

Nhận xét độ an toàn và hiệu quả điều trị rối loạn nhịp thất bằng flecainide

Nguyễn Thị Thu Vịnh*, Trần Văn Đông**, Phan Đình Phong**

Bệnh viện Đa khoa Văn Đình*

Viện Tim mạch Việt Nam**

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Rối loạn nhịp thất là một bệnh lý phức tạp và nguy hiểm, có thể gây tử vong nếu không được điều trị kịp thời. Hiện nay, có nhiều nhóm thuốc được chỉ định để điều trị các rối loạn nhịp thất, trong đó có flecainide (một thuốc thuộc nhóm Ic trong phân loại của thuốc chống rối loạn nhịp). Tuy không phải là thuốc điều trị đầu tay, nhưng flecainide có thể được lựa chọn đặc biệt trong các trường hợp không đáp ứng với nhóm thuốc khác hoặc thất bại với phương pháp điều trị triệt đốt bằng năng lượng sóng có tần số radio qua đường ống thông (RF).

Mục tiêu nghiên cứu: Bước đầu đánh giá hiệu quả và độ an toàn của flecainide trên bệnh nhân Việt Nam có rối loạn nhịp thất.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 24 bệnh nhân có rối loạn nhịp thất (không có bệnh tim thực tổn) được điều trị bằng flecainide và theo dõi sau 4 tuần tại Viện Tim mạch Việt Nam. Dùng phương pháp nghiên cứu mô tả loạt bệnh.

Kết quả: Trong tổng số 24 bệnh nhân nghiên cứu có 50 % bệnh nhân đã được điều trị bằng RF nhưng không thành công, 16,67 % đã dùng chẹn beta, 8,3 % đã dùng cordarone, và 25% chưa điều trị. Sau 4 tuần điều trị bằng Flecainide, tổng số

NTT/T giảm 61,3%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$; NTT/T nhịp đôi, nhịp ba; NTT/T chùm đôi, chùm ba; NTT/T đơn lẻ giảm lần lượt 61,45 % ($p < 0,05$), 63,73 % ($p < 0,05$), 62,27% ($p < 0,05$). Flecainide làm khoảng PR có xu hướng kéo dài ra với tỷ lệ thay đổi 4,3% ($p < 0,05$), tần số tim trung bình giảm 5,56 % với $p < 0,05$. Có 1 trường hợp bị rối loạn tiêu hóa thoáng qua, 1 trường hợp bệnh nhân còn chóng mặt, không thấy trường hợp nào bị dị ứng, rối loạn thị lực, thính lực hay tác dụng phụ nặng nề nào khác, các chỉ số sinh hóa cơ bản và siêu âm tim thay đổi không đáng kể.

Kết luận: Flecainide làm giảm rõ rệt số lượng ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất, và có tác dụng phụ ít, chỉ thoáng qua.

Từ khóa: Flecainide, rối loạn nhịp thất, hiệu quả điều trị.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn nhịp thất là một bệnh lý phức tạp, nguy hiểm, có thể nhanh chóng gây rối loạn huyết động và tử vong. Theo thống kê tại Mỹ, mỗi năm có tới 300000-400000 người chết đột tử do các rối loạn nhịp thất [1]. Nghiên cứu của Nguyễn Tiến Hải tại Viện Tim mạch Việt Nam cho thấy tỷ lệ tử vong

do rối loạn nhịp thất trong hai năm 1999-2000 là 39,2% [2].

Rối loạn nhịp thất có thể do nhiều nguyên nhân, chủ yếu là gặp ở những bệnh nhân có bệnh tim thực tổn và cũng có nhiều hình thái xảy ra ở những bệnh nhân không có bệnh tim mạch (như ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất vô căn) [3]. Việc điều trị sớm các rối loạn nhịp này sẽ dự phòng được các rối loạn nhịp nguy hiểm như rung thất, cuồng thất, và làm giảm tỷ lệ tử vong [1].

Hiện nay có nhiều phương pháp được sử dụng để điều trị rối loạn nhịp thất, trong đó có phương pháp điều trị bằng thuốc và thường được dùng là chẹn beta, cordarone. Tuy nhiên, có khá nhiều các trường hợp điều trị bằng chẹn beta kém hiệu quả, trong khi cordarone lại có nhiều tác dụng phụ, đặc biệt là tác dụng phụ trên tuyến giáp. Flecainide là một thuốc chống rối loạn nhịp thuộc nhóm Ic, được dùng khá rộng rãi trên thế giới để điều trị các rối loạn nhịp thất. Tại Việt Nam, flecainide cũng đã được sử dụng, đặc biệt có thể là một lựa chọn trong các trường hợp điều trị nhóm thuốc khác không hiệu quả hoặc thất bại với phương pháp triệt đốt bằng năng lượng sóng có tần số radio qua đường ống thông hoặc một số trường hợp không muốn điều trị bằng can thiệp. Tuy nhiên cho đến nay, tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Nhận xét độ an toàn và hiệu quả điều trị rối loạn nhịp thất bằng flecainide” với hai mục tiêu:

1. Nhận xét một số đặc điểm của bệnh nhân có rối loạn nhịp thất đang được sử dụng flecainide.
2. Bước đầu đánh giá hiệu quả và độ an toàn của flecainide trên bệnh nhân Việt Nam.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

24 bệnh nhân có rối loạn nhịp thất được điều trị bằng flecainide và theo dõi sau 4 tuần tại Viện

Tim mạch Việt Nam, từ tháng 6/2018 đến tháng 7/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Tất cả các bệnh nhân có rối loạn nhịp thất được điều trị bằng flecainide, được đeo Holter ĐTĐ 24 giờ trước và sau 4 tuần dùng flecainide. Thời gian nhập viện của các bệnh nhân từ tháng 6/2018 đến tháng 7/2019.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có rối loạn nhịp thất được dùng flecainide nhưng không được đeo Holter ĐTĐ 24 giờ trước đó.

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả loạt bệnh, tiến cứu.

Cách thức tiến hành

Thu thập dữ liệu của bệnh nhân qua hồ sơ bệnh án và khai thác lâm sàng trước điều trị bằng flecainide bao gồm: hành chính, triệu chứng cơ năng, triệu chứng thực thể, các chỉ số trên Holter ĐTĐ 24 giờ như tổng số NIT/T, số NIT/T nhịp đôi, chùng đôi, nhịp ba, chùng ba, nhịp nhanh thất, các rối loạn nhịp khác và các chỉ số cận lâm sàng khác.

Sau 4 tuần điều trị đánh giá lại triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, Holter ĐTĐ 24 giờ. So sánh kết quả trước và sau 4 tuần điều trị, độ an toàn sau dùng thuốc.

Các phương tiện nghiên cứu

Máy ghi điện tâm đồ 12 chuyển đạo (máy Nihon Kohden), máy ghi Holter ĐTĐ 24 giờ (máy Phillip hay Scott Care), máy siêu âm tim (máy Phillip).

Cách chọn mẫu và cỡ mẫu

Chọn cỡ mẫu thuận tiện. Cỡ mẫu $n = 24$ bệnh nhân phù hợp tiêu chuẩn nghiên cứu.

Xử lý thống kê

Nhập, quản lý và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

KẾT LUẬN

Đặc điểm chung

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	
Tuổi	52,13 ± 15,602
Giới nam (%)	20,8
THA (%)	33,3
Cà phê (%)	12,5
Uống rượu (%)	20,8
Hút thuốc lá (%)	20,8

Bảng 2. Tiền sử điều trị rối loạn nhịp

PP điều trị	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Chẹn beta	4	16,67
Cordarone	2	8,33
RF	12	50
Chưa điều trị	06	25

Kết quả sau 4 tuần điều trị

Bảng 3. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng	Trước điều trị	Sau điều trị
Hồi hộp, trống ngực	16 (66,67%)	0
Đau tức ngực	8 (33,33%)	1 (4,17%)
Mệt mỏi	12 (50%)	4 (16,67%)
Khó thở	3 (12,5%)	0
Đau đầu, chóng mặt	2 (8,33%)	1 (4,17%)
Ngất, thiu	2 (8,33%)	0

Triệu chứng của các bệnh nhân giảm hẳn sau 4 tuần điều trị.

Bảng 4. Số lượng NTT/T trên Holter ĐTĐ 24 giờ sau 4 tuần điều trị

Chỉ số NTT/T	Trước ĐT	Sau ĐT	p
Tổng số NTT/T	18000 ± 12296,43	6966,42 ± 10663,24	0,000
NTT/T nhịp đôi, nhịp ba	5559,21 ± 7114,56	2143 ± 6606,36	0,000
NTT/T chùm đôi, chùm ba	841,21 ± 2416,27	305,04 ± 1163,70	0,049
NTT/T đơn lẻ	10900 ± 7934,52	4111,82 ± 5751,24	0,000
Nhịp nhanh thất	551,58 ± 2595,72	403,71 ± 1971,74	0,260

Trong số 24 bệnh nhân được điều trị bằng flecainide, và theo dõi trong 4 tuần, chúng tôi nhận thấy có sự giảm rõ rệt số lượng ngoại tâm thu thất, sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,000 < 0,05$.

Bảng 5. Thay đổi các khoảng trên ĐTĐ trước và sau điều trị

Các khoảng	Trước điều trị	Trước điều trị	p
PR	0,160 ± 0,029	0,167 ± 0,026	0,018
QRS	0,418 ± 0,030	0,062 ± 0,122	0,076
QTc	0,418 ± 0,030	0,428 ± 0,027	0,056
JT	0,286 ± 0,034	0,292 ± 0,027	0,421

Các khoảng PR, QRS, QTc, JT thay đổi sau 4 tuần điều trị, trong đó có khoảng PR kéo dài có ý nghĩa thống kê với $p = 0,018 < 0,05$. Các khoảng còn lại có xu hướng tăng nhưng không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 6. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tác dụng phụ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Rối loạn nhịp	0	0
Rối loạn tiêu hóa	1	4,17
Rối loạn thị lực	0	0
Áo giác	0	0
Chóng mặt	1	4,17
Ù tai	0	0
Dị ứng, mày đay	0	0

Tác dụng phụ thoáng qua, không đáng kể.

Bảng 7. Các chỉ số cận lâm sàng khác trước và sau điều trị flecainide

Các chỉ số	Trước ĐT	Sau ĐT	p
Ure	5,42±1,42	5,40±1,28	0,730
Creatinin	68,46±16,22	67,67±14,27	0,667
GOT	22,17±9,92	21,96±6,86	0,881
GPT	22,42±20,18	19,71±9,40	0,326
K ⁺	3,77±0,32	3,73±0,16	0,397
Na ⁺	139,12±2,79	138,62±2,03	0,377
Cl ⁻	101,21±2,48	100,67±2,33	0,418
Dd	49,12±3,68	49,75±3,27	0,083
Ds	31,54±5,16	31,79±3,60	0,671
EF	63,42±7,08	62,38±6,34	0,065

Bảng 8. Nhịp tim trước và sau điều trị trên Holter ĐTĐ 24 giờ

Tần số tim	Trước điều trị	Sau điều trị	p
Trung bình (chu kỳ/phút)	72,12±9,616	67,17±10,69	0,032
Cao nhất (chu kỳ/phút)	118,83±22,91	115,04±22,72	0,449
Thấp nhất (chu kỳ/phút)	53,21±8,45	51,58±7,90	0,097

BÀN LUẬN

Trong số 24 bệnh nhân được điều trị bằng flecainide có đến 50% số bệnh nhân đã được điều trị phương pháp triệt đốt bằng năng lượng sóng có tần số radio qua đường ống thông nhưng không thành công, có thể do vị trí khởi phát rối loạn nhịp ở tại chỗ khó tiếp cận như vùng thượng tâm mạc, gần bó His, trong buồng thất trái...; có 4 trường hợp (chiếm 16,67%) được dùng chẹn beta, 2 trường hợp (8,33%) dùng Cordarone nhưng không đáp ứng; và có 6 (25%) ca không muốn can thiệp và mong muốn điều trị nội khoa. Trước điều trị, số bệnh nhân vào viện vì hồi hộp, trống ngực có 16 bệnh nhân chiếm tỉ lệ cao nhất 66,67%; có 2 bệnh nhân ngất, thiu chiếm 8,33%.

Trong một báo cáo của Rungroj K và cộng sự, triệu chứng hay gặp nhất là hồi hộp, trống ngực chiếm 95,8%; triệu chứng ngất, thiu chỉ chiếm 25,7% [4]; các biểu hiện khác ít gặp hơn. Theo Robert J.Kim và cộng sự, bệnh nhân có biểu hiện hồi hộp, trống ngực chiếm 82% [5]. Như vậy, các triệu chứng lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi thường gặp cũng tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới.

Tổng số NTT/T trong nghiên cứu của chúng tôi sau điều trị đã giảm 61,3 %, mức giảm này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. NTT/T nhịp đôi, nhịp ba giảm 61,45 % ($p < 0,05$). NTT/T chùm đôi, chùm ba giảm 63,73 % ($p < 0,05$). NTT/T đơn lẻ giảm 62,27 % ($p < 0,05$). Đối với NNT sau điều trị giảm được 26,89 %, mức giảm này chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$, điều này có thể do, trong số các bệnh nhân nghiên cứu có 1 trường hợp có rối loạn nhịp thất khởi phát từ vùng thượng mạc, và đã được điều trị bằng chẹn beta, cordarone và RF nhưng đều không hiệu quả, và nhịp nhanh thất chủ yếu là xuất hiện ở bệnh nhân này, sau điều trị số nhịp nhanh thất không giảm mà thậm chí còn có xu hướng tăng lên.

Trong một bài báo của Dumar Duran và cộng sự, NTT/T đa dạng giảm 96%, NTT/T chùm đôi giảm 92%, NNT giảm được 91% [6]. Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ NTT/T giảm được thấp hơn so với Dumar Duran, và thấp hơn nghiên cứu khác của Muhiddin KA (số lượng NTT/T đã giảm được 85,4%) sau điều trị [7]. Điều này có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đa phần là có chọn lọc (trước đó đa số đều đã được dùng các phương pháp điều trị khác nhưng thất bại), thứ 2 có thể là do vị trí khởi phát rối loạn nhịp ngầm thuốc kém.

Đối với các khoảng PR, QRS, QTc, JT sau 4 tuần điều trị, PR kéo dài 4,3% có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, do flecainide tác động vào quá trình hoạt động điện thế làm kéo dài thời kỳ trơ và làm giảm tính dẫn truyền. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Dumar Duran và cộng sự, khoảng PR kéo dài 31% [6], các khoảng còn lại cũng có thay đổi sau điều trị, và có xu hướng kéo dài, tuy nhiên sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê với các khoảng QRS, QTc, JT lần lượt là 0,076; 0,056; 0,421.

Tần số tim trung bình sau điều trị giảm đáng kể, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, tần số tim trung bình và thấp nhất có xu hướng giảm, nhưng không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Điều này cũng tương tự như trong nghiên cứu của Khulood A [7], tần số tim có giảm nhẹ và trong bài báo của Duran [6], tần số tim trung bình giảm được là 10%. Do đó, tần số tim giảm sau điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu của các tác giả khác.

Trong quá trình dùng thuốc, có 1 bệnh nhân bị rối loạn tiêu hóa thoáng qua, không đáng kể, 1 bệnh nhân còn chóng mặt. Không thấy trường hợp nào bị rối loạn thị lực hay thính lực, dị ứng, mày đay, hay bất kỳ tác dụng phụ nào nặng nề khác, không thấy có thay đổi nhiều các chỉ số xét

nghiệm sinh hóa và siêu âm tim. Trong một báo cáo của G. Vanhaleweyk và cộng sự, nghiên cứu trên 60 bệnh nhân bị rối loạn nhịp thất mạn tính được dùng flecainide, tỷ lệ NTT/T sau điều trị giảm được 85%, tác dụng phụ xảy ra với 2 bệnh nhân, có 1 trường hợp bị giảm chức năng thất trái, 1 trường hợp có rối loạn chức năng nút xoang [8]. Theo Dumar Duran, nghiên cứu trên 9 bệnh nhân có rối loạn nhịp thất phức tạp, tác dụng phụ nhẹ, thoáng qua và có liên quan đến thần kinh trung ương, nhìn mờ là tác dụng hay gặp nhất và có 4 trường hợp đã được báo cáo. Như vậy, trong nghiên cứu này của chúng tôi, tác dụng phụ sau điều trị flecainide, theo dõi trong 4 tuần thường hay gặp

nhất là chóng mặt, và chỉ nhẹ nhàng, thoáng qua, không có trường hợp nào phải dừng điều trị.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 24 bệnh nhân có rối loạn nhịp thất được sử dụng flecainide, chúng tôi nhận thấy:

- Flecainide làm giảm số lượng NTT/T, nhịp nhanh thất rõ rệt, làm cải thiện triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trên những bệnh nhân có rối loạn nhịp thất (không do bệnh tim thực tổn) mà trước đó đã được điều trị bằng chẹn chẹn beta, cordarone và RF nhưng không thành công.

- Tác dụng phụ mang tính chất thoáng qua và không nặng nề.

ABSTRACTS

The safety and efficacy of flecainide for the treatment of ventricular arrhythmias

Background: Ventricular arrhythmias are complex clinical entities and can be life-threatening. Currently, there are many drugs groups that are indicated for the treatment of ventricular arrhythmias, including flecainide (a class Ic drug in the classification of antiarrhythmias drugs). Although it is not a first-line drug, flecainide may be used especially in cases of nonresponse to the other drug classes or failure radiofrequency catheter ablation (RF).

Objective: To study the efficacy and safety of flecainide in Vietnamese patients with ventricular arrhythmias.

Patients and method: 24 patients with ventricular arrhythmias (without structural heart disease) were treated with flecainide and re-evaluated after a follow-up period of 4 weeks at the Vietnam Heart Institute.

Result: The study included 24 patients, 50% of patients were treated with RF, 16,67% were received beta blockers, 8,3% were received cordarone, and 25% did not receive any treatment. Total premature ventricular complexes (PVC) were reduced by 61.3% (statistically significant with $p < 0.05$); bigeminy, trigeminy PVC; couplets, triplets PVC; single PVC reduced by 61.45% ($p < 0.05$), 63.73% ($p < 0.05$), 62.27% ($p < 0.05$), respectively, after four weeks of treatment with flecainide. The PR interval was lengthened by 4.3% ($p < 0.05$); flecainide slowed heart rate by 5,56% ($p < 0.05$). There was one case of transient gastrointestinal disorders, one case of dizziness, no case of allergies, visual disturbances, hearing disturbances or other serious side effects, no significant change in basal biochemical indicators and echocardiography.

Conclusion: Flecainide reduced the amount of PVC and ventricular tachycardia significantly, and only had few transient side effects.

Key words: Flecainide, ventricular arrhythmias, therapeutic effect.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Zipes D.P., Camm A.J., Borggreffe M. và cộng sự. (2006).** ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *Journal of the American College of Cardiology*, **48(5)**, e247–e346.
2. **Nguyễn Tiến Hải (2001)**, Một số nhận xét về tình hình tử vong tại Viện Tim mạch Việt Nam trong hai năm 1999-2000, Trường Đại học Y Hà Nội.
3. **Ban J.E., Park H.C., Park J.S. và cộng sự. (2013).** Electrocardiographic and electrophysiological characteristics of premature ventricular complexes associated with left ventricular dysfunction in patients without structural heart disease. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, **15(5)**, 735–741.
4. **Krittayaphong R., Sriratanasathavorn C., Dumavibhat C. và cộng sự. (2006).** Electrocardiographic predictors of long-term outcomes after radiofrequency ablation in patients with right-ventricular outflow tract tachycardia. *Europace*, **8(8)**, 601–606.
5. **Kim R.J., Iwai S., Markowitz S.M. và cộng sự. (2007).** Clinical and electrophysiological spectrum of idiopathic ventricular outflow tract arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*, **49(20)**, 2035–2043.
6. **Duran D., Platia E.V., Griffith L.S.C. và cộng sự. (1982).** Suppression of complex ventricular arrhythmias by oral flecainide. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **32(5)**, 554–561.
7. **Muhiddin K.A., Turner P., Hellestrand K. và cộng sự. (1985).** Evaluation of the efficacy of flecainide acetate in the treatment of ventricular premature contractions. *Postgrad Med J*, **61(716)**, 489–496.
8. **Vanhaleweyk G., Balakumaran K., Lubsen J. và cộng sự. (1984).** Flecainide: one-year efficacy in patients with chronic ventricular arrhythmias. *Eur Heart J*, **5(10)**, 814–823.