động mạch

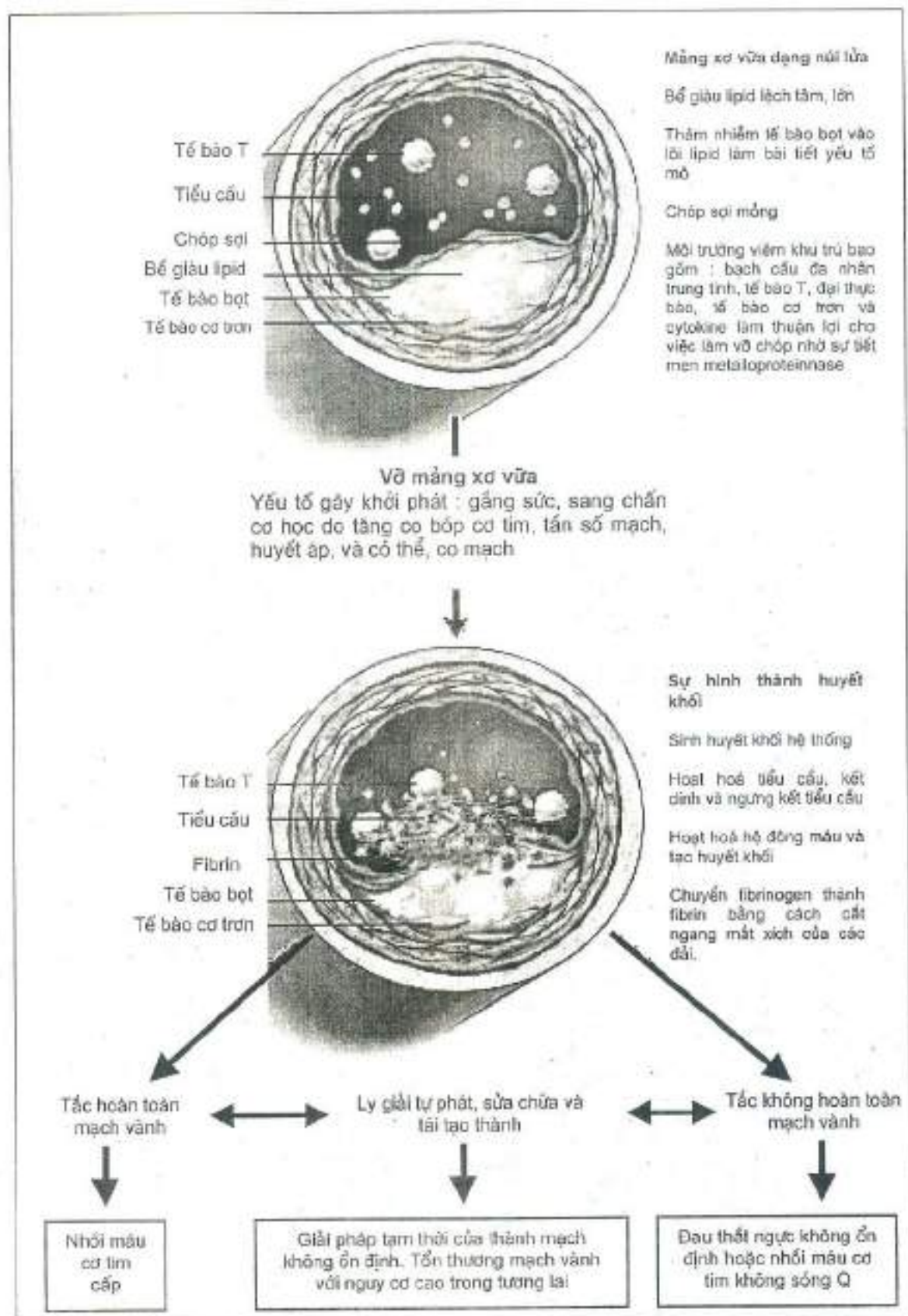
đột ngột, hoàn toàn hoặc gần hoàn toàn thường xảy ra ở những động mạch đã có hẹp nhẹ trước đó. Hai phần ba động mạch có mảng xơ vữa vỡ và tạo ra huyết khối làm tắc mạch hoàn toàn là có hẹp 50% hoặc ít hơn trước khi mảng xơ vữa vỡ, và 97% bệnh nhân có hẹp lúc đầu ít hơn 70%. Tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không ổn định thường phức tạp và có hình ảnh không đồng tâm trên chụp động mạch vành, hình ảnh này chứng tỏ mảng xơ vữa đã bị vỡ với các huyết khối bám chống lên.

Các mảng xơ vữa "chín muồi" được tạo ra từ hai thành phần chính: lõi giàu lipid và mạng lưới protein ngoại bào mà tạo thành chóp sợi. Bề lipid lớn, lồi, thâm và thâm nhiễm tế bào bọt là đặc điểm của lõi lipid thường gặp nhất trong các mảng xơ vữa có khe nứt hoặc vỡ. Phần lớn các tổn thương vỡ này xảy ra ở những vị trí có sang chấn cơ học lớn nhất, đặc biệt nhất là chỗ nối của chóp mảng xơ vữa và nội mạc bình thường ngay cạnh hoặc các vùng chịu gánh nặng của bề lipid. Các khe nứt xảy ra ở các vị trí chóp bị yếu và không xảy ra ở các vị trí phải chịu các sang chấn cơ học lớn nhất được cho là khởi đầu bằng việc tiết men proteinase của các đại thực bào làm thoái hoá chóp sợi (Hình 1).

Sự hình thành huyết khối cấp và ngưng kết tiểu cầu

Sự hình thành huyết khối khu trú xảy ra sau khi vỡ mảng xơ vữa là do sự tương tác qua lại phức tạp giữa lõi lipid, các tế bào cơ trơn, đại thực bào và collagen. Lõi lipid là chất nền tốt nhất cho sự hình thành huyết khối giàu tiểu cầu, và các tế bào cơ trơn và tế bào bọt trong lõi có tương quan với nhau như những yếu tố mô của các mảng xơ vữa không ổn định. Qua khảo sát về máu, người ta thấy yếu tố mô tương tác với yếu tố VIIa để bắt đầu một loạt các phản ứng men dẫn đến sự hình thành cục máu đông khu trú và tăng động fibrin. Do có sự cân bằng tinh vi giữa quá trình tạo huyết khối và tiêu huyết khối nội sinh nên một vài thương tổn mạch máu cấp mất đi khi các khe nứt được sửa chữa.

Giống như sự đáp ứng với bất kỳ loại vỡ nội mạc thành mạch khác, tiểu cầu ngưng kết và phóng thích các thành phần hạt làm tăng truyền mạnh hơn sự ngưng kết tiểu cầu, cơ mạch và hình thành huyết khối (Hình 1). Các yếu tố hệ thống và quá trình viêm cũng góp phần làm thay đổi các con đường cầm máu và đông máu và có thể phần nào giữ vai trò khởi phát sự hình thành huyết khối từng lúc là điểm đặc trưng của đau thắt ngực không ổn định. Các chất phản ứng viêm trong pha cấp, cytokine, nhiễm trùng mạn



Hình 1. Sinh lý bệnh các hội chứng lâm sàng của đau thắt ngực không ổn định. Một số yếu tố sinh lý làm khởi phát hiện tượng vỡ màng xơ vữa dẫn đến hoạt hoá, kết dính và ngưng kết tiểu cầu và hoạt hoá tăng hai kết quả hình thành huyết khối nghẽn mạch. Nếu quá trình này làm tắc động mạch vành hoàn toàn thì nhồi máu cơ tim cấp sẽ xảy ra với đoạn ST chênh cao. Nếu quá trình dẫn đến hẹp nhiều nhưng động mạch vành vẫn giữ được hình thái, thì đau thắt ngực không ổn định xảy ra.

và sự phóng thích các catecholamine có thể làm kích thích hệ thống làm tăng sinh các yếu tố mô, hoạt hoá tiền đông máu hay tăng khả năng ngưng kết tiểu cầu (Hình 1).

Co thắt mạch vành

Mặc dù không phải là trọng tâm trong sinh lý bệnh cơ bản của hội chứng mạch vành cấp, co mạch trong thời gian ngắn có thể góp phần vào tình bất ổn mạch máu do làm thay đổi các mảng xơ vữa đã có từ trước, gây vỡ lớp nội mạc mạch và các đại thực bào xâm nhập vào hoặc ngưng kết tiểu cầu xảy ra. Quá trình này, ngược trở lại, có thể dẫn đến hình thành các tế bào bọt và tăng sinh các tế bào cơ trơn.

Bào mòn và không làm vỡ các mảng xơ vữa mạch vành

Cơ chế về độ hẹp lòng mạch có lẽ liên quan đến sự sinh sản nhanh và sự di trú của tế bào cơ trơn đáp ứng với tổn thương nội mạc mạch. Những thay đổi nhanh về hình dạng và kích thước của tổn thương do sự bành trướng của cơ trơn có thể dẫn đến hẹp lòng mạch và các triệu chứng thiếu máu cơ tim tương đối đột ngột. Các kỹ thuật hiện nay không thể phân biệt rõ bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp do vỡ mảng xơ vữa thông thường với các bệnh nhân có triệu chứng nhưng do sự bào mòn nhẹ hoặc do thay đổi hình dạng mảng xơ vữa.

ĐIỀU TRỊ BẰNG THUỐC

Điều trị chống tiểu cầu

Aspirin

Aspirin ức chế men cyclooxygenase của tiểu cầu bằng phản ứng acetyl hoá không thuận nghịch, như vậy ngăn cản sự tạo thành thromboxane A_2 . Nghiên cứu kết hợp với Hội tụ chiến binh, một thử nghiệm đa trung tâm ở Canada, và nghiên cứu của Viện Tim Montreal đã xác định aspirin làm giảm 51 đến 72% nguy cơ tử vong do các nguyên nhân ở tim và do nhồi máu cơ tim gây hoặc không gây chết người ở những bệnh nhân có đau thắt ngực không ổn định. Khả năng ức chế ngưng kết tiểu cầu của aspirin tương ứng với phạm vi liều khá rộng, khuyến cáo gây đầy cho thấy liều điều trị đầu tiên phải ít nhất là 160mg/ngày, sau đó là 80 đến 325mg/ngày cho một trị liệu không giới hạn về thời gian với sự hiểu biết rõ là liều cao của aspirin thường có các tác dụng phụ ở dạ dày-ruột. Aspirin bị hạn chế khả năng làm giảm ngưng kết tiểu cầu do thuốc không ức chế hoàn toàn sự hoạt hoá tiểu cầu (sự hoạt hoá được tạo ra nhờ adenosin diphosphate (ADP), collagen, nồng độ

thấp của thrombin) và thuốc không ức chế sự kết dính tiểu cầu.

Ticlopidine

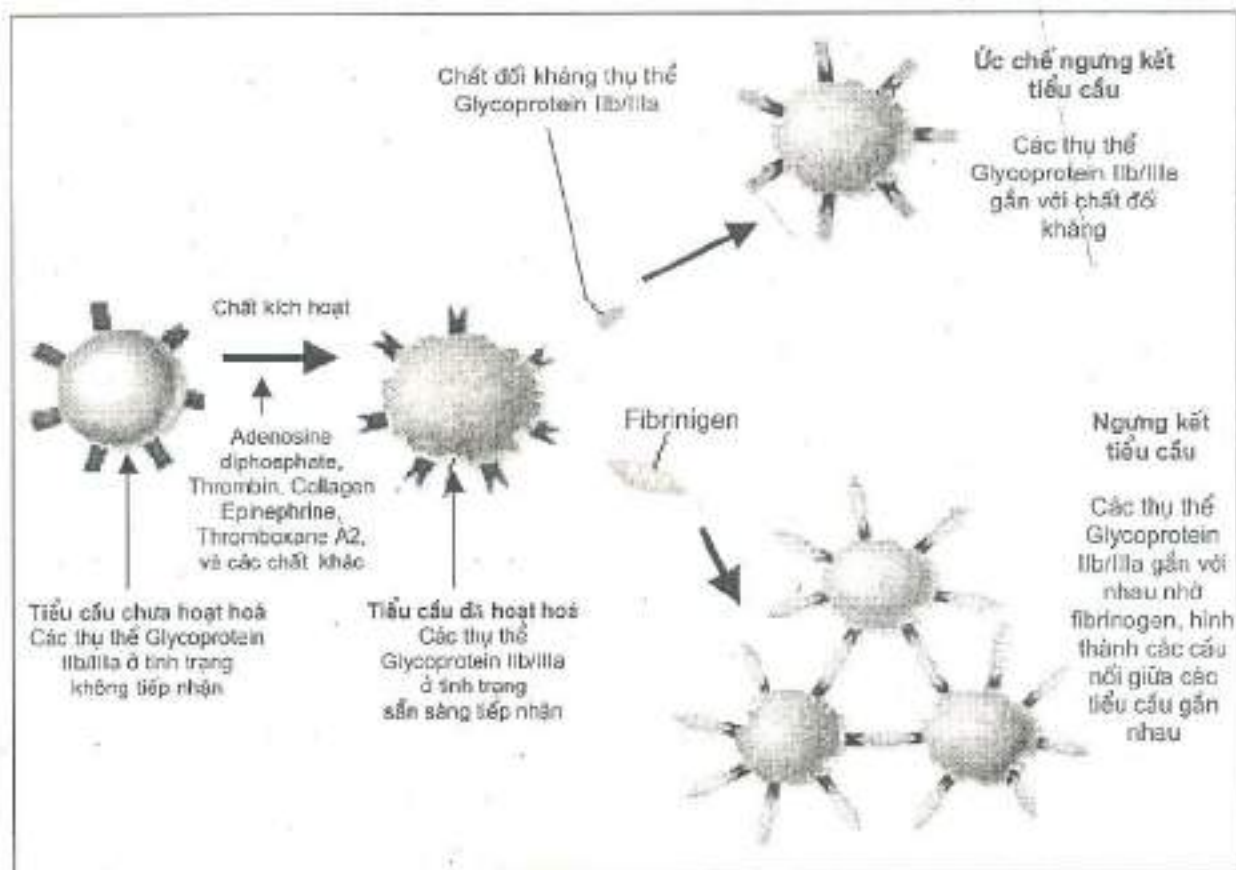
Ticlopidine, một dẫn xuất của thienopyridine, biểu hiện như một thuốc có tác dụng theo cách thứ hai thay thế cho aspirin trong điều trị cơn đau thắt ngực không ổn định và cũng có vai trò như trị liệu hỗ trợ cùng với aspirin để phòng tạo huyết khối sau đặt giá đỡ (stent) trong động mạch vành. Bằng cơ chế khác với aspirin, ticlopidine ức chế cả ngưng kết tiểu cầu qua trung gian ADP và ức chế qua trình làm biến đổi thụ thể đối với fibrinogen của tiểu cầu thành dạng có ái lực cao. Nghiên cứu "Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile" đã chứng minh sử dụng thêm ticlopidine với các điều trị thông thường đã làm giảm 46,3% tỷ lệ tử vong ban đầu và nhồi máu cơ tim không gây chết người ở những bệnh nhân có đau thắt ngực không ổn định (7,3% ở nhóm có dùng ticlopidine so với 13,6% ở nhóm dùng giả dược; $p = 0,009$). Các hướng dẫn thực hành lâm sàng cho thấy ticlopidine có thể là thuốc thay thế cho aspirin ở những bệnh nhân nhạy cảm với aspirin hoặc không dung nạp thuốc ở dạ dày-ruột, mặc dù có 2,4% các trường hợp dùng ticlopidine có giảm bạch cầu hạt nặng, trở lại bình thường sau khi ngừng thuốc, làm hạn chế sử dụng thuốc rộng rãi.

Clopidogrel

Clopidogrel là một dẫn xuất mới của thienopyridine, cùng nhóm với Ticlopidine. Thuốc tác động lên sự hoạt hoá phức bộ glycoprotein IIb/IIIa phụ thuộc ADP và ức chế khả năng ngưng kết tiểu cầu. Clopidogrel có ít tác dụng phụ hơn ticlopidine và chưa có báo cáo nào về tác dụng làm giảm bạch cầu hạt. Trong một nghiên cứu năm 1996, có 19.185 bệnh nhân bị bệnh xơ vữa mạch máu, với biểu hiện như đột quỵ nhồi máu não, nhồi máu cơ tim hoặc bệnh mạch máu ngoại biên có triệu chứng, đã được nhận ngẫu nhiên hoặc là clopidogrel hoặc aspirin. Sau một thời gian theo dõi trung bình là 1,9 năm, clopidogrel có tác dụng hơn aspirin trong việc làm giảm nguy cơ kết hợp của đột quỵ nhồi máu não, nhồi máu cơ tim hay tử vong do bệnh mạch máu (5,3% so với 5,8%; $p = 0,04$). Tuy nhiên, khi phân tích độc lập phân nhóm nhồi máu cơ tim người ta thấy thuốc không có tác dụng tốt hơn (5,0% so với 4,8%; $p = 0,86$).

Các thuốc đối kháng thụ thể Glycoprotein IIb/IIIa của tiểu cầu

Không giống như các thuốc kháng tiểu cầu khác chỉ có tác dụng trên một trong những con đường khác nhau làm ảnh hưởng đến sự



Hình 2. Quá trình hoạt hoá và ngưng kết tiểu cầu và ức chế sự ngưng kết tiểu cầu bằng các chất ức chế thụ thể Glycoprotein IIb/IIIa.

Sự hoạt hoá làm thay đổi hình dạng của tiểu cầu và cũng làm thay đổi hình dạng của các thụ thể Glycoprotein IIb/IIIa, chuyển các thụ thể từ tình trạng không tiếp nhận thành sẵn sàng tiếp nhận. Các thụ thể Glycoprotein IIb/IIIa sẵn sàng tiếp nhận gắn với các phân tử fibrinogen và hình thành các cầu nối giữa các tiểu cầu kế cận nhau và làm thuận lợi cho sự ngưng kết tiểu cầu. Các thuốc ức chế thụ thể Glycoprotein IIb/IIIa cũng gắn với các thụ thể Glycoprotein IIb/IIIa, ngăn chặn sự kết nối với fibrinogen và như vậy tránh được sự ngưng kết tiểu cầu.

ngưng kết tiểu cầu, các chất đối kháng của glycoprotein IIb/IIIa, một thụ thể trên tiểu cầu để kết dính các protein như fibrinogen và yếu tố von Willebrand (Hình 2), ức chế tối đa con đường chung cuối cùng liên quan đến sự kết dính, hoạt hoá và ngưng kết tiểu cầu. Có ba loại chất ức chế glycoprotein IIb/IIIa là: Các kháng thể huyền dịch chuột-người (ví dụ: abciximab); các peptide tổng hợp (ví dụ: eptifibatide) và các chất không peptide tổng hợp (ví dụ: tirofiban và lamifiban).

Sử dụng như thuốc trợ giúp cho các can thiệp mạch vành xâm nhập.

Khi sử dụng cùng với heparin và aspirin các thuốc đối kháng glycoprotein IIb/IIIa làm giảm hàng định 22 đến 56% nguy cơ tử vong, nhồi máu cơ tim hay nhu cầu can thiệp lại can thiệp tái tạo mạch máu, nhưng chúng không có tác dụng lên tỷ lệ tử vong đơn độc. Tác dụng có lợi của thuốc rất khác nhau trong từng nghiên cứu.

Trong nghiên cứu Đánh giá Tác dụng của 7E3 trong việc Phòng ngừa các biến chứng của Thiếu máu cơ tim, người ta cho bệnh nhân có nguy cơ cao về tắc mạch đột ngột dùng ngẫu nhiên hoặc tiêm trực tiếp (bolus) một liều abciximab duy nhất, hoặc tiêm trực tiếp abciximab sau đó truyền trong 12 giờ, hoặc giả dược. Khi so sánh với nhóm dùng giả dược, điều trị dùng abciximab tiêm trực tiếp và sau đó truyền tĩnh mạch đã làm giảm 35% tỷ lệ mắc bệnh ở ngày 30 (8.3% so với 12.8%, $p = 0.008$), giảm 23% sau 6 tháng (27% so với 35.1%, $p = 0.001$), và giảm 13% sau 3 năm (41.1% so với 47.2%, $p = 0.009$), tuy nhiên tỷ lệ biến chứng chảy máu nặng trong nhóm này cao gấp 2 lần nhóm dùng giả dược. Tỷ lệ tử vong là thấp giống nhau ở mỗi nhóm (1.7%), nhưng ở năm thứ 3, tiến triển dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đau thắt ngực không ổn định ít hơn 60% (5.1% so với 12.7%) ở nhóm dùng abciximab tiêm trực tiếp và sau đó truyền tĩnh mạch so với nhóm dùng giả dược.

Eptifibatide dùng ở hai liều (thấp hoặc cao) được so sánh với nhóm dùng giả được ở các bệnh nhân được thực hiện các can thiệp mạch vành qua da dưới dạng hoặc cấp cứu, hoặc cấp, hoặc theo lịch hẹn. Kết quả ở ngày 30 có triển vọng tốt trong nhóm sử dụng eptifibatide (tỷ lệ mắc bệnh: 9,2% ở nhóm dùng eptifibatide liều thấp, 9,9% ở nhóm dùng eptifibatide liều cao, và 11,4% ở nhóm dùng giả được; $p = 0.05$), nhưng tỷ lệ tử vong thấp giống nhau ở mỗi nhóm (0,5%, 0,8% và 1,1%, theo thứ tự).

Tirofiban dùng theo cách tiêm trực tiếp (bolus) sau đó truyền tĩnh mạch ở bệnh nhân có nguy cơ cao về tắc mạch đột ngột, đã làm giảm 39% tỷ lệ mắc bệnh ở ngày thứ 2 so với nhóm dùng giả được (2,7% so với 4,4%; $p = 0.005$), nhưng không có tác dụng có ý nghĩa thống kê ở ngày 30 (8,0% so với 10,4%, $p = 0.52$). Tỷ lệ tử vong giống nhau ở hai nhóm vào ngày 30 (tirofiban, 0,8%; giả được, 0,7%) và ngày 60 (1,8% và 1,4%, theo thứ tự).

Các nghiên cứu gần đây đã cố gắng nâng cao tính an toàn của các thuốc đối kháng thụ thể glycoprotein IIb/IIIa và xác định nhóm bệnh nhân thích hợp với các tác dụng có lợi khi dùng thuốc. Khi so sánh với giả được, abciximab dùng kết hợp với heparin liều thấp (liều tiêm trực tiếp (bolus) khởi đầu: 70U/kg) có tác dụng làm giảm tỷ lệ mắc bệnh ở ngày 30 giống như abciximab dùng với heparin liều chuẩn (liều tiêm trực tiếp khởi đầu: 100U/kg), (5,2% ở nhóm abciximab kết hợp heparin liều thấp so với 5,4% ở nhóm abciximab kết hợp heparin liều chuẩn và 11,7% ở nhóm dùng giả được kết hợp heparin liều chuẩn; $p = 0.001$), và có tai biến chảy máu ít hơn nhóm dùng abciximab với heparin liều chuẩn. Các tác dụng có lợi này kéo dài trong một năm. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong cải thiện không đáng kể ở ngày 30 (0,4% so với 0,3% và 0,8%, theo thứ tự, p không có ý nghĩa thống kê) hay ở 1 năm (1,8% so với 1,7% và 2,6%; p không có ý nghĩa thống kê). Có lẽ, abciximab có tác dụng tốt nhất ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao với đau thắt ngực không ổn định dai dẳng và có tăng troponin.

Sử dụng như thuốc điều trị chính

Điều trị kết hợp tirofiban, aspirin và heparin làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong hoặc nhồi máu cơ tim mới khi so sánh với điều trị kết hợp aspirin và heparin ở ngày 7 (4,9% so với 8,3%, $p = 0.006$) và ở ngày 30 (8,7% so với 11,9%, $p = 0.03$) nhưng tác dụng giống nhau ở 6 tháng (12,3% so với 15,3%, $p = 0.06$). Tỷ lệ tử vong trong 6 tháng (5,9% so với 7,0%, $p = 0.85$) và tỷ lệ các biến chứng chảy máu nặng là giống nhau ở cả hai nhóm. Phấn Ước chế Thụ thể của Tiểu cầu trong nghiên cứu Quản lý Hội chứng Thiếu máu cơ tim cục bộ (The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management

study) cho thấy tỷ lệ tử vong ngày 30 giảm 36% ở nhóm bệnh nhân được điều trị với tirofiban và aspirin so với nhóm dùng heparin và aspirin (2,3% so với 3,6%, $p = 0.02$), nhưng phấn Ước chế Thụ thể của Tiểu cầu trong nghiên cứu Quản lý Hội chứng Thiếu máu cơ tim ở Bệnh nhân có các Dấu chứng và Triệu chứng Không ổn định (The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms study) không thấy tác dụng có lợi của điều trị tirofiban và aspirin mà không có heparin.

Nghiên cứu lớn nhất về đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim không sóng Q là nghiên cứu: "Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy trial", cho thấy việc kết hợp eptifibatide, heparin và aspirin đã làm giảm đáng kể số tử vong (incidence of death) hay nhồi máu cơ tim ở ngày 30 khi so sánh với nhóm điều trị kết hợp heparin và aspirin (tỷ lệ mắc bệnh: 14,2% so với 15,7%; $p = 0.04$), tuy nhiên không có tác dụng lên tỷ lệ tử vong (mortality) (3,5% so với 3,7%; $p = 0.53$). Tuy nhiên, các tác dụng giảm có lợi này chỉ xảy ra sau 96 giờ điều trị và chỉ quan sát thấy ở các bệnh nhân nam giới. Thêm vào đó, dùng eptifibatide có liên biến chứng chảy máu và thường cần phải truyền máu hơn. Hơn nữa, ở những bệnh nhân có làm các thủ thuật tái tạo mạch, người ta thấy có giảm đáng kể tỷ lệ mắc bệnh ngay trước khi thực hiện thủ thuật (tỷ lệ mắc bệnh: 1,7% so với 5,5%; $p = 0.001$). Ở 30 ngày sau thủ thuật các tỷ lệ này giảm không đáng kể (10,2% so với 12,4%; $p = 0.24$).

Các báo cáo gần đây cho thấy các thuốc đối kháng glycoprotein IIb/IIIa khác cũng có tác dụng tốt tương tự trong điều trị đau thắt ngực không ổn định. Tất cả những dữ kiện này chứng tỏ điều trị kháng tiểu cầu sớm và mạnh sẽ đem lại kết quả tốt. Một vài vấn đề làm sáng vẫn còn chưa được giải quyết như liều sử dụng của thuốc để có tác dụng ức chế tiểu cầu tối đa và có nguy cơ chảy máu ít nhất; thời gian điều trị để có được kết quả kéo dài nhất; đường dùng thuốc (uống, tiêm hay truyền) để đạt được tối ưu khả năng sinh học của thuốc và hết tất cả các tác dụng của thuốc; và cách phối hợp tốt nhất của thuốc với các heparin trọng lượng phân tử thấp, các thuốc tiêu huyết khối hay các thuốc khác.

Điều trị chống huyết khối

Heparin chuẩn (không cắt đoạn)

Heparin chuẩn là một glycosaminoglycan tạo thành từ các chuỗi polysaccharide có trọng lượng phân tử từ 3000 đến 30.000. Các chuỗi polysaccharide này kết hợp với antithrombin III và tạo ra một thay đổi hình dạng làm tăng sự ức chế của antithrombin III đối với thrombin và yếu tố Xa (yếu tố X hoạt hoá).

Một nghiên cứu lớn cho thấy điều trị kết hợp aspirin và heparin ở bệnh nhân có đau thắt ngực không ổn định đã làm giảm 33% tỷ lệ nhồi máu cơ tim hay tử vong so với nhóm chỉ điều trị aspirin đơn độc. Các hướng dẫn thực hành lâm sàng gần đây cũng ủng hộ việc sử dụng kết hợp heparin và aspirin trong điều trị đau thắt ngực không ổn định. Ở các bệnh nhân không có triệu chứng, thời gian tối đa truyền heparin liên tục là 48 giờ, vì điều trị kéo dài có thể có tỷ lệ tử vong hay nhồi máu cơ tim cao hơn so với điều trị có thời gian ngắn hơn; tuy nhiên, khi bệnh nhân có triệu chứng, cần truyền heparin liên tục cho đến khi các can thiệp xâm nhập có thể thực hiện được.

Mặc dù được sử dụng rộng rãi trong điều trị các hội chứng mạch vành cấp, nhưng heparin có sự bất lợi do đặc tính hay thay đổi trong đường cong liều-đáp ứng (dose-response curve) của thuốc. Sự bất lợi này do trong thực tế heparin kết hợp cạnh tranh với antithrombin và các protein khác trong huyết tương. Cả sự đề kháng của cục huyết khối đối với sự ức chế của heparin và độ nhạy cảm của heparin đối với yếu tố 4 tiểu cầu góp phần làm giảm tác dụng chống huyết khối của thuốc. Hơn nữa, tác dụng phụ đặc trưng và không dự đoán trước được là giảm tiểu cầu của heparin đã làm tăng tính thuyết phục về việc cần thiết phải sử dụng các thuốc chống huyết khối khác.

Heparin trọng lượng phân tử thấp

Không giống với heparin chuẩn, các heparin trọng lượng phân tử thấp có chung được động học có thể dự đoán trước, có hiệu quả sinh học cao, thời gian bán hủy trong huyết tương dài, và sử dụng dễ (tiêm dưới da) không cần theo dõi thời gian thromboplastin-cục bộ được hoạt hoá (activated partial-thromboplastin time). Heparin trọng lượng phân tử thấp mang các chuỗi saccharide ngắn (<18 saccharides) có tỷ lệ kháng yếu tố Xa / kháng yếu tố IIa khác nhau (Bảng 1). Tỷ lệ hoạt tính kháng yếu tố Xa cao hơn kháng yếu tố IIa tạo ra khả năng ức chế mạnh quá trình sinh thrombin cũng như ức chế hoạt tính của thrombin (Hình 3).

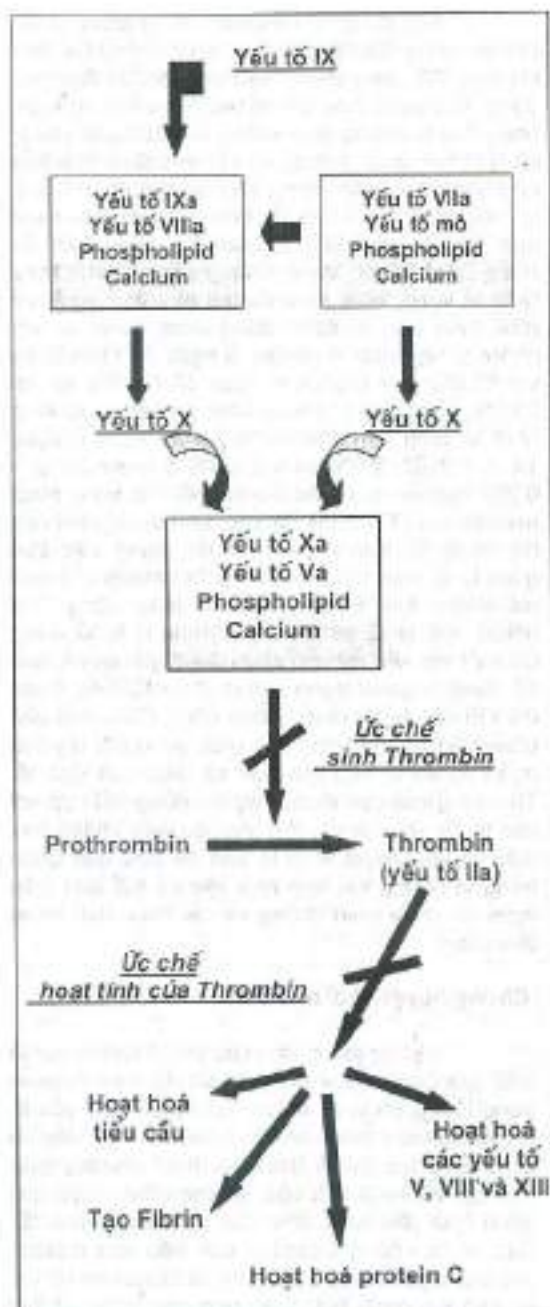
Bảng 1. Các chế phẩm của heparin trọng lượng phân tử thấp và tỷ lệ kháng yếu tố Xa / kháng yếu tố IIa của chúng.

Chế phẩm	Trọng lượng phân tử	Tỷ lệ kháng Xa / kháng IIa
Ardeparin	6000	1.9
Dalteparin	6000	2.7
Enoxaparin	4200	3.8
Nadroparin	4500	3.6
Reviparin	4000	3.5
Tinzaparin	4500	1.9

Tác dụng của heparin trọng lượng phân tử thấp trong điều trị đau thắt ngực không ổn định rất thay đổi, phụ thuộc vào chế phẩm được sử dụng. Tác dụng thay đổi có thể phản ánh sự khác nhau ở tỷ lệ kháng Xa / kháng IIa. Các chế phẩm có tỷ lệ này thấp thường có kết quả điều trị giống như heparin chuẩn, trong khi các chế phẩm có tỷ lệ cao thì cho kết quả tốt hơn. Nghiên cứu Hiệu quả và An toàn của Enoxaparin tiêm dưới da trong Bệnh Mạch Vành Không sống Q cho thấy tỷ lệ tử vong, nhồi máu cơ tim hay đau ngực tái phát thấp hơn ở nhóm dùng enoxaparin so với nhóm dùng heparin chuẩn, ở ngày 14 (16.6% so với 19.8%; $p = 0.016$), ở ngày 30 (19.8% so với 23.3%; $p = 0.016$), nhưng không khác nhau rõ ở tỷ lệ tử vong đơn độc (2.2% so với 2.3% ở ngày 14, $p = 0.92$; 2.9% so với 3.6% ở ngày 30, $p = 0.25$). Nghiên cứu Tiểu huyết khối mới trong Nhồi máu cơ tim (TIMI) IIB đã xác định enoxaparin có tác dụng tốt hơn heparin chuẩn trong việc làm giảm tỷ lệ nhồi máu cơ tim và tạo mạch cấp cứu mà không làm tăng tỷ lệ chảy máu nặng. Tuy nhiên, không có sự khác biệt trong tỷ lệ tử vong. Có một vài vấn đề vẫn chưa được giải quyết như sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp trong điều trị các bệnh mạch vành cấp: Chọn lựa chế phẩm, liều thích hợp, thời gian sử dụng (trị liệu ngắn so với trị liệu kéo dài) và hiệu quả kinh tế. Tác dụng của các thuốc này khi dùng kết hợp với các thuốc ức chế thụ thể glycoprotein IIb/IIIa hay điều trị tiêu huyết khối là vấn đề đặc biệt quan trọng vì những kết hợp như vậy có thể làm thấp nguy cơ chảy máu chung và cải thiện tình trạng lâm sàng.

Chống huyết khối trực tiếp

Không giống như các thuốc chống huyết khối gián tiếp (như heparin chuẩn hay heparin trọng lượng phân tử thấp), liên quan đến yếu tố IIa và Xa, các thuốc chống thrombin trực tiếp sẽ ức chế sự tạo thành thrombin theo phương thức độc lập với hoạt tính của antithrombin III và làm giảm chủ yếu hoạt tính của thrombin (Hình 3). Các thuốc chống thrombin trực tiếp như hirudin, hirulog, argatroban, efegatran và inogatran có thể ức chế thrombin hữu hiệu hơn các thuốc chống thrombin gián tiếp. Trong nghiên cứu: "Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes" gần đây người ta thấy điều trị có kết hợp hirudin ở bệnh nhân thiếu máu cơ tim cấp không có ST chênh lên dường như có kết quả tốt hơn điều trị dùng heparin chuẩn trong phòng ngừa tử vong, nhồi máu cơ tim và đau ngực dai dẳng ở cả 72 giờ và 7 ngày (ở 7 ngày: 5.6% ở nhóm dùng hirudin so với 6.7% ở nhóm dùng heparin chuẩn; $p = 0.01$), tuy nhiên tỷ lệ biến chứng chảy máu nặng cao hơn ở nhóm dùng hirudin (1.2% so với 0.7%; $p = 0.01$). Ngược lại, tác dụng của inogatran khi xem xét về tỷ lệ tử vong, nhồi máu cơ tim hay đau thắt ngực dai



Hình 3. Vai trò của yếu tố Xa và IIa (Thrombin) trong đông máu. Các kháng thrombin gần tiếp, như heparin trong lượng phân tử thấp, kết hợp cả yếu tố IIa và Xa, vì vậy làm giảm cả hoạt tính của thrombin và quá trình sinh thrombin. Ngược lại, các ức chế thrombin trực tiếp, về mặt lâm sàng, có tác dụng lên quá trình đông máu kém hơn do thuốc chỉ ức chế hoạt tính của thrombin (yếu tố IIa).

dễ dàng không khác biệt đáng kể so với heparin chuẩn. Hiện nay người ta vẫn chưa chấp nhận rộng rãi tính hiệu quả và an toàn của các thuốc chống thrombin trực tiếp như là một điều trị chính ở bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định.

Warfarin

Đơn trị liệu warfarin sau nhồi máu cơ tim có tác dụng thấp hơn aspirin trong phòng ngừa tử vong hay nhồi máu cơ tim tái phát, nhưng điều trị kết hợp warfarin và aspirin ở các hội chứng mạch vành cấp không biết có cải thiện tiên lượng bệnh không, đến nay vẫn chưa rõ ràng. Nghiên cứu Điều trị Chẩn Huyết khối trong Hội chứng Mạch Vành Cấp cho thấy điều trị kết hợp aspirin với các thuốc chống đông (heparin sau đó là warfarin, với INR từ 2.0 đến 3.0) trong 12 tuần làm giảm gần 60% đau ngực tái phát có thay đổi trên điện tâm đồ, nhồi máu cơ tim, tử vong hay cả ba ở ngày 14 khi so sánh với điều trị aspirin đơn độc. Giảm gần 50% các bệnh cảnh của thiếu máu cơ tim cục bộ vẫn còn ghi nhận ở tháng thứ 3, và tỷ lệ các biến chứng chảy máu chỉ tăng nhẹ ở nhóm điều trị kết hợp so với nhóm điều trị aspirin đơn độc. Tuy nhiên, nghiên cứu Coumadin Aspirin trong Nhồi máu cơ tim tái phát không thấy có bất kỳ tác dụng có lợi nào khi kết hợp aspirin với warfarin có liều cố định (1 hoặc 3 mg, không được điều chỉnh theo thời gian prothrombin) khi so sánh với điều trị aspirin đơn độc.

Gần đây hơn, người ta lại chú ý đến sử dụng warfarin ở mức tác dụng vừa và phối hợp với aspirin như một điều trị cho các hội chứng mạch vành cấp. Điều trị kết hợp có INR từ 2.0 đến 2.5 trong 10 tuần sau khởi đầu đau thất ngực không ổn định đã đem lại kết quả tốt hơn về mặt lâm sàng và chụp mạch so với điều trị aspirin đơn độc, nhưng không khác nhau về tỷ lệ các biến chứng chảy máu. Một báo cáo mới đây từ Nghiên cứu thí điểm về Tổ chức Đánh giá Chiến lược Quản lý Bệnh thiếu máu cơ tim cục bộ cho thấy aspirin kết hợp với warfarin điều trị kéo dài và ở mức tác dụng vừa (INR từ 2.0 đến 2.5) có kết quả tốt hơn phối hợp với warfarin ở mức tác dụng thấp (INR = 1.5) trong việc làm giảm tỷ lệ tử vong, nhồi máu cơ tim mới và đột quỵ, trị liệu cũng có tác dụng tốt hơn điều trị aspirin đơn độc ở tháng thứ 3 (5.1% ở nhóm aspirin kết hợp với warfarin ở mức tác dụng vừa và 13.1% ở nhóm dùng aspirin phối hợp với warfarin ở mức tác dụng thấp; $p = 0.05$). Tuy nhiên, kèm với tác dụng có lợi này là sự gia tăng các biến chứng chảy máu ở nhóm dùng warfarin có mức tác dụng vừa (chảy máu nặng 2% so với 1%, $p = 0.56$; chảy máu nhẹ, 28.6% so với 12.1%, $p = 0.004$). Các tác dụng có lợi thường bị hạn chế ở bệnh nhân đang còn dùng thuốc chống đông ở liều điều trị, vì vậy khoảng một nửa bệnh nhân dùng warfarin phải ngừng điều trị do có chảy máu, do không có chấp thuận của bệnh nhân hoặc cần các thủ thuật can thiệp.

Hiệu quả điều trị tăng lên khi phối hợp điều trị chống đông kéo dài với aspirin liều chuẩn ở bệnh nhân đau thất ngực không ổn định vẫn chưa có kết luận cuối cùng. Hơn nữa, tác dụng tốt của các thuốc đối kháng thụ thể glycoprotein sẽ

làm phát sinh thêm các vấn đề về tính an toàn và cách thức phối hợp để có hiệu quả hơn.

Điều trị tiêu huyết khối

Mặc dù trong thực tế một vài nghiên cứu nhỏ ban đầu đã cho rằng có tác dụng tốt khi sử dụng thuốc tiêu huyết khối ở bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không ổn định, nhưng những nghiên cứu lâm sàng lớn gần đây đã chứng minh rõ cần phải tránh dùng trị liệu này. Nghiên cứu TIMI IIIB đã chứng minh điều trị tiêu huyết khối gây tăng tỷ lệ tử vong, nhồi máu cơ tim và biến chứng chảy máu ở bệnh nhân thuộc nhóm đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không sóng Q. Những nghiên cứu khác đã xác định không có tác dụng có lợi khi sử dụng điều trị tiêu huyết khối trong các hội chứng mạch vành cấp mà không có đoạn ST chênh lên.

Điều trị chống đau thông thường

Thuốc chẹn beta giao cảm

Các thuốc chẹn beta giao cảm có tác dụng tốt, đặc biệt là tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp, và hầu như các tác dụng có lợi này có được là nhờ thuốc có khả năng làm giảm nhu cầu ôxy của cơ tim. Tuy nhiên, các bằng chứng ủng hộ cho việc sử dụng thuốc chẹn beta giao cảm trong điều trị đau thắt ngực không ổn định còn dựa trên các dữ liệu rất hạn chế của một số nghiên cứu ngẫu nhiên. Những nghiên cứu lớn bao gồm 4700 bệnh nhân có đau thắt ngực không ổn định của Yusuf và cộng sự đã cho thấy giảm 30% nguy cơ bị nhồi máu cơ tim ở nhóm có dùng các chẹn beta giao cảm ($p < 0.04$). Dựa vào mối liên hệ chặt chẽ về mặt sinh lý bệnh giữa đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim cấp người ta đã khuyến cáo dùng thuốc chẹn beta giao cảm như là thuốc đầu tay trong điều trị tất cả các hội chứng mạch vành cấp.

Các dạng tính bày khác nhau của chẹn beta giao cảm (uống hoặc đường tĩnh mạch, tác dụng kéo dài hoặc ngắn) dường như có hiệu quả điều trị như nhau. Tuy nhiên, cần thận trọng khi buộc phải sử dụng các chẹn beta giao cảm cho bệnh nhân có chống chỉ định và phải thử sử dụng các thuốc chẹn beta giao cảm có hoạt tính tác dụng ngắn trước khi dùng loại có hoạt tính tác dụng kéo dài.

Nitrates

Giống như các thuốc chẹn beta giao cảm, các nitrate được sử dụng rộng rãi trong điều trị đau thắt ngực không ổn định, mặc dù thiếu các dữ liệu có tính thuyết phục cho thấy các nitrate làm giảm tỷ lệ tử vong hay nhồi máu cơ tim mới. Tác dụng chống thiếu máu cục bộ cơ tim của nitrate có được nhờ một số các cơ chế như giảm

nhu cầu ôxy của cơ tim do làm giảm tiền gánh và hậu gánh của thất, làm giãn vừa động mạch, làm tăng lưu lượng máu tuần hoàn bằng hệ mạch vành, giảm tần số co thất mạch vành, và có khả năng ức chế ngưng kết tiểu cầu.

Truyền tĩnh mạch nitroglycerin được xem là biện pháp đầu tiên trong điều trị cơn đau thắt ngực không ổn định do dễ sử dụng, dễ định lượng và thuốc mất tác dụng nhanh sau khi ngừng truyền. Các đường dùng khác không được khuyến cáo sử dụng điều trị đau thắt ngực không ổn định trong thời gian ngắn do không thể điều chỉnh thuốc dễ dàng. Tuy nhiên, khi dùng nitrate liên tục, dùng nạp thuốc có thể tăng lên sau 24 giờ sử dụng. Những cơ chế chịu trách nhiệm về tăng khả năng dùng nạp thuốc nitrate vẫn còn hiểu biết rất nghèo nàn nhưng có lẽ liên quan đến những bài thương thực sự của mạch máu như tăng các sản phẩm ô-xy hoá và của nội mô mạch máu. Nếu sự miễn dịch nhanh (tachyphylaxis) xảy ra, hiệu quả của thuốc có thể được giữ nguyên bằng cách tăng liều thuốc hoặc thay đổi đường dùng để tạo ra sự thay đổi đáp ứng và cho phép có những khoảng thời gian từ 6 đến 8 giờ không có nitrate. Các nghiên cứu gần đây cũng đã xác nhận việc dùng bổ sung các thuốc chống ô-xy hoá, đặc biệt vitamin C, có tác dụng phòng tránh sự tăng dung nạp nitrate.

Thuốc chẹn kênh canxi

Có hai nhóm chẹn kênh canxi chính là dihydropyridine (như nifedipine) và không-dihydropyridine (như verapamil và diltiazem). Cả hai nhóm thuốc này đều gây giãn mạch vành và làm giảm huyết áp. Khi so sánh với không-dihydropyridine, các dihydropyridine có tác dụng giãn mạch mạnh hơn, tác dụng ức chế cả nút xoang và nút nhĩ thất yếu hơn và có tác dụng giảm co bóp cơ tim nhẹ hơn.

Các nghiên cứu lớn ở những bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không ổn định được điều trị với các thuốc chẹn kênh canxi cho thấy thuốc không có tác dụng lên tỷ lệ tử vong và nhồi máu cơ tim. Trong số các bệnh nhân không dùng chẹn beta giao cảm trước, nhóm được điều trị với thuốc chẹn kênh canxi thông thường có nguy cơ bị nhồi máu cơ tim hay đau thắt ngực tái phát cao hơn 16% so với nhóm dùng giả dược, ngược lại, điều trị kết hợp metoprolol và nifedipine làm giảm 20% tỷ lệ các nguy cơ trên (không thấy nói đến tác dụng có ý nghĩa thống kê hay không). Có thể giải thích về tỷ lệ tử vong tăng lên ở bệnh nhân dùng nifedipine đơn độc là do trị liệu đã gây nhịp tim nhanh phản ứng và tăng nhu cầu ôxy. Một số thuốc dihydropyridine thế hệ thứ hai, tác dụng chọn lọc lên mạch máu, ngày nay được biết là có tác dụng điều trị nhưng thuốc chưa được nghiên cứu ở các bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định.

Ngược với đơn trị liệu nifedipine, điều trị với diltiazem hay verapamil có tác dụng tốt về tỷ lệ sống còn và giảm tỷ lệ nhồi máu lại ở bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp với phân số tổng máu bình thường và không có sung huyết phổi trên phim x-quang (giảm 30% tỷ lệ tử vong và nhồi máu lại ở nhóm bệnh nhân điều trị với diltiazem so với nhóm dùng giả dược, sau thời gian theo dõi trung bình là 25 tháng). Người ta nhận thấy có một vài tác dụng tốt khi sử dụng các thuốc không-dihydropyridine ở bệnh nhân không có suy giảm chức năng tâm thu thất trái, có lẽ nhờ tác dụng làm giảm nhịp tim, giảm co bóp cơ tim và giảm hậu gánh. Các chẹn kênh canxi, đặc biệt là các không-dihydropyridine, cần được dành cho bệnh nhân có chống chỉ định đối với chẹn beta giao cảm hoặc bệnh nhân có triệu chứng dai dẳng mà đã được điều trị tấn công với aspirin, nitrate và chẹn beta giao cảm. (còn tiếp)...

Dịch từ:

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Volume 342, Number 2, Page: 101 - 114
January 13, 2000

Review Article

Medical Progress

UNSTABLE ANGINA PECTORIS

YEREM YEGHIAZARIANS, M.D.
JOEL B. BRAUNSTEIN, M.D., ARMAN ASKARI, M.D.,
AND PETER H. STONE, M.D.

Thử nghiệm RALES

VAI TRÒ CỦA ALDOSTERONE TRONG SUY TIM SANG HUYẾT

(Tóm tắt từ *New England Journal of Medicine* - 1999
BS NTTM Nguyễn Ngọc Quang, Trường Đại học Y khoa Hà Nội)

RALES⁽¹⁾ (Randomized Aldactone Evaluation Study) là một thử nghiệm mù đôi do Pitt và cộng sự thực hiện trên 1653 bệnh nhân suy tim nặng (EF < 35%) điều trị bằng lợi tiểu quai, ức chế men chuyển và digoxin - tiến hành tại 15 quốc gia (195 trung tâm). Các bệnh nhân được điều trị bổ sung ngẫu nhiên bằng Spironolactone 25mg/ngày (n=822) hoặc giả dược (n=841).

Kết quả cho thấy: nguy cơ tử vong nói chung, tử vong do suy tim tiến triển và đột tử do các nguyên nhân tim mạch giảm tới 30% ở nhóm điều trị spironolactone so với nhóm dùng giả dược. Tỷ lệ nhập viện do các nguyên nhân tim mạch cũng giảm 35%. Điều trị spironolactone cải thiện đáng kể triệu chứng lâm sàng (theo phần loại NYHA, p<0.001). Kết quả này ghi nhận ngay vài tháng sau khi bắt đầu và tiếp tục trong suốt hai năm theo dõi. Nồng độ creatinin và kali máu tăng có ý nghĩa thống kê (trung bình 4-9 µmol/l creatinin và 0,3 mmol/l kali) nhưng không quan trọng trên lâm sàng. Tỷ lệ kali máu tăng cao hiếm gặp và không khác biệt giữa hai nhóm (p=0,42) đặc biệt ít ở những bệnh nhân có mức creatinine < 221 µmol/l (2,5 mg/dl).

Pitt và cộng sự đã cho thấy tác dụng ức chế thụ thể aldosterone của spironolactone bổ sung với điều trị kinh điển ở bệnh nhân suy tim nặng làm giảm đáng kể nguy cơ biến chứng và tử vong trong khi tỷ lệ kali máu cao rất hiếm với liều

tối đa của spironolactone nên dùng là 25 mg⁽¹⁾. Qua đó bộc lộ tầm quan trọng của aldosterone trong sinh bệnh học của suy tim sung huyết và nhấn mạnh tác dụng điều trị tiềm tàng của một thứ thuốc từng bị coi là cũ.

Được tìm ra 50 năm trước, aldosterone điều hoà bài xuất điện giải và lượng dịch trong lòng mạch chủ yếu thông qua tác dụng lên ống lượn xa và ống góp ở phần vỏ thận do làm tăng tái hấp thu ion natri và tăng thải ion kali vào nước tiểu. Hấp thu ion natri theo cơ chế thụ động qua các kênh xuyên màng thẩm ion natri tại đỉnh tế bào nội mô lót trong ống lượn xa và ống góp. Aldosterone làm tăng số lượng các kênh đang mở hoặc bằng tăng thời gian mở của kênh (nhờ quá trình methyl hoá) hoặc bằng tăng thực sự số lượng kênh⁽²⁾. Aldosterone cũng tăng vận chuyển ion kali qua kênh đặc hiệu và tăng tổng hợp số bơm Na⁺/K⁺-ATPase nằm ở màng đáy và thành bên tế bào, có chức năng tạo chênh lệch điện thế giúp khuếch tán các ion qua các kênh⁽²⁾. Giống như các steroid khác, aldosterone tác dụng nhờ gắn với các thụ thể trong tế bào (típ I) sau đó gắn với AND và tác động tới quá trình giải mã rất nhiều gene. Ngoài ra aldosterone còn gắn với một số thụ thể đặc hiệu trên màng tế bào như trên tế bào bạch cầu đơn nhân làm thay đổi thể tích tế bào...⁽²⁾. Aldosterone được sinh tổng hợp tại vùng cầu vỏ thượng thận (nhờ 4 men CYP11A, CYP21, CYP11B2, và 3β-

hydroxysteroid dehydrogenase²⁰), có chung 3 bước giống sinh tổng hợp cortisol (lớp vỏ).

Hai yếu tố quan trọng nhất điều hoà bài tiết aldosterone là hệ thống renin-angiotensin và ion kali²¹. Corticotropin cũng kích thích bài tiết aldosterone song tác dụng này ngắn (< 24h).

Điều hoà cổ điển của hệ renin-angiotensin bắt đầu từ tổ chức cạnh cầu thận có thụ thể trên thành tiểu động mạch đến thận đáp ứng với sự giảm thể tích lòng mạch bằng cách bài tiết renin. Renin cắt angiotensin thành angiotensin I rồi nhờ men chuyển (vốn có mặt ở nhiều nơi) chuyển thành angiotensin II. Chất này gắn với các thụ thể G protein trên màng tế bào vùng cầu, hoạt hoá phospholipase C thủy phân phosphatidylinositol biphosphate thành inositol triphosphate và diacylglycerol, làm tăng nồng độ ion canxi nội bào và nhanh chóng hoạt hoá tổng hợp aldosterone thông qua các men sinh steroid²². Tuy nhiên angiotensin II gây co mạch (thụ thể trên cơ trơn) điều hoà huyết áp nhiều hơn kích thích sản xuất aldosterone. Hệ renin-angiotensin ở các mô khác ảnh hưởng đến quá trình bài tiết aldosterone thông qua tác dụng tại chỗ và lân cận (autocrine & paracrine) ngoài con đường cổ điển²³. Cơ chế ion kali điều hoà bài tiết aldosterone còn chưa rõ song có thể liên quan tới quá trình khử cực màng tế bào đẩy dòng ion canxi chạy vào trong tế bào qua các kênh mở bằng điện thế.

Bình thường, angiotensin II và aldosterone tăng lên nhằm giữ lại cân bằng nội môi về muối natri và nước khi giảm nước và muối trong cơ thể. Liều cao aldosterone lúc đầu sẽ giữ nước và muối ở thận làm tăng thể tích dịch ngoại bào thêm 1.5-2 lít. Sau đó quá trình giữ ion natri ở thận ngưng lại, cân bằng natri được lập lại và không thấy biến hiện phù trên lâm sàng. Hiện tượng "thoát tác dụng" - không giữ lại ion natri là sinh lý, đã giải thích tại sao phù không là triệu chứng nổi bật của bệnh cảnh cường aldosterone liên phát. (t nhất, hiện tượng này phụ thuộc một phần vào việc tăng vận chuyển ion natri tới vị trí tác động của aldosterone tại ống góp²⁴).

Suy tim, không chỉ làm tăng hoạt động hệ renin-angiotensin-aldosterone mà tác dụng của aldosterone còn kéo dài hơn so với bình thường. Khi đó, tăng nồng độ angiotensin II và tăng kích thích α giao cảm làm tăng vận chuyển ion natri ở ống lượn gần²⁵, khiến lượng natri vận chuyển xuống ống lượn xa và ống góp của thận giảm. Giảm lượng natri ở ống góp dường như là cơ chế hợp lý nhất giải thích hiện tượng giữ ion natri kéo dài do aldosterone mà không có hiện tượng "thoát tác dụng" ở bệnh nhân suy tim. Bệnh nhân có hiện tượng giữ muối và nước, có đáp ứng thái muối đáng kể khi dùng spironolactone. Thêm nữa, trong suy tim, tác dụng của angiotensin và aldosterone đã vượt quá khả năng bù của yếu tố thải natri của nhĩ (natriuretic peptid) giải phóng khi tim giãn, làm rối loạn cân bằng dịch trong cơ thể²⁶.

Tóm lại, aldosterone góp phần gây ứ muối và phù ở bệnh nhân suy tim sung huyết (cường aldosterone thứ phát phụ thuộc renin). Với những bệnh nhân này, nồng độ aldosterone trong huyết tương có thể tăng gấp 20 lần thông thường¹⁹. Cơ chế gây hiện tượng tăng vọt này là do tăng tốc độ sản xuất aldosterone ở tuyến thượng thận chủ yếu do tăng nồng độ angiotensin trong huyết tương; và cơ chế thứ hai (tuy ít được chấp nhận rộng rãi) là do giảm tỷ lệ thanh thải ở gan khiến nồng độ aldosterone huyết tương tăng lên gấp ba hay bốn lần. Những bệnh nhân có suy gan sung huyết thì mức độ thải trừ aldosterone giảm từ 25 tới 50% mức bình thường do giảm tưới máu ở gan²⁷.

Triệu chứng suy tim sung huyết là kết quả của mất cân bằng hệ tuần hoàn. Điểm khác của việc hoạt hoá kéo dài hệ renin-angiotensin-aldosterone ở bệnh nhân có suy tim ứ huyết là tình trạng tải cấu trúc tiền triển của tim và khung mạch máu, do tạo ra rất nhiều cytokines và yếu tố sinh trưởng khác nhau²⁸.

Thuốc ức chế men chuyển làm giảm nồng độ lưu hành trong máu các hormone có tác dụng trong hệ renin-angiotensin-aldosterone và cải thiện hiệu quả điều trị bệnh nhân suy tim.

Trong những năm gần đây, vai trò của aldosterone trong suy tim ứ huyết bị xem thường khi người ta cho rằng sự giảm sút angiotensin do dùng thuốc ức chế men chuyển làm hạn chế sản xuất aldosterone. Dù sao sự ức chế aldosterone lưu hành cũng chỉ là tạm thời²⁹. Quá trình ức chế ngăn ngừa này có thể được giải thích như sau: (1) liều dùng thường ngày của thuốc ức chế men chuyển không đủ để ức chế trọn vẹn quá trình sản xuất aldosterone ở tuyến thượng thận điều hoà bởi angiotensin, (2) có nhiều kích thích tiềm tàng làm giải phóng renin bao gồm tư thế đứng, hoạt động thể lực, ăn kiêng muối quá mức (ít hơn 3g/ngày), (3) aldosterone còn được sản xuất theo đường độc lập với nồng độ angiotensin (bài tiết aldosterone phụ thuộc kali độc lập với nồng độ angiotensin và được tích hợp với quá trình điều hoà thể tích dịch trong lòng mạch³⁰). Cơ chế này sẽ phát huy tác dụng khi lượng natri ăn vào quá hạn chế, khi dùng lợi tiểu quai kéo dài gây mất muối (natri) qua đường niệu và khi sử dụng bổ sung kali để đối kháng với tác dụng thải kali liên quan với các lợi tiểu quai.

Aldosterone điều hoà cả vận chuyển ion natri ở thận, đại tràng, tuyến mồ hôi và tuyến nước bọt. Đáp ứng lâu dài của các tế bào nội mạc với aldosterone tại đây nhờ việc thu hồi và tổng hợp phụ thuộc ion natri của các bơm natri³¹.

Aldosterone tác dụng kích thích tăng trưởng lên những tế bào không phải là nội mạc. Tăng aldosterone kéo dài (> 3 tuần) kèm với chế độ hạn chế muối (natri) sẽ kéo theo tăng sinh các tế bào xơ non, sau đó là quá trình tái cấu trúc mạch máu ở nhĩ, thất, các mạch lớn và các cơ quan. Quá trình xơ hoá quanh mạch có thể

phòng bằng điều trị với spironolactone mà không liên quan gì tới các yếu tố huyết động⁽¹⁾.

Tác dụng của spironolactone liều nhỏ (25 mg hàng ngày) trong nghiên cứu RALES đã làm nảy sinh giả thiết cho rằng tác dụng hiệu quả trên lâm sàng của thuốc không cần phải kèm thải muối. Song cần phải cần nhắc một số cơ chế tiềm tàng khác của tác dụng này. Spironolactone và các chất chuyển hoá của nó cạnh tranh với aldosterone tại các thụ thể trên tế bào đích. Nếu có một aldosterone, tế bào khi tiếp xúc với một lượng lớn muối sẽ có hiện tượng tăng tái sử dụng và tổng hợp mới các bơm natri⁽²⁾. Thay đổi các dạng hoạt động của bơm natri có thể ảnh hưởng lên tính hưng phấn và cơ bóp của tế bào cơ tim, đặc tính tác dụng của tế bào cơ trơn thành mạch, tăng trưởng của tế bào xơ non và chuyển hoá của collagen, thay đổi tác dụng giãn mạch và tân sinh tiềm tàng của tế bào nội mạc, thay đổi sự trao đổi natri với kali và magie trong các tế bào nội mạc. Các chất đối kháng với thụ thể aldosterone có thể làm ngưng những sự thay đổi như vậy trong chức năng tế bào và cải thiện lâm sàng những bệnh nhân suy tim sung huyết.

Hiểu biết mới này có thể phần nào giải thích tác dụng thuốc chẹn β đối với bệnh nhân suy tim. Tác dụng có hại do sự bù trừ quá mức của hệ thần kinh giao cảm sẽ bị ức chế bởi thuốc chẹn β giao cảm (nhịp nhanh thường có trong suy tim là một ví dụ). Chẹn β giao cảm làm giảm tiết đáng kể renin từ tổ chức cạnh cầu thận⁽³⁾. Nhờ ức chế renin mà nồng độ angiotensin giảm xuống và tác nhân kích thích sản xuất aldosterone giảm tối thiểu. Spironolactone và chẹn beta giao cảm cũng tác dụng hiệp đồng lên khâu cuối của một con đường. Spironolactone chặn aldosterone tại vị trí tác dụng của nó, chẹn beta làm giảm sự sản xuất của aldosterone. Điều này có thể giải thích tại sao thuốc chẹn β giao cảm tuy làm giảm cơ bóp song lại có ích cho bệnh nhân suy tim sung huyết. Tuy nhiên tác dụng hiệp đồng này cần những thử nghiệm lâm sàng lớn hơn để chứng minh.

Những nơi sản xuất aldosterone ngoài tuyến thượng thận bao gồm tim và mạch máu⁽⁴⁾. Aldosterone sản xuất tại tim lại không đóng góp gì vào lượng aldosterone lưu hành trong máu. Tuy vậy, nồng độ của nó trong tim lại vượt xa lượng lưu hành, là điểm gợi ý về tác dụng nội tiết tại chỗ hoặc lân cận của chất này (autocrine/paracrine). Aldosterone tại chỗ có góp phần vào sinh bệnh suy tim hay không và các chất đối kháng thụ thể aldosterone thay đổi được tác dụng nội tiết tại chỗ và lân cận hay không... còn là những vấn đề cần tìm hiểu sâu hơn.

Cần thận trọng khi dùng spironolactone rộng rãi để điều trị suy tim sung huyết. Tỷ lệ tăng kali máu nhỏ song lại có ý nghĩa thống kê theo nghiên cứu RALES⁽¹⁾. Xu hướng bệnh nhân dài tháo đường thường có nồng độ renin và aldosterone trong máu thấp, sẽ có nguy cơ phát sinh kali máu cao nếu điều trị bằng spironolactone và thuốc ức chế men chuyển. Hơn một nửa số bệnh nhân dài tháo đường có bất thường về trục renin-aldosterone trên xét nghiệm⁽⁵⁾. Cần kiểm tra lại xét nghiệm máu trong vòng 7-10 ngày sau khi bắt đầu điều trị. Nếu ức chế hơn nữa thụ thể của aldosterone, sau đó có hiện tượng down-regulation (bù trừ giảm sút) của các bơm Na^+/K^+ -ATPase sẽ làm nặng hơn quá trình này. Điều trị bằng chẹn beta giao cảm cũng tăng tỷ lệ bị kali máu cao. Nhóm bệnh nhân cao tuổi cũng có nguy cơ kali máu cao⁽⁶⁾. Người càng cao tuổi có nồng độ aldosterone máu càng thấp đồng thời thường kèm rối loạn chức năng thận cho dù nồng độ creatinin bình thường⁽⁶⁾ do đó kali máu cao có thể xuất hiện dù chỉ dùng một liều thuốc ức chế men chuyển hay một liều spironolactone.

Tóm lại, nghiên cứu RALES cho thấy: tác dụng có lợi của các chất đối kháng thụ thể aldosterone bổ sung cho các tác dụng có lợi của thuốc ức chế men chuyển đối ở những bệnh nhân suy tim sung huyết. Điều trị cơ bản bệnh nhân suy tim mức độ trung bình và nặng nên bổ sung thêm spironolactone. Khi chức năng thận còn chưa suy (creatinine máu ≤ 2.5 mg/dl), phối hợp sử dụng hai thuốc spironolactone và lợi tiểu quai có thể cho phép làm giảm liều của thuốc lợi tiểu và lượng kali phải bổ sung. Nếu được theo dõi cẩn thận, hướng điều trị này có thể làm giảm đáng kể nguy cơ tử vong ở những bệnh nhân suy tim.

Tài liệu tham khảo

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
2. White PC. Disorders of Aldosterone Biosynthesis and Action. *N Engl J Med* 1994; 331:250-8.
3. Schnier RW, Abraham W. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:577-85.
4. Weber KT. Aldosterone and Spironolactone in Heart Failure. *N Engl J Med* 1999; 341:763.

HỘI CHỨNG HUYẾT KHỐI NGHẼN MẠCH DO CÁC KHÁNG THỂ ANTIPHOSPHOLIPID VÀ BỆNH LÝ TIM MẠCH

BS. TRẦN HỒNG NGHỊ
TS. TRẦN MINH VỊNH
Bệnh viện 108

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay trên thế giới, các kháng thể Antiphospholipid được xác định ngày càng nhiều là một nguyên nhân của huyết khối động mạch và tĩnh mạch. Bất cứ khi nào gặp những dấu hiệu lâm sàng gợi ý về huyết khối động mạch và tĩnh mạch nhưng không rõ nguyên nhân, cần xem xét có phải là hội chứng huyết khối nghẽn mạch do các kháng thể antiphospholipid (Antiphospholipid thrombosis syndromes: APL-T Syndrome) hay không. Hiểu biết về hội chứng này và mối liên quan với bệnh tim mạch có giá trị không chỉ để chẩn đoán nguyên nhân của huyết khối mà còn để lựa chọn biện pháp điều trị có hiệu quả.

II. CÁC KHÁNG THỂ ANTIPHOSPHOLIPID

Các kháng thể antiphospholipid bao gồm kháng thể anticardiolipin (cardiolipin là một loại phospholipid chiết xuất từ tim bò) và lupus anticoagulant (LA hay gặp trong bệnh lupus). Cả hai loại trên tạo ra hội chứng huyết khối do các kháng thể antiphospholipid. Đó là sự thiếu hụt các chất ức chế đông máu, gây ra hiện tượng tăng đông, tạo huyết khối trong lòng động mạch và tĩnh mạch.

- APL-T Syndrome bao gồm hai hội chứng có liên quan chặt chẽ nhưng khác biệt rõ ràng: (1) Hội chứng huyết khối do các LA (Lupus anticoagulant thrombosis syndrome: LAT Syndrome) và (2) Hội chứng huyết khối do các kháng thể anticardiolipin (The anticardiolipin antibody thrombosis syndromes: ACLAT).

- Phát hiện các kháng thể anticardiolipin bằng test ELISA pha cứng, định giá cả ba lớp IgG, IgA, IgM. Phát hiện các lupus anticoagulant (LA) bằng các xét nghiệm đông máu:

(1) Thời gian hoà loãng nọc rắn russel (dilute russell's viper venom time: DRVVT) bị kéo dài.

(2) Thời gian hoạt hoá thromboplastin bản phần (the activated partial thromboplastin time: APTT) ngắn lại.

(3) Thời gian prothrombin (Prothrombin time: PT)

- Hội chứng huyết khối do các kháng thể anticardiolipin (ACLAT) phổ biến hơn nhiều, có liên quan quan trọng với bệnh tim mạch nên chúng tôi chủ yếu đề cập tới hội chứng này.

III. HỘI CHỨNG HUYẾT KHỐI DO CÁC KHÁNG THỂ ANTICARDIOLIPIN

1. Phân loại: (Cũng là phân loại của hội chứng huyết khối do các kháng thể antiphospholipid).

- Type I: Huyết khối tĩnh mạch sâu
Không bị nghẽn mạch phổi.
- Type II: Huyết khối động mạch vành
Huyết khối động mạch chủ, động mạch cảnh, động mạch ngoại vi.
- Type III: Huyết khối động mạch võng mạc, tĩnh mạch võng mạc, mạch não, cơn thiếu máu não thoáng qua.
- Type IV: Là sự phối hợp cả 3 types I, II, III.
Hiếm gặp.
- Type V: (còn gọi là hội chứng suy mòn thai nhi)
Huyết khối mạch nhau thai
Giảm tiểu cầu ở người mẹ (không phổ biến)
Suy mòn thai ở ba tháng đầu
Suy mòn thai có thể xảy ra ở ba tháng, tháng thứ hai và thứ ba.
- Type VI: Chỉ phát hiện không thể antiphospholipid
Không có biểu hiện lâm sàng.

2. Kháng thể anticardiolipin và bệnh lý tim mạch

a) Kháng thể anticardiolipin và huyết khối động mạch, tĩnh mạch

Kháng thể anticardiolipin kết hợp với rất nhiều loại huyết khối tĩnh mạch bao gồm huyết khối tĩnh mạch sâu ở chi trên và chi dưới, tắc mạch phổi, huyết khối các tĩnh mạch nội sọ và tĩnh mạch võng mạc. Các vị trí huyết khối động mạch do các kháng thể này bao gồm động mạch vành, động mạch cảnh, động mạch não, động mạch võng mạc, động mạch dưới đòn, động mạch nách (hội chứng cung động mạch chủ), động mạch cánh tay, các động mạch ngoại vi và cả động mạch chủ đoạn gần và đoạn xa.

b) Kháng thể anticardiolipin (AC) và bệnh tim.

Trong những năm gần đây, người ta thấy 33% số bệnh nhân làm cầu nối động mạch vành bị tắc chỗ ghép (xác định bằng chụp mạch vành 12 tháng sau phẫu thuật) có mức kháng thể anticardiolipin trước phẫu thuật cao hơn 2 lần so với giá trị cho phép. Rõ ràng có một sự kết hợp giữa tắc mạch ghép và kháng thể anticardiolipin ở 80% số bệnh nhân, mức kháng thể anticardiolipin làm cùng giai đoạn với chụp động mạch vành 12 tháng sau (ABG) lên cao hơn mức trước phẫu thuật.

Những bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có mức kháng thể này cao hơn những người không bị nhồi máu cơ tim. Một nghiên cứu khác cho thấy hơn 20% số người dưới 45 tuổi sống sót sau nhồi máu cơ tim cấp đều chứa kháng thể anticardiolipin. Hơn nữa, trong số người sống sót, 61% số bệnh nhân có kháng thể này đã bị huyết khối, tắc mạch thời gian sau đó. Vì vậy, kháng thể anticardiolipin được xem xét như một dấu hiệu dự báo nguy cơ cao bị huyết khối sau nhồi máu cơ tim và là một chỉ định cho điều trị dự phòng liên tục với aspirin và warfarin, nhồi máu cơ tim cấp ở các bệnh nhân được chứng minh trước đó có động mạch vành bình thường, đã được điều trị thành công bằng chất hoạt hoá plasminogen tổ chức.

Khi nghiên cứu mối liên quan giữa lần số bị nhồi máu cơ tim cấp ở các bệnh nhân có kháng thể anticardiolipin, một nghiên cứu khác công bố năm 1989 đã ghi nhận có 5 trường hợp nhồi máu cơ tim trên 70 bệnh nhân (ít hơn rõ ràng so với số trường hợp bị huyết khối mạch não).

Những nghiên cứu mới đây cho biết một số tỷ lệ phần trăm rất cao các cá nhân trung niên (dưới 50 tuổi), những người đã bị nhồi máu cơ tim cấp hoặc đã bị hẹp lại sau ngưng động mạch vành hoặc sau làm cầu nối động mạch vành có kháng thể anticardiolipin. Vì vậy kháng thể anticardiolipin dường như đóng một vai trò quan trọng trong bệnh động mạch vành phát triển sớm.

Kháng thể anticardiolipin cũng gặp trong các trường hợp bất thường van tim. Ở bệnh nhân bị lupus ban đỏ, hệ thống có tổn thương tim thường phát hiện thấy sỏi van, hở và hẹp van. Khoảng 89% số bệnh nhân bị lupus ban đỏ hệ thống có tổn thương van tim có các kháng thể antiphospholipid, trong khi chỉ có 44% số bệnh nhân lupus không bị tổn thương van tim có các kháng thể này. Các bệnh nhân đồng thời bị lupus và có kháng thể antiphospholipid được phát hiện bị viêm van hai lá và van động mạch chủ, viêm nội tâm mạc. Thêm vào đó, các bệnh nhân này thường bị rối loạn chức năng thất trái đơn độc. Để xem xét tỷ lệ cao các bất thường van tim ở các bệnh nhân có kháng thể antiphospholipid, siêu âm Doppler nên được tiến hành thường xuyên.

IV KẾT LUẬN

Vấn đề huyết khối tắc mạch trong các bệnh tim mạch ngày càng phổ biến và trở thành mối lo ngại sức khỏe trên thế giới. Việc sử dụng các xét nghiệm tìm các kháng thể antiphospholipid ngày càng được tiến hành nhiều hơn với nhiều kinh nghiệm hơn trong thực hành lâm sàng. Hội chứng huyết khối do các kháng thể antiphospholipid phổ biến hơn nhiều so với dự đoán.

Ngày nay, việc xác định chẩn đoán để tìm căn nguyên phong phú của huyết khối phải bao gồm các xét nghiệm tìm kháng thể antiphospholipid. Mặc dù rất thích hợp khi nghi ngờ có các kháng thể anticardiolipin trong hầu hết mọi trường hợp lâm sàng bị huyết khối nhưng cũng cần nghiên cứu sâu hơn về lâm sàng và xét nghiệm, điều trị hội chứng này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1- Rodger LBick -Clinical Professor of Medicine and Pathology, university of Texas Southwestern, Medical center, Dallas, Texas, USA, Antiphospholipid thrombotic syndromes - International Journal of Hematology (1997) 193-213.
- 2- Professor B.Gerosola - Service de Médecine Interne Hôpital Sud-Université de RENNES1 -Diagnostic étiologique de la maladie thrombo-embolique veineuse 1997, FRANCE.
- 3- Ginsber JS et al: antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism.
- 4- Khamashta MA et al: the management of thrombotic in the antiphospholipid - antibody syndromes.
- 5- Shapiro SS: The lupus anticoagulant, antiphospholipid syndrome CURRENT 1999-tissue 534-535.

NGHIÊN CỨU 4S - VẬN DỤNG VÀO ĐIỀU TRỊ

Ad J. van Boven, Johan Brugemann, Pieter A. de Graaf, Johan F. May và Harry J.G.M. Crijns.
Academic Hospital Groningen, Thoraxcentre, Department of Cardiology, Groningen, The Netherlands.
Người dịch: Bs. Nguyễn Ngọc Quang - Trường Đại học Y khoa Hà Nội
Hiệu đính: Bs. Đỗ Đoàn Lợi - Bộ môn Tim mạch, Trường Đại học Y khoa Hà Nội

Tóm tắt

Bài báo này thảo luận những khía cạnh khác nhau của điều trị hạ cholesterol máu bằng simvastatin - thuốc ức chế men HMG-CoA reductase qua nghiên cứu 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study). Trong nghiên cứu này, những bệnh nhân đã mắc bệnh mạch vành và có lượng cholesterol toàn phần huyết tương > 5.5 mmol/l (212 mg/dl) cho dù đã ăn kiêng được dùng simvastatin hoặc giả được trong vòng ≥ 5 năm. Những bệnh nhân dùng simvastatin có giảm đáng kể tỷ lệ tử vong. Hơn thế nữa, thuốc làm giảm đáng kể tỷ lệ nhồi máu cơ tim, tỷ lệ phải can thiệp mạch vành hoặc phẫu thuật bắc cầu nối cũng như có tương quan hiệu quả giả thính và độ dung nạp tốt. Người ta cho rằng thành công của điều trị do làm ổn định mảng xơ vữa và cải thiện chức năng lớp nội mạc.

Sau nghiên cứu này, dùng thuốc hợp lý sẽ giúp nhận biết và điều trị nhiều bệnh nhân mắc bệnh mạch vành hơn. Điều này có vẻ có ích cho từng bệnh nhân hơn những nỗ lực nhằm đạt các mục tiêu điều trị chung khác theo khuyến cáo. Điều trị thuốc tích cực là tốt hơn cho những bệnh nhân có nguy cơ cao nhất tới diễn các biến cố mạch vành. Giờ đây, không nên chậm trễ bắt đầu việc điều trị hạ mỡ máu cho những bệnh nhân mắc bệnh mạch vành.

Dựa vào các nghiên cứu dịch tễ học^(1,2), giải phẫu bệnh⁽³⁾ và vẽ chụp mạch⁽⁴⁾, vai trò sinh bệnh của apoprotein cholesterol tỷ trọng thấp (LDL-C) trong sinh bệnh và tiến triển của xơ vữa động mạch gây bệnh lý mạch vành giờ đây đã được sáng tỏ. Những nguy cơ khác làm nặng bệnh là tăng huyết áp, đái tháo đường, tiền sử gia đình có bệnh lý xơ vữa động mạch và giới nam⁽⁵⁾.

Bệnh mạch vành thường gặp, có tỷ lệ tử vong và biến chứng cao. Do đó đã có những nỗ lực không ngừng nhằm làm giảm nguy cơ mắc biến chứng và tử vong do bệnh mạch vành bằng chế độ ăn, dùng các thuốc mỡ máu và thậm chí ngay cả phẫu thuật đoạn ruột. Gần đây, các kết quả của những can thiệp đã được đánh giá lại khắp nơi^(6,7). Cho dù nội chung có giảm tỷ lệ xuất hiện các biến cố mạch vành song chỉ một thử nghiệm thuốc phòng bệnh thứ phát vào năm

1988 cho thấy có giảm tỷ lệ tử vong chung⁽⁸⁾. Vào thời điểm đó, lovastatin được cấp phép dùng trên lâm sàng tại Mỹ. Thứ thuốc này và các thuốc ức chế men HMG-CoA reductase khác thuộc nhóm statin, là những thuốc làm giảm LDL-C rất hiệu quả.

Nghiên cứu 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) được đề xuất để trả lời câu hỏi: liệu thuốc statin điều trị cho những bệnh nhân mắc bệnh mạch vành có làm giảm tỷ lệ tử vong chung hay không. Trong bài báo này, những kết quả của nghiên cứu 4S được tóm tắt và tổng hợp với những số liệu từ những thử nghiệm dùng statin khác. Sau đó bổ sung thêm những vấn đề như giá thành và hiệu quả, cơ chế tác dụng thuốc. Cuối cùng là những tranh luận và khuyến cáo về việc dùng statin để phòng thứ phát bệnh lý mạch vành trong kỷ nguyên thuốc statin.

1. Sử dụng statin để điều trị tăng cholesterol máu.

Giống như lovastatin, các thuốc simvastatin, pravastatin và fluvastatin ức chế có mức độ các men trong quá trình sinh tổng hợp cholesterol. Dùng các thuốc statin sẽ dẫn tới tăng bù số lượng các thụ thể với LDL ở gan, tăng hấp thu LDL và làm giảm lượng LDL trong huyết thanh.

Đối với những bệnh nhân có tăng cholesterol máu tiên phát, điều trị bằng simvastatin 10-40 mg/ngày, so với trước khi điều trị, lượng cholesterol toàn phần giảm 20-40%, LDL-C giảm 35-45% và triglyceride giảm 10-20%, đồng thời kèm theo tăng 5-15% lượng HDL-C⁽⁹⁾. Giữa liều dùng và tác dụng giảm cholesterol có mối tương quan theo kiểu đường log. Với cùng liều (mg), simvastatin có tác dụng mạnh gấp đôi so với pravastatin hoặc lovastatin⁽¹⁰⁾. Tỷ lệ các tác dụng phụ của thuốc tương đối thấp⁽¹¹⁾. Statin được cấp phép sử dụng rộng rãi trên thế giới để điều trị tăng cholesterol máu tiên phát.

1.1. Tác động lên tỷ lệ biến chứng và tử vong

Trước thử nghiệm 4S đã có bằng chứng cho thấy điều trị statin cũng có thể làm giảm đáng kể tần suất các biến cố ở bệnh nhân mắc bệnh mạch vành. Trong nghiên cứu Pravastatin Multinational Study, những bệnh nhân có trên hai yếu tố nguy cơ mắc bệnh mạch vành và lượng cholesterol toàn phần trong huyết thanh từ 5.2 đến 7.8 mmol/l (200-300 mg/dl) được điều trị ngẫu nhiên bằng pravastatin 20mg/ngày (n=530) hoặc giả được (n=532) trong 26

tuần lễ. Tỷ lệ xảy ra những biến cố tim mạch nặng nề trong nhóm điều trị pravastatin và giả được tương ứng là 1 bệnh nhân (0.2%) và 13 bệnh nhân (2.4%) ($p < 0.001$)^[12].

Trong thử nghiệm mù kép 4S^[12-13], tác dụng giảm cholesterol máu của simvastatin 20-40 mg/ngày lên tỷ lệ biến chứng và tử vong trên 4444 bệnh nhân mắc bệnh mạch vành (3817 nam và 827 nữ, tuổi trung bình 58) được so sánh với giả được. 79% số bệnh nhân có nhồi máu cơ tim cũ, số còn lại biểu hiện đau ngực khi gắng sức rõ (≥ 3 tháng) có bằng chứng về xơ vữa động mạch vành và/hoặc thiếu máu cơ tim.

Bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu nếu lượng cholesterol huyết thanh toàn phần từ 5.5 đến 8.0 mmol/l (trung bình: 6.8 mmol/l) cho đủ độ an toàn. Mục đích của điều trị là làm giảm lượng cholesterol huyết thanh toàn phần xuống 3.0-5.2 mmol/l. Thời gian theo dõi trung bình sau đó là 5.4 năm. Tiến hành thay đổi liều điều trị sau 12 đến 24 tuần nếu lượng cholesterol huyết thanh toàn phần vượt trên 5.2 mmol/l. Trong số đó, có 2 bệnh nhân giảm liều xuống còn 10mg/ngày, 63% số bệnh nhân điều trị với liều 20 mg/ngày và số còn lại điều trị với liều 40mg/ngày.

Hàm lượng cholesterol toàn phần và LDL-C giảm trung bình tương ứng là 25% và 35%; lượng HDL-C tăng khoảng 8%. Tỷ lệ tử vong nhờ tuyệt đối ở nhóm điều trị simvastatin thấp hơn đáng kể so với nhóm điều trị placebo: 8% so với 12%. Nguy cơ tương đối (RR) giảm nguy cơ tử vong do mạch vành hoặc liên quan tới nhồi máu cơ tim là 35% ở nhóm có mức LDL-C thấp (phần tư dưới) và 36% ở nhóm có mức LDL-C cao (phần tư trên).

Tương tự những kết quả này, nghiên cứu REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin Study)^[14] cũng cho thấy không có khác biệt về lợi ích giữa các nhóm bệnh nhân có lượng cholesterol toàn phần khác nhau (nhóm phần tư trên: từ 6.7-8 mmol/l và nhóm phần tư dưới: 4.0-5.3 mmol/l). Không thấy tăng tỷ lệ tử vong do các nguyên nhân không phải là tim mạch trong nghiên cứu 4S. Phụ nữ và những bệnh nhân tuổi từ 60-70 cũng giảm đáng kể tỷ lệ xảy ra biến cố mạch vành.

Simvastatin vẫn có lợi cho dù bệnh nhân hút thuốc, có tăng huyết áp, đái tháo đường hay không. Tác dụng có lợi của simvastatin cũng độc lập với việc điều trị kèm aspirin (acid acetylsalicylic) hoặc chẹn β giao cảm^[15]. Nhóm điều trị simvastatin có tỷ lệ phẫu thuật bắc cầu nối hoặc can thiệp mạch vành giảm tới 37%. Số liệu này cũng tương đương với số liệu thu được từ nghiên cứu REGRESS. Phân tích kỹ hơn nghiên cứu 4S cho thấy, trong thời kỳ theo dõi, số lượng bệnh nhân được phát hiện suy tim ở nhóm dùng simvastatin (6.2%) ít hơn hẳn so với nhóm được điều trị giả được (8.5%) ($p < 0.003$)^[16].

Cùng với nghiên cứu 4S, một phân tích phối hợp (meta-analysis) đã được tiến hành trên 7 nghiên cứu phòng thử phát bệnh mạch vành sử

dụng 3 loại statin khác nhau. Tổng cộng, giảm 22% lượng cholesterol liên quan với giảm 44% nguy cơ tử vong chung. Rõ ràng là hiệu quả giảm các biến cố tim mạch bằng giảm cholesterol đã vượt qua hiệu quả thu được bằng aspirin và thuốc chẹn β giao cảm - những thuốc được xem như nền tảng trong điều trị bệnh lý mạch vành.

1.2. Khả năng dung nạp

Trong nghiên cứu 4S, chỉ có 6% số bệnh nhân trong cả hai nhóm ngừng điều trị do các tác dụng phụ. Tác dụng phụ thường gặp nhất khi điều trị statin thường nhẹ và chủ yếu ở đường tiêu hóa. Duy nhất có trường hợp tiêu cơ vân xảy ra ở một phụ nữ điều trị simvastatin 20mg/ngày, bệnh nhân này phục hồi nhanh chóng sau khi ngừng thuốc điều trị.

Có thể mắc bệnh lý cơ (myopathy) khi điều trị bằng statin và fibrate (mức độ ít hơn) tuy tỷ lệ nhỏ. Nếu điều trị bằng statin đơn thuần nguy cơ này vào khoảng 0.08%^[17]. Khi phối hợp với thuốc gây độc thêm tăng cho cơ sẽ làm tăng nguy cơ tổn thương cơ, song hiếm khi dẫn tới tiêu cơ vân và rất ít trường hợp dẫn tới suy thận^[20].

Trong nghiên cứu 4S, bất gặp hiện tượng tăng liên tục men aminotransaminase (SGOT) cao gấp 3 lần mức bình thường ở 20 bệnh nhân điều trị simvastatin và 23 bệnh nhân điều trị giả được. Số bệnh nhân tương ứng tăng SGPT là 49 và 33.

Đã có ghi nhận về liên quan giữa việc giảm mức cholesterol máu với tự tử^[21]. Tuy nhiên không có bằng chứng gì về điều này trong nghiên cứu 4S, trong nghiên cứu dự phòng liên phát (bệnh mạch vành) bằng pravastatin^[14], hoặc trong một tổng kết gần đây^[22].

2. Tương quan hiệu quả - giá thành của điều trị:

Tương quan hiệu quả-giá thành có thể được diễn đạt như số lượng bệnh nhân cần phải điều trị để phòng một biến cố khởi xảy ra. Phải tốn 20000-40000 USD (thời giá năm 1992) cho một năm tuổi thọ trong các chương trình đã được tài trợ như lọc máu hoặc điều trị tăng huyết áp thể nhẹ. Do đó những phác đồ như vậy có thể xếp vào loại "giá thành-hiệu quả" tương xứng^[23]. Nếu dùng liều chỉ này, lovastatin 20 mg (tương đương simvastatin 10 mg/ngày) nói chung cũng có hiệu quả tương xứng giá thành ở cả nam và nữ bệnh nhân mắc bệnh mạch vành có mức cholesterol ≥ 6.47 mmol/l^[27].

Tuy nhiên, tính toán này đã có trước nghiên cứu 4S. Trong nghiên cứu 4S, mức độ giảm nguy cơ tử vong tuyệt đối do statin ở các bệnh nhân mắc bệnh mạch vành là 3.8%. Tỷ lệ nghịch của nguy cơ này cho biết số bệnh nhân cần phải điều trị nếu muốn phòng một cái chết do mạch vành, nghĩa là 29 bệnh nhân^[18]. Bổ sung simvastatin vào điều trị của 100 bệnh nhân giống như những bệnh nhân trong nghiên cứu 4S trong vòng 5-6 năm có thể phòng được 7 trong số 21 bệnh nhân xảy ra nhồi máu cơ tim và

không cần phải làm thủ thuật tái tưới máu trên ở trong số 19 bệnh nhân cần làm.

Rõ ràng là tỷ lệ các thủ thuật tái tưới máu thấp đang kể ghi nhận qua các nghiên cứu 4S và REGRESS sẽ bù lại một phần chi phí thuốc. Một phân tích toàn diện về giá thành và hiệu quả trên nghiên cứu 4S đang được tiến hành, chú trọng so sánh giá thành của simvastatin với giá thành của việc trị hoãn hay bỏ qua các can thiệp mạch vành và so với tuổi thọ. Kết quả bước đầu cũng cho thấy simvastatin có tương quan hiệu quả giá thành cao so với điều trị truyền thống tốn phí từ 7800 USD đến 15000 USD để tăng một năm tuổi thọ (giá thành năm 1995). Kết quả này rất khả quan so với các phương pháp điều trị nội khoa và thủ thuật tim mạch hiện diện.

3. Cơ chế tác dụng:

Một vài nghiên cứu trên người đã cho thấy thuốc hạ lipid máu làm chậm tỷ lệ tiến triển của hẹp động mạch vành trên phim chụp mạch, làm giảm kích thước của mảng xơ vữa hoặc cả hai⁽²⁴⁻²⁶⁾. Phải mất vài năm để có những cải thiện như vậy. Do đó sự giảm đáng kể và nhanh chóng các biến cố tim mạch phải được giải thích bằng những cơ chế sinh bệnh khác. Khôi phục lại những chức năng của mạch máu và của nội mạc đường như đóng vai trò chủ đạo trong quá trình này⁽²⁷⁻³⁰⁾.

Cải thiện khả năng tưới máu cơ tim đã được minh họa trên những hình ảnh PET (positron emission tomography) sau khi điều trị thuốc giảm cholesterol 90 ngày ở những bệnh nhân cholesterol máu cao kèm đau ngực⁽³¹⁾. Những số liệu bước đầu từ viện nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy có cải thiện tưới máu cơ tim ở những bệnh nhân cholesterol máu cao không kèm bệnh lý mạch vành đang kể được điều trị statin trong vòng 6 tháng (hình 1). Việc khôi phục lại chức năng tế bào nội mạc, và sau khi điều trị thuốc giảm cholesterol máu một thời gian dài làm cơ lại lõi lipid của mảng xơ vữa có vẻ đã làm ổn định các tổn thương động mạch vành, làm giảm khả năng vỡ của chúng và do đó làm giảm quá trình đông gây tắc mạch⁽³²⁾.

4. Điều trị giảm cholesterol trong thập kỷ hậu statin:

ở Mỹ, tỷ lệ cholesterol toàn phần trong huyết thanh trung bình trong độ tuổi từ 20 - 74 tuổi và ở những bệnh nhân nhồi máu cơ tim tương ứng là 5,6 và 5,8 mmol/l⁽³³⁾. Mặc tăng như vậy dường như đại diện cho con người ở xa hời Tây Âu hiện đại và theo các khuyến cáo của Mỹ và Châu Âu từ thập kỷ 80, đó là ngưỡng phải điều trị^(34,35).

Thành phần của chế độ ăn, đặc biệt là phần trăm năng lượng từ mỡ động vật, là yếu tố xác

định nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-C trong huyết thanh. Để giảm các thống số này, chế độ ăn được sử dụng nhiều nhất là chế độ ăn Step II của AHA (American Heart Association), năng lượng (calo) từ chất béo < 30% tổng số năng lượng hấp thu, lượng chất béo bão hòa ít hơn 7%, lượng cholesterol ít hơn 200 mg/ngày. Tuy vậy chế độ ăn kiểu này hầu như không có hiệu quả làm giảm lượng cholesterol toàn phần và LDL-C (do nồng độ cholesterol toàn phần trong huyết thanh trung bình chỉ giảm có 5%)⁽³¹⁻³³⁾.

Trước khi thuốc statin ra đời, các loại thuốc hạ lipid máu bao gồm dẫn chất của acid mật như cholestyramine và colestipol (resins), acid nicotinic (niacin), các fibrates như gemfibrozil và probucol chống oxy hóa. Những ưu và nhược điểm chính của các thuốc này cũng như của statin được tóm tắt trong bảng 1. Resins và acid nicotinic làm giảm LDL-C khá hiệu quả song chúng gây khó chịu khi sử dụng và dung nạp của bệnh nhân thường kém như đã thấy trong một nghiên cứu chăm sóc sức khỏe ban đầu⁽³⁶⁾. Tỷ lệ bỏ thuốc 1 năm sau khi dùng resins, acid nicotinic và fibrates tương ứng là 41, 45 và 37%.

Ngược lại, như nghiên cứu 4S và một vài nghiên cứu khác đã cho thấy điều trị bằng statin có rất nhiều điểm thuận lợi bao gồm: giảm nồng độ LDL-C dẫn tới giảm tỷ lệ tử vong chung; giảm đáng kể tỷ lệ phải vào viện và tỷ lệ can thiệp động mạch vành, do đó tăng hiệu quả giá thành của thuốc; dùng đơn giản uống một liều một ngày và có rất ít tác dụng phụ (tỷ lệ bỏ thuốc sau một năm chỉ có 15%), do đó vẫn duy trì chất lượng cuộc sống, và cuối cùng là tương đối an toàn sau khi theo dõi tới tận 10 năm.

Tuy nhiên, cũng còn nhiều vấn đề cần làm sáng tỏ thêm sau nghiên cứu 4S: (a) Tại sao lại có tỷ lệ giảm biến chứng tương tự nhau ở những nhóm có mức cholesterol ban đầu khác nhau (b) Liệu cũng có giảm tỷ lệ tử vong chung ở phụ nữ và các bệnh nhân trên 70 tuổi (c) Liệu điều trị bằng statin cũng có hiệu quả giá thành đối với các nhóm bệnh nhân cụ thể khác nhau (d) Liệu thuốc có đủ độ an toàn khi dùng lâu dài (trên 10 năm) ?

Liều lượng cholesterol giảm dưới mức thấp bình thường có tác dụng phòng thứ phát gì không ? Vấn đề này đang được nghiên cứu trong hai thử nghiệm kéo dài (≥ 5 năm): CARE (Cholesterol and Recurrent Events)⁽³⁷⁾ và LIPID (Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease)⁽³⁸⁾. Thử nghiệm CARE thống báo có 4158 bệnh nhân đưa vào thử nghiệm có mức cholesterol huyết thanh toàn phần < 6,2 mmol/l⁽³⁹⁾. Trong thử nghiệm LIPID, chọn ngẫu nhiên 9014 bệnh nhân có mức cholesterol toàn phần máu thay đổi từ 4,0 đến 7,0 mmol/l. Ngưỡng cholesterol toàn phần cơ sở của các bệnh nhân trong nghiên cứu CARE và LIPID tương ứng là từ 5,4 tới 5,6 mmol/l trong khi con số này của nghiên cứu 4S là 6,8 mmol/l.

Do cả hai nghiên cứu CARE và LIPID đều đánh giá các bệnh nhân có nồng độ cholesterol huyết thanh ban đầu thấp hơn; cả phụ nữ và các

bệnh nhân từ 70 tới 75 tuổi, nên các kết quả của chúng (công bố vào năm 1996 và 1997) sẽ soiọi thêm vào những vấn đề đã được đề cập riêng.

Bảng I. Đặc điểm của các thuốc hạ mỡ máu

Thuốc	Ưu điểm	Nhược điểm
Resin	LDL ↓ Dùng kéo dài an toàn	TG ↑ Hấp thu các thuốc khác ↓ Dùng nạp trung bình
Acid nicotinic (niacin)	LDL ↓ HDL ↑↑ TG ↓	Dùng nạp glucose ↓ Dùng nạp trung bình
Fibrate	TG ↓↓ HDL ↑	LDL có thể ↑ Tác dụng chống đông của các thuốc giống coumadin ↑
Probucol	LDL ↓	HDL ↓↓ Không hiệu quả phòng hoặc giảm xơ vữa
Statin	LDL ↓↓ TG ↓ Dùng nạp tốt Liều duy nhất hàng ngày	An toàn lâu dài (> 10 năm) ? Tiêu cơ vận (hiếm)

5. Khuyến cáo thực tiễn để phòng thứ phát bệnh lý động mạch vành

Việc lựa chọn bệnh nhân điều trị có thể được xác định bằng các triệu chứng điển hình trong

tiền sử cũng như các xét nghiệm đặc hiệu và nhạy cảm gồm: nghiệm pháp gắng sức đạp xe hay thăm lặn; Holter điện tâm đồ; chụp mạch, xạ hình hoặc siêu âm gắng sức. Các khuyến cáo điều trị được tóm tắt trong bảng II.

Bảng II. Khuyến cáo điều trị những bệnh nhân mắc bệnh mạch vành (1996)

Xác định những yếu tố nguy cơ mắc bệnh mạch vành trong tương lai: hút thuốc, tăng cao huyết áp động mạch, béo phì, đái tháo đường, các bệnh lý xơ vữa động mạch đã biết, nhân tố gia đình dễ mắc bệnh mạch vành.

Đánh giá thành phần mỡ máu sau khi đói (cholesterol toàn phần, triglyceride, HDL): nếu giá trị triglyceride < 400 mg/dl, chia giá trị này cho 5 để ước lượng giá trị của VDL. LDL có thể ước tính từ công thức sau nếu tất cả đơn vị là mg/dl: $LDL = \text{Cholesterol toàn phần} - HDL - (TG/5)$.

Với phần lớn bệnh nhân: mức cholesterol huyết thanh toàn phần là 240 hoặc 200 mg/dl sẽ tương ứng với mức LDL là 160 và 130 mg/dl.

Loại trừ các nguyên nhân thứ phát gây tăng cholesterol máu: nhược giáp, đái tháo đường, bệnh gan hoặc thận. Điều trị thuốc nên dựa trên cơ sở hai lần làm xét nghiệm cách nhau 1-8 tuần. Nếu hai giá trị cholesterol khác nhau > 30 mg/dl, cần làm thêm xét nghiệm lần thứ ba và sử dụng giá trị trung bình của ba kết quả xét nghiệm. Bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim phải mất từ 4-6 tuần mới ổn định các xét nghiệm.

Khuyến khích rèn luyện lối sống lành mạnh: bỏ thuốc lá, tập thể dục, giảm cân. Củng cố những thay đổi có lợi.

Bổ sung thêm thuốc điều trị tăng huyết áp nếu thay đổi lối sống kể cả ăn giảm muối mức độ trung bình không làm giảm huyết áp tâm thu < 140 mmHg và huyết áp tâm trương < 90 mmHg. Cân nhắc điều trị hormone thay thế cho những phụ nữ mãn kinh. Kiểm tra việc sử dụng aspirin (acid acetylsalicylic). Xem xét lại những thuốc gây hại tới thành phần mỡ máu.

Đánh giá những bệnh nhân đã mắc bệnh mạch vành và có mức LDL tăng cho dù đã ăn kiêng để thêm thuốc điều trị (xem bảng III): những bệnh nhân có tuổi thọ hạn chế do các bệnh lý phối hợp hoặc tuổi cao không phải là những đối tượng phù hợp để điều trị thuốc hạ mỡ máu.

Giải thích cho người bệnh về các tác dụng phụ có thể xảy ra nhất là khi cần phối hợp điều trị statin và fibrate hoặc khi dùng các thuốc khác như cyclosporin, niacin hoặc erythromycin, kiểm tra chức năng gan và thận. Những bệnh nhân xuất hiện đau hoặc sưng cơ không rõ lý do kèm theo tăng đáng kể men CK trong máu nên ngừng điều trị bằng statin. Thận trọng trong những trường hợp suy thận trước thận.

Tham khảo ý kiến chuyên gia về mỡ máu đối với những bệnh nhân có rối loạn mỡ máu phức tạp, hiếm gặp hoặc trợ với điều trị.

* Để chuyển từ mg/dl sang mmol/l, nhân với 0.026 trong trường hợp cholesterol và 0.011 với triglyceride.

Rèn luyện một lối sống lành mạnh góp phần đáng kể cải thiện các yếu tố nguy cơ. Giảm chút ít cùng lúc nhiều yếu tố nguy cơ có vẻ có tác dụng hơn chỉ giảm đáng kể một yếu tố nguy cơ trong khi bỏ đi những yếu tố khác, nên việc ăn kiêng và các biện pháp rèn luyện sức khỏe phải được khuyến khích mạnh mẽ.

Trong hướng dẫn của các chuyên gia Mỹ phát hành năm 1993, statin đã được xem như thuốc hàng đầu có khả năng phòng thứ phát ở những bệnh nhân bệnh mạch vành có mức LDL-C trong máu > 130 mg/dl (tương đương với nồng độ cholesterol toàn phần 5.2 mmol/l) mà điều trị bằng ăn kiêng không kết quả¹⁰⁴. Hướng dẫn của AHA năm 1995 (sau nghiên cứu 4S) vẫn dùng mốc này để thêm thuốc điều trị trong khi khuyến cáo nên điều trị thuốc nếu ngưỡng LDL-C thay đổi từ 100-130 mg/dl¹⁰⁵.

Mục tiêu cơ bản của điều trị là duy trì mức LDL-C < 2.6 mmol/l (bảng II). Do ngưỡng cholesterol toàn phần để bắt đầu điều trị thuốc theo các chuyên gia đã thấp hơn so với ngưỡng dùng lượng nghiên cứu 4S nên mức khuyến cáo để điều trị không cần phải thay đổi trong văn bản của AHA.

Năm 1994, Ủy ban hoạt động Châu Âu (European Task Force) khuyến cáo ngưỡng cholesterol toàn phần phải điều trị thuốc là 6 mmol/l ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao và là 7 mmol/l ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ trung bình không cần tính đến loại thuốc đặc biệt cần

dùng¹⁰⁶. Nếu tính đến các kết quả của nghiên cứu 4S, theo quan điểm của chúng tôi, các hướng dẫn của Châu Âu cần phải được điều chỉnh lại.

Hiện nay, nên chấp nhận ngưỡng cholesterol toàn phần 5.5 mmol/l là ngưỡng điều trị thuốc biết rằng trong đó chủ yếu là thành phần cholesterol không phải HDL-C. Trên phương diện lịch sử, có thể nói mọi bệnh nhân mắc bệnh mạch vành cho dù ngưỡng cholesterol là bao nhiêu cũng là đối tượng phù hợp để lựa chọn statin như thuốc điều trị đầu tay. Tuy nhiên kết luận như vậy còn cần phải khẳng định từ các kết quả của nghiên cứu CARE và LIPID.

Những thầy thuốc điều trị bệnh nhân mắc bệnh mạch vành nên biết các mục tiêu của điều trị hạ thấp cholesterol máu, song theo quan điểm của chúng tôi, phải điều chỉnh điều trị bằng thuốc bổ sung thêm vào chế độ ăn kiêng cũng như các biện pháp rèn luyện để đạt được ngưỡng mỡ máu thấp hợp lý tùy theo từng bệnh nhân cụ thể. Giảm bớt tỷ lệ các bệnh nhân mắc bệnh mạch vành hiện không được điều trị nhờ ứng dụng hiểu biết này vào điều trị hàng ngày có ích hơn là chỉ nỗ lực đạt tới ngưỡng điều trị theo khuyến cáo trên một bệnh nhân.

Đối với những bệnh nhân có nguy cơ cao tái diễn các biến cố thì điều trị thuốc tích cực là có giá trị nhất¹⁰⁷. Cho dù điều trị bằng thuốc không được coi trọng vì phải được điều trị dài ngày, về lâu dài, tính về tương quan giữa nguy cơ và hiệu quả, giữa giá thành và hiệu quả thì việc điều trị là rất ích lợi cho những bệnh nhân có mức bệnh mạch vành hoặc cơ cholesterol máu cao tiên phát^{108,109}.

Bảng II. Khuyến cáo điều trị thuốc nhằm làm giảm nguy cơ các bệnh nhân mắc bệnh mạch vành và có lượng LDL-C > 130 mg/dl bổ sung cho chế độ ăn kiêng Step II của AHA¹⁰⁴. Khẩu phần ăn kiêng này có < 30% chất béo, < 7% chất béo bão hòa, và lượng cholesterol < 200 mg/ngày. Nếu lượng HDL-C < 35 mg/ngày, cần có thêm những biện pháp tuyền tập. Nếu cần đạt ngưỡng yêu cầu về LDL, cần nhắc dùng các thuốc acid nicotinic (niacin), statin hoặc fibrate.

Mục tiêu (mg/dl) *	Lượng Triglyceride (mg/dl) *	Thuốc
Tiền phát	< 200	Statin, resin, acid nicotinic
LDL < 100	200-400	Statin, acid nicotinic
Thứ phát	> 400	Xem xét phối hợp thuốc (acid nicotinic, fibrate, statin)
HDL > 35		
TG < 200		

* Để chuyển từ mg/dl sang mmol/l, nhân với 0.026 trong trường hợp cholesterol và 0.011 với triglyceride.

Tài liệu do Công ty MSD cung cấp

BÁO CÁO CỦA NHÓM CHUYÊN ĐỀ ACC/AHA CHỈ DẪN LÂM SÀNG CHO THĂM DÒ ĐIỆN SINH LÝ TRONG BUỒNG TIM VÀ CẮT ĐƯỜNG DẪN TRUYỀN PHỤ QUA CATHETER

*Ủy ban về điện sinh lý trong buồng tim và đường dẫn truyền phụ qua catheter
phối hợp với hội tạo nhịp và điện sinh lý Bắc Mỹ.
(Lược dịch các chỉ định từ JACC Vol.26, No2, August 1995:555-73)*

THÀNH VIÊN ỦY BAN

DOUGLAS ZIPES, MD, FACC CHỦ TỊCH
JOHN P. DIMARCO, MD, PhD, FACC
PAUL C. GILLETTE, MD, FACC

WARREN M. JACKMAN, MD, FACC
ROBERT J. MYERBURG, MD, FACC
SHAHBUDIN H. RAHIMTOOLA, MD, FACC

THÀNH VIÊN NHÓM CHUYÊN ĐỀ
JAMES L. RITCHIE, MD, FACC CHỦ TỊCH
MELVIN D. CHEITLIN, MD, FACC
ARTHUR GARSON, JR., MD, MPH, FACC
RAYMOND J. GIBBONS, MD, FACC
RICHARD P. LEWIS, MD, FACC
ROBERT A. GOURKE, MD, FACC
THOMAS J. RYAN, MD, FACC
ROBERT C. SCHLANT, MD, FACC

**Người dịch: BS Phạm Như Hùng
Viện Tim mạch Việt nam**

Chỉ định thăm dò điện sinh lý học được chia thành 3 loại

Loại I

Những trường hợp nói chung đều thống nhất thăm dò điện sinh lý học sẽ đưa ra những thông tin hữu ích và quan trọng cho việc điều trị bệnh nhân. Các chuyên gia cho rằng các bệnh nhân thuộc loại này có lợi khi thăm dò điện sinh lý.

Loại II

Những trường hợp thăm dò điện sinh lý thường được tiến hành nhưng ít đếm lại những thông tin hữu ích. Các chuyên gia đang còn băn khoăn có hay không có lợi khi làm thăm dò điện sinh lý.

Loại III

Những trường hợp nói chung thống nhất thăm dò điện sinh lý học không đưa ra những thông tin hữu ích. Các chuyên gia cho rằng làm thăm dò điện sinh lý không bảo đảm trên bệnh nhân này. Loại này được qui cho là bệnh nhân có sự khác biệt về rối loạn nhịp và triệu chứng lâm sàng do bất thường điện học ở tim.

Khuyến cáo thăm dò điện sinh lý trong đánh giá chức năng nút xoang

Loại I

Bệnh nhân có triệu chứng, trong đó suy nút xoang nghi ngờ là nguyên nhân gây ra triệu chứng, nhưng mối quan hệ nhân quả giữa triệu chứng và rối loạn nhịp không thấy được qua những xét nghiệm khác.

Loại II

1. Bệnh nhân có bằng chứng suy nút xoang, thăm dò điện sinh lý nhằm xác định dẫn truyền nhĩ thất và thất nhĩ hoặc tình dễ nhạy cảm với loạn nhịp, để trợ giúp cho việc lựa chọn phương thức tạo nhịp thích hợp nhất.
2. Bệnh nhân có nhịp chậm xoang thấy trên điện tâm đồ, thăm dò điện sinh lý nhằm xác định bất thường là do bệnh nội tạng hay suy giảm hệ thống thần kinh tự động, hoặc xem xét hiệu quả của thuốc cũng như giúp lựa chọn điều trị.
3. Bệnh nhân có triệu chứng, có nhịp chậm xoang rõ rệt, thăm dò điện sinh lý nhằm đánh giá tiềm năng các rối loạn nhịp khác như là nguyên nhân gây triệu chứng.

Loại III

1. Bệnh nhân có triệu chứng mà thấy có sự liên quan giữa triệu chứng và nhịp chậm xoang nhưng việc lựa chọn điều trị không bị ảnh hưởng qua kết quả thăm dò điện sinh lý.
2. Bệnh nhân không có triệu chứng nhưng có nhịp chậm xoang hoặc ngừng xoang chỉ được phát hiện trong lúc ngủ, bao gồm cả ngừng thở lúc ngủ.

Khuyến cáo thăm dò điện sinh lý trong bệnh nhân block nhĩ thất mức phải

Loại I

1. Bệnh nhân có triệu chứng, có block His-Purkinje nghi ngờ như là một nguyên nhân gây ra triệu chứng, chưa được chứng minh.

2. Bệnh nhân có block nhĩ thất cấp II, III điều trị bằng máy tạo nhịp mà vẫn còn triệu chứng và nghi ngờ có rối loạn nhịp khác gây ra triệu chứng.

Loại II

1. Bệnh nhân có block nhĩ thất cấp II, III mà muốn biết vị trí bị block hoặc cơ chế của nó, đáp ứng đối với thuốc hoặc các can thiệp tạm thời khác, có thể giúp trực tiếp điều trị hoặc đánh giá tiên lượng.

2. Bệnh nhân có khứu giác bộ nội sơm, ăn ngủ như một nguyên nhân gây ra kiểu block N-T cấp II, III (nghĩa là giả block N-T).

Loại III

1. Bệnh nhân có triệu chứng, thấy hình ảnh block N-T trên ĐTĐ.

2. Bệnh nhân không có triệu chứng, thấy có block N-T từng lúc đi kèm với nhịp chậm xoang (ví dụ, block N-T cấp II type I ban đêm).

Khuyến cáo thăm dò điện sinh lý trong bệnh nhân có dẫn truyền chậm thất mạn tính.

Loại I

Bệnh nhân có triệu chứng mà nguyên nhân gây ngất không rõ ràng.

Loại II

Bệnh nhân không có triệu chứng, có block nhĩ thất mà điều trị thuốc có thể gây ra tăng dẫn truyền chậm hoặc tạo ra block tim.

Loại III

1. Bệnh nhân không có triệu chứng nhưng có dẫn truyền chậm trong thất.

2. Bệnh nhân có triệu chứng mà triệu chứng có thể liên quan hoặc loại trừ qua ĐTĐ.

Khuyến cáo thăm dò điện sinh lý trong chẩn đoán bệnh nhân nhịp nhanh với QRS hẹp.

Loại I

1. Bệnh nhân có loạn nhịp nhanh ngắn hoặc thường xuyên mà không có đáp ứng với điều trị thuốc và cần thông tin về vị trí, cơ chế, tính chất điện sinh lý đường phụ của nhịp nhanh để lựa chọn phương thức điều trị thích hợp (thuốc, đốt qua catheter, tạo nhịp, phẫu thuật).

2. Bệnh nhân thích hợp với điều trị đốt catheter hơn điều trị thuốc.

Loại II

Bệnh nhân có nhịp nhanh thường xuyên đòi hỏi điều trị thuốc, cần biết hiệu quả của thuốc chống loạn nhịp trên nút xoang hoặc dẫn truyền N-T.

Loại III

Bệnh nhân dễ điều chỉnh bằng xoa xoang cảnh và/hoặc điều trị bằng thuốc có đáp ứng tốt mà không cần phương pháp điều trị không dùng thuốc.

Khuyến cáo thăm dò điện sinh lý trong chẩn đoán bệnh nhân có nhịp nhanh với QRS rộng.

Loại I

Bệnh nhân có nhịp nhanh với QRS rộng mà chẩn đoán chính xác là chưa rõ ràng sau khi phân tích ĐTĐ và chẩn đoán đúng là cần thiết cho việc điều trị bệnh nhân.

Loại II

Không.

Loại III

Bệnh nhân có nhịp nhanh thất hoặc nhịp nhanh trên thất có dẫn truyền lệch hướng hoặc hội chứng tiền kích thích đã chẩn đoán rõ qua ĐTĐ mà kết quả thăm dò điện sinh lý không ảnh hưởng đến điều trị.

Khuyến cáo thăm dò điện sinh lý trong bệnh nhân có QT kéo dài.

Loại I

Không.

Loại II

1. Nhân biết tác động của thuốc trên bệnh nhân nhịp nhanh thất dai dẳng hoặc ngừng tim khi tiếp nhận điều trị thuốc.

2. Bệnh nhân có bất thường khoảng QT dài không rõ ràng hoặc hình ảnh sóng TU, với một loạn nhịp có triệu chứng hoặc ngất, mà tác động của catecholamine có thể làm lộ ra được khoảng QT bất thường rõ ràng.

Loại III

1. Bệnh nhân có QT dài bẩm sinh biểu hiện trên điện tâm đồ, có hoặc không có loạn nhịp có triệu chứng.

2. Bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài mắc phải với triệu chứng liên quan chặt chẽ tới nguyên nhân hoặc cơ chế có thể nhận biết được.

Khuyến cáo thăm dò điện sinh lý trong bệnh nhân có hội chứng W-P-W.

Loại I

1. Bệnh nhân đang đánh giá để đốt qua catheter hoặc cắt phẫu thuật đường dẫn truyền phụ.

2. Bệnh nhân có hội chứng tiền kích thích mà sóng SQT sau ngừng tim hoặc có ngất không giải thích được.

3. Bệnh nhân có triệu chứng mà để tìm hiểu cơ chế của rối loạn nhịp hoặc những đặc tính điện sinh lý của đường dẫn truyền phụ và hệ thống dẫn truyền bình thường sẽ giúp cho xác định phương thức điều trị thích hợp.

Loại II

1. Bệnh nhân không có triệu chứng nhưng có tiền sử gia đình đột tử hoặc thấy có hội chứng tiền kích thích, nhưng không có rối loạn nhịp tự phát mà có nguy cơ cao hoặc có rối loạn nhịp tự phát, thăm dò điện sinh lý để biết đặc tính điện sinh lý của đường dẫn truyền phụ.

hoặc nhịp nhanh, có thể giúp cho xác định bước tiếp theo hoặc điều trị.

2. Bệnh nhân có hội chứng tiền kích thích mà đã phẫu thuật tim do nguyên nhân nào đó.

Loại III

Bệnh nhân không có triệu chứng, trừ bệnh nhân trong loại II.

Khuyến cáo thăm dò điện sinh lý trong bệnh nhân có ngoại tâm thu thất nhịp đôi, và nhịp nhanh thất không bền bỉ

Loại I

Không

Loại II

1. Bệnh nhân có yếu tố nguy cơ khác, như là phân số tổng máu thấp, nhịp nhanh thất không bền bỉ qua ghi ĐTĐ cấp cứu mà thăm dò điện sinh lý sẽ có ích cho đánh giá nguy cơ xa và chỉ dẫn cho việc điều trị bệnh nhân bị nhịp nhanh thất.

2. Bệnh nhân có triệu chứng ngoại tâm thu thất đơn hình một dạng, nhịp đôi, nhanh thất không bền bỉ mà cân nhắc có khả năng cắt qua catheter.

Loại III

Bệnh nhân không có triệu chứng hoặc có triệu chứng nhẹ với ngoại tâm thu thất, nhịp đôi, nhanh thất không bền bỉ, không có các nhân tố nguy cơ khác gây rối loạn nhịp bền bỉ.

Khuyến cáo thăm dò điện sinh lý trong bệnh nhân có ngất không rõ nguyên nhân

Loại I

Bệnh nhân có nghi ngờ bệnh tim cấu trúc và ngất mà chưa giải thích được sau khi đã có các xét nghiệm khác.

Loại II

Bệnh nhân ngất nhiều lần không giải thích được không có bệnh tim cấu trúc và test bản nghiêng âm tính.

Loại III

Bệnh nhân ngất có nguyên nhân mà việc điều trị không cần gợi ý qua thăm dò điện sinh lý.

Khuyến cáo thăm dò điện sinh lý trong bệnh nhân sống sót sau ngừng tim

Loại I

1. Bệnh nhân sống sót sau ngừng tim không thấy bằng chứng NMCT có sóng Q cấp.

2. Bệnh nhân sống sót sau ngừng tim đã hơn 48 giờ sau NMCT cấp mà không có hiện tượng thiếu máu tại phổi.

Loại II

1. Bệnh nhân sống sót sau ngừng tim gây ra bởi nhịp chậm

2. Bệnh nhân sống sót sau ngừng tim có đi kèm với bất thường tại cực bầm sinh (hội chứng QT dài) mà kết quả xét nghiệm chẩn đoán không xâm là không chắc chắn.

Loại III

1. Bệnh nhân sống sót sau ngừng tim có NMCT < 48 giờ.

2. Bệnh nhân sống sót sau ngừng tim do các nguyên nhân đã được xác định rõ ràng như là thiếu máu cơ tim có thể hồi phục, hẹp van ĐMC nặng, hoặc hội chứng QT dài bẩm sinh hay mắc phải đã xác định qua phương pháp thăm dò không xâm.

Khuyến cáo thăm dò điện sinh lý trong bệnh nhân đánh trống ngực không giải thích được

Loại I

1. Bệnh nhân đánh trống ngực không giải thích được, mà nhịp tim được xác định bởi nhân viên y tế không thấy nhịp nhanh và ghi ĐTĐ không thấy nguyên nhân gây đánh trống ngực.

2. Bệnh nhân đánh trống ngực trước đó có ngất.

Loại II

Bệnh nhân đánh trống ngực rõ trên lâm sàng, nghi ngờ nguồn gốc do tim, mà triệu chứng không thường xuyên và không thể xác định. Thăm dò điện sinh lý nhằm xác định cơ chế rối loạn nhịp, điều trị trực tiếp hoặc đưa ra cách điều trị, hoặc đánh giá tiên lượng.

Loại III

Bệnh nhân đánh trống ngực xác định do nguyên nhân ngoại tim (ví dụ cường giáp).

Khuyến cáo thăm dò điện sinh lý trong chỉ dẫn điều trị thuốc

Loại I

1. Bệnh nhân có nhịp nhanh thất dai dẳng hoặc ngừng tim, đặc biệt sau NMCT.

2. Bệnh nhân có nhịp nhanh vòng vào lại nút nhĩ thất, nhịp nhanh vòng vào lại nhĩ thất qua đường dẫn truyền phụ, hoặc rung nhĩ kết hợp đường dẫn truyền phụ, cần được lập kế hoạch dùng thuốc lâu dài.

Loại II

1. Bệnh nhân nhịp nhanh có vòng vào lại nút xoang, nhĩ nhĩ, rung nhĩ, hoặc cuồng nhĩ không có hội chứng tiền kích thích, cần được lập kế hoạch dùng thuốc lâu dài.

2. Bệnh nhân có rối loạn nhịp, không rõ ràng nên điều trị bằng điện sinh lý, cần được lập kế hoạch dùng thuốc.

Loại III

1. Bệnh nhân có ngoại tâm thu nhĩ và thất đơn độc.

2. Bệnh nhân có rung thất thấy được nguyên nhân rõ ràng.

Một suy ngẫm về giáo dục sức khỏe trong bệnh tăng huyết áp

GS. BS. NGUYỄN HUY DUNG - Trường Đại học Y dược TP. HCM.

Không bao giờ cũ?

Đúng vậy, sự nghiệp giáo dục sức khỏe nói chung không những là cần thiết, mà còn luôn luôn rất thời sự. Bác sĩ Phạm Ngọc Thạch, cố Bộ trưởng Y tế nước ta, trong cuốn "Quản trịet phương châm phòng bệnh" (Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 1968, tr 102) còn nhấn mạnh, ở phần kết luận: "Cần lập ra những tổ chức chuyên nhắc đi nói lại những nguyên tắc ấy (phòng bệnh)". Ý nói không tiếc gì, không lý do gì lại không kiên trì nhắc nhở đi, nhắc nhở lại cho đồng bào, cho người chưa mắc để phòng bệnh tiên phát, cho người bệnh để phòng bệnh thứ phát. Ý bộ trưởng Phạm Ngọc Thạch là dân không bao giờ được sao lãng công tác thường xuyên này, một công việc không bao giờ thừa cả đâu!

Lại phải luôn mới và sáng tạo

Riêng đối với bệnh Tăng huyết áp (THA) chúng tôi muốn nhấn mạnh thêm nó "luôn luôn mới". Mỗi năm, mỗi tháng nó mỗi mới thêm, vì gần đây nó có những tiến bộ liên tục về hiểu biết bệnh sinh, về điều trị và phòng ngừa. Vậy liên hành giáo dục sức khỏe về THA phải bằng nỗ lực luôn luôn cập nhật kiến thức mới thêm mới thì mới gọi là có chất lượng. Tổ chức Sức Khỏe thế giới (WHO) khi đề ra "Sức khỏe cho mọi người" và "Chăm sóc sức khỏe ban đầu" đã lấy "Giáo dục sức khỏe" (GDSK) làm 1 trong 10 nhiệm vụ cốt lõi. Chúng tôi chỉ muốn nhấn mạnh thêm trong GDSK, cuối cùng rồi, tự GDSK vẫn phải là cơ bản nhất, bởi lẽ mọi GDSK cuối cùng đều nhằm mục tiêu người bệnh tự giác thực hiện nghiêm túc thì mới mong có hiệu quả. Vậy nhiệm vụ GDSK là gọi nhắc - thức tỉnh sự tự giác tự nguyện và am hiểu của bản thân mỗi người dân chưa mang bệnh THA hoặc người đã là bệnh nhân THA. Đây là một công việc phải dựa vào cả tình, tư chất, tự giác, tự nguyện, ý chí, nghị lực, học vấn, vị trí xã hội của bệnh nhân THA. Vậy nó phải là một loại công việc đòi hỏi có tâm lý học, hiểu biết về đời sống tinh thần và cả tâm hồn người bệnh.

Cách tiếp cận phải tế nhị, và ắt cũng không thể đều loạt rập khuôn sao chép, phải luôn mới: một cách tiếp cận sáng tạo đối với mỗi đối tượng, mỗi bệnh nhân. Con người là phong phú và mỗi người mỗi khác. Và cả cộng đồng thì cũng mỗi cộng đồng mỗi khác, lại nói một cộng đồng thì mỗi thời kỳ mỗi khác: Nói ví dụ ở nước ta, và cũng riêng về mặt dân trí chung thôi, thì ngay cả vùng sâu vùng xa ngày nay, so với trước đây, kiến thức đã cao hơn nhiều về bệnh THA và về vệ sinh phòng ngừa THA và các biến chứng bệnh này. Khi mức sống, nếp sống... luôn thay đổi thì một cách tiếp cận cố định cũ về GDSK THA đâu còn thích hợp nữa.

Hơn nữa, tính chất của bệnh trong cộng đồng cũng không dừng một chỗ, luôn đổi khác. Bệnh lại phát sinh mới ở tầng, tầng lớp lớp người mới, lại bắt đầu lại từ đầu mọi công việc GDSK cần làm, mà làm không hoàn toàn

giống kiểu làm trước kia, đồng thời phải cập nhật lại những gì hiện đại nhất ở thời điểm đó.

Nếu một ví dụ

Trong phạm vi hẹp 1 bài lần này xin chỉ nêu một vấn đề trong GDSK về THA: Không nên hiểu bệnh THA chỉ là những con số đo HA, càng không nên chỉ bị ám ảnh bởi riêng con số HA cao - thấp mà thôi, hãy quan tâm tới những vấn đề quan trọng hơn, ít nhất là 2 chuyện :1) tổn thương cơ quan đích;2) yếu tố nguy cơ.

Qua thực tế đồng đạo bệnh nhân, chúng tôi nhận thấy có sự quan tâm lệch, đơn thuần về con số HA:

* Ví dụ chỉ mỗi mỗi điều là mua sắm máy đo HA để cứ thế đo "tủi tui", tưởng đâu đo càng nhiều càng chóng khỏi bệnh... (đau biết rằng kiểu hoang hốt đo đo đo đạc đạc như thế đã lãng tạo ra 1 kiểu nề -vô). Mà nào có đạt con số chính xác cho đâu, nên nhớ tối thiểu cũng tuân thủ mấy quy tắc tối thiểu như:

-Bệnh nhân ngồi nghỉ tĩnh tâm phút trước khi bắt đầu đo.

-Đặt bao quấn của máy HA ngang mức tim đủ bệnh nhân ở tư thế nào.

-Chỉ so sánh HA đo cùng tư thế (nói chung nên đo ở tư thế ngồi, trừ phi bệnh liệt giường).

- Lần khám đầu, nên đo HA cả 2 tay

* Lại ví dụ quá lo lắng về con số HA tâm thu cao, sự thực nó có thể đang trong quá trình được thấy thuốc đưa xuống rất đúng cách là từ từ, không quá đột ngột.

*Lại ví dụ quá lạc quan (chủ quan) khi có con số mới (tạm thời) về bình thường, đến nỗi bỏ quy tắc điều trị nhiều tháng nhiều năm kể cả khi HA không cao nhằm trị gốc và trị tái định dạng mạch máu, trị thuốc mà nhằm ngăn chặn biến chứng đe dọa sinh mạng!

Vậy nên nhấn mạnh lại rằng tăng huyết áp (THA) đã từ lâu trở thành mối quan tâm hàng đầu của Y học vì số người bị THA ngày một tăng và hàng năm hàng triệu người trên trái đất đã bị tàn phế hoặc tử vong do THA gây ra các biến chứng trầm trọng tai biến nguy hiểm như: tai biến mạch máu não, nhồi máu cơ tim, suy tim, bệnh thận giai đoạn cuối... Nhưng nguy cơ mắc những tai biến ấy không chỉ được xác định bởi mức HA mà còn phụ thuộc ở các mức độ nguy cơ khác.

Ví dụ, đàn ông 65 tuổi có tiểu đường, bệnh sử có con thiếu máu não thoáng qua và HA 145/90 mmHg có nguy cơ tai biến tim mạch nói trên 20 lần nhiều hơn người đàn ông 40 tuổi cùng mức HA nhưng không có tiểu đường hoặc bệnh sử con thiếu máu não đó. Ngược lại, 2 nhóm đàn ông cùng tuổi và các yếu tố nguy cơ khác giống nhau, khác nhau rõ về HA 170/105 mmHg so với 145/90 mmHg tuy sẽ có

nguy cơ tai biến khác nhau đấy, nhưng chỉ chênh nhau 2-3 lần.

Rút ra một kết luận nhỏ là chú ý điều trị cơn thiếu máu não và tổn thương các cơ quan "đích" (tức là não, tim, thận) nếu có, rồi điều trị tốt tiểu đường cùng điều chỉnh phức hệ các Yếu tố nguy cơ như:

- * Hút thuốc lá
- * Cholesterol toàn phần > 250 mg/dl (6,5 mmol)
- * HDL -Cholesterol giảm < 35 mg/dl
- * LDL-Cholesterol tăng > 160 mg/dl
- * Triglycerid tăng > 250 mg/dl
- * Tiểu albumin vi thể (trên bệnh nhân tiểu đường) - (nên dùng ức chế men chuyển)
- * Rối loạn dung nạp đường
- * Béo bụng
- * Lối sống tĩnh tại

(Tiếp theo trang 19)

VI. Tiến hành thủ thuật

Bước 1: Chọc mạch và luồn sheath introducer (Desilet) vào mạch máu. Theo kỹ thuật mạch qua da của tác giả SELDINGER với đường ĐM đùi cho chọc chẩn đoán và nong ĐMV, đường ĐM quay phần lớn chọc nhanh xác định chẩn đoán. Gây tê tại chỗ bằng Xylocaine 1% hoặc Novocaine 3%, số lượng 3-5ml. Luồn sheath introducer vào lòng ĐM.

Bước 2: Luồn ống thông chọc vào lỗ vành và thất trái:

- Đối với lỗ vành trái nên dùng loại ống thông JL đầu cong 3, 3,5 hay 4, cỡ 6F, cùng dây dẫn mềm dài ở tư thế soi tim chích trước phải (RAO) 30 độ.

- Đối với lỗ vành phải: nên dùng loại ống thông JR đầu cong 3, 3,5 hay 4 cỡ 5F, 5,2F ở tư thế soi tim chích trước trái (LAO) 45 độ

- Đối với thất trái nên dùng ống thông đầu "đuôi lợn" nhiều lỗ bên, cỡ 6F và ở tư thế soi tim chích trước phải (RAO) 30 độ.

Bước 3: Bơm thuốc cản quang:

- Chọc ĐMV: Bơm bằng tay, mỗi lần 3-5 ml, thời gian bơm kéo dài cho đến khi xuất hiện rõ hết các nhánh ĐMV, thường 2-3 giây.

- Chọc buồng thất trái bằng máy bơm: liều 1ml/kg, tổng liều 40-50 ml, tốc độ bơm 12-15 ml/giây, áp lực 800 Pas.

Bước 4: Tư thế chọc:

+ ĐMV trái:
- Chích trước phải (RAO) 30 độ
- Chích trước phải (RAO) 30 độ và chích xuống chân 15 độ
- Chích trước phải (RAO) 30 độ và chích lên đầu 15 độ

- Chích trước trái (LAO) 45 độ hay 60 độ

- Chích trước trái (LAO) 90 độ

+ ĐMV phải:

- Chích trước trái (LAO) 45 độ hay 60 độ

- Chích trước phải (RAO) 30 độ

+ Buồng thất trái:

- Chích trước phải (RAO) 30 độ

- Chích trước trái (LAO) 60 độ

Bước 5: ép cầm máu và thời gian băng ép ĐM

* Fibrinogen tăng

Trong việc điều chỉnh các yếu tố nguy cơ nêu trên, ít nhất là phải quyết tâm theo các biện pháp không thuốc tức là nắn lại nếp sống (lối sống) kể cả khi sẽ cần điều trị cả bằng thuốc nữa, bao gồm:

- Ngừng hút thuốc lá
- Giảm cân nặng
- Tiết chế rượu
- Giảm mặn
- Tăng hoạt động thể lực
- Giảm những căng thẳng đầu óc không cần thiết.

Điều chỉnh lối sống như trên trở thành nếp, thành tập quán, thành "Bản năng thứ hai" thì sẽ nâng chất lượng cuộc sống người bệnh THA hơn thế nữa cho người không THA cũng như một nếp sống lành mạnh -văn minh.

- Sau khi chọc, rút sheath introducer ra khỏi ĐM

- Ép cầm máu ĐM bằng tay ở trên chỗ chọc, thời gian 10-15 phút

- Sau khi kiểm tra không thấy rỉ máu qua chỗ chọc sau ép. Tiếp tục băng ép chặt chỗ chọc. Thời gian băng ép kéo dài 6 tiếng đóng hồ, mới được tháo băng.

VI. Theo dõi BN sau chọc ĐMV.

-Theo dõi BN sau chọc bắt buộc tại phòng cấp cứu hoặc phòng điều trị tăng cường

- Lâm ĐTD 6 lần kiểm tra hoặc theo dõi ĐTD liên tục trên màn lạng sáng.

- Đo huyết áp, nhịp tim và theo dõi các biến chứng lâm sàng: đau ngực, sốt, kiểm tra chỗ chọc có chảy máu không, mạch mu chân bên chân chọc ĐM có nảy rõ không, nên thăm khám 2 giờ một lần.

- Không cần cho kháng sinh dự phòng nếu không có biểu hiện sốt nhiễm trùng.

- Cẩn uống nhiều nước, 1-2 lít để thải nhanh thuốc cản quang qua thận.

VII. Tai biến và xử lý

1. Tử vong: hiếm gặp, chủ yếu xảy ra ở BN NMCT cấp, nặng.

2. NMCT mới: trong hoặc 24 giờ sau chọc, hiếm gặp. Xử lý: Dùng thuốc dẫn vành, chống đông, giảm đau.

3. Loạn nhịp:

- Rung thất ít gặp. Xử lý: Sốc điện pha rung thất 250-300J

- Ngoại tâm thu thất, cơn nhịp nhanh thất: Xylocaine 80-100 mg/TM

- Nhịp xoang chậm: atropine 1/4 mg.2 ống/TM

4. Tắc mạch não: Thuốc chống đông: Heparine, thuốc tăng tuần hoàn não...

5. Sốc cường phế vị: atropine 1/4 mg.2-4 ống/TM, thở oxy.

6. Dị ứng thuốc cản quang: Depersolon 30 mg/TM, kháng Histamine: Dimedrone 1 mg/TB. Truyền dịch đẳng trương, truyền giọt giọt TM thuốc nâng áp Dopamine...

7. Tại chỗ chọc: Tụ máu, tắc mạch, chảy máu, nhiễm trùng, dò ĐM-TM đùi