

Nghiên cứu sự thay đổi các thông số điện sinh lý học tim dưới tác dụng của Atropin

Nguyễn Duy Linh, Phan Đình Phong, Phạm Mạnh Hùng

Viện Tim mạch Việt Nam

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá sự thay đổi các thông số điện sinh lý học tim dưới tác dụng của Atropin.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu thực hiện trên 51 bệnh nhân (12 nam, tuổi trung bình: $47,5 \pm 11,8$ năm) không có rối loạn chức năng nút xoang được thăm dò điện sinh lý học tim và đốt điện điều trị rối loạn nhịp tại Viện Tim mạch Việt Nam trong khoảng thời gian từ tháng 9/ 2015 - tháng 11/2016. Các thông số điện sinh lý tim được đo đạc và đánh giá thay đổi trước và sau tác dụng của Atropin.

Kết quả: Dưới tác dụng của Atropin với liều 0,5 mg, các thông số thời gian chu kỳ tim, thời gian phục hồi nút xoang, thời gian dẫn truyền trong nhĩ, khoảng thời gian dẫn truyền nhĩ – His, độ rộng điện thế His, thời gian trở cơ nhĩ và khoảng QT ngắn lại có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Các chỉ số thời gian dẫn truyền His - thất, thời gian trở cơ thất, thời gian QRS không thay đổi sau tác dụng của Atropin.

Kết luận: Atropin với liều 0,5 mg có tác động

trên các thông số điện sinh lý tim là khác nhau tùy thuộc vào sự phân bố các sợi thần kinh phó giao cảm trên hệ thống thần kinh tim.

Từ khoá: Atropine, điện sinh lý tim.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Atropin từ lâu được biết đến là thuốc tác dụng làm tăng nhịp tim sử dụng phổ biến trên lâm sàng. Cơ chế tác dụng đã được chứng minh thông qua ức chế hệ thần kinh phó giao cảm. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng tác động của Atropin lên các khoảng dẫn truyền tim là khác nhau, liên quan đến sự phân bố và cơ chế tác động theo nồng độ trên các thụ thể Acetylcholin. Những năm trước đây, đã có một số nghiên cứu đánh giá tác động của Atropin đối với hệ dẫn truyền tim trên His và cơ thất như của các tác giả Masood Akhatap, Athony Damato [1], Gravenstein [2]... Hiện nay, tại các Trung tâm Tim mạch ở nước ta, Atropin là thuốc được ứng dụng khá rộng rãi trong các thủ thuật thăm dò điện sinh lý tim trong kích thích

gây khởi phát các rối loạn nhịp cũng như trong đánh giá kết quả tức thì của triệt đốt rối loạn nhịp bằng năng lượng sóng có tần số radio. Tuy nhiên, cho đến nay, chưa có một nghiên cứu nào đầy đủ về tác động của Atropin lên các thông số điện sinh lý học tim tại Việt Nam. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: “Đánh giá sự thay đổi các thông số điện sinh lý học tim dưới tác dụng của Atropin”.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng

Bao gồm 51 bệnh nhân đã được thăm dò điện sinh lý tim và triệt đốt các rối loạn nhịp tim tại Viện Tim mạch Việt Nam từ tháng 9/2015 đến tháng 9/2016.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Các bệnh nhân được làm thủ thuật triệt đốt ngoại tâm thu thất và cơn tim nhanh trên thất do đường dẫn truyền phụ nhằm đảm bảo thủ thuật triệt đốt không tác động tới hệ thống dẫn truyền bình thường của tim.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Các trường hợp có bằng chứng rối loạn chức năng nút xoang khi thăm dò điện sinh lý tim cơ bản (trước tiêm Atropine).

- Các trường hợp thủ thuật đốt điện có tác động vào hệ thống dẫn truyền tim: triệt đốt đường chậm qua nút nhĩ thất điều trị cơn tim nhanh vào lại nút nhĩ thất, triệt đốt cuồng nhĩ điển hình...

- BN có tiền sử dị ứng với Atropine.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu

- Chuẩn bị bệnh nhân trước thủ thuật: bệnh nhân được giải thích và ký cam kết làm thủ thuật. Các thuốc chống rối loạn nhịp hoặc có ảnh hưởng tới các thông số điện sinh lý tim được ngừng > 5 lần thời gian bán hủy trước thủ thuật.

- Gây tê tại chỗ và đưa các điện cực thăm dò vào các buồng tim: điện cực xoang vành, điện cực vùng cao nhĩ phải, điện cực mỏm thất phải, điện cực His.

- Thăm dò điện sinh lý tim trước khi tiêm Atropine nhằm đánh giá các thông số:

+ Thời gian chu kỳ tim (ms).

+ Các khoảng dẫn truyền tim trên điện đồ His (ms): thời gian dẫn truyền trong nhĩ (PA), thời gian dẫn truyền qua nút nhĩ thất (AH), độ rộng điện thế His (HH), thời gian dẫn truyền His-thất (HV), thời gian QRS, khoảng QT.

+ Thời gian phục hồi nút xoang với các tần số kích thích nhĩ khác nhau (ms).

+ Thời gian trở cơ nhĩ (ms).

+ Dẫn truyền qua nút nhĩ thất chiều xuôi (điểm phân ly nhĩ thất).

+ Dẫn truyền qua nút nhĩ thất theo chiều ngược (điểm phân ly thất nhĩ).

+ Thời gian trở cơ thất (ms).

- Thăm dò điện sinh lý tim sau khi tiêm tĩnh mạch 0,5 mg Atropin Sulfat: đánh giá sự thay đổi của các thông số điện sinh lý tim trước và sau tiêm.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện trên 51 bệnh nhân. Độ tuổi trung bình là $47,5 \pm 11,8$ tuổi, thấp nhất là 17 tuổi và cao nhất là 69 tuổi, các bệnh nhân chủ yếu nằm trong nhóm tuổi 40-59 tuổi (chiếm 51%).

Bảng 1. Phân bố các rối loạn nhịp tim theo giới tính

Giới	Ngoại tâm thu thất (n = 38)	Cơn tim nhanh trên thất (n = 13)
Nam (n = 12)	5	7
Nữ (n = 39)	33	6

Bảng 2. Sự thay đổi các thông số điện sinh lý học tim trước và sau tiêm Atropin

Thông tin Các thông số	Trước tiêm atropin (ms) X ± SD (giá trị trung vị)	Sau tiêm Atropin (ms) X ± SD (giá trị trung vị)	P
CL	838,8 ± 128,8	671,7 ± 121	0,000
PA	19,4 ± 9,6	17,9 ± 9,6	0,099
AH	74,8 ± 15 (77)	65,9 ± 14,2 (63)	0,000
HH	15,5 ± 3,9 (17)	12,2 ± 3,8 (13)	0,000
HV	49,1 ± 8,6	48 ± 9,4	0,09
QRS	79,6 ± 11,7 (82)	78,1 ± 10,2 (78)	0,368
QT	358,4 ± 29 (359)	330,8 ± 26,9 (329)	0,000

Nhận xét: Có sự khác biệt rõ rệt ở các thông số thời gian chu kỳ tim (CL), AH, HH, QT trước và sau tiêm Atropin. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Biến số thời gian chu kỳ là biến định lượng phân bố chuẩn nên bằng việc so sánh trung bình trước và sau tiêm Atropin chúng tôi thấy CL sau tiêm Atropin giảm đi một cách có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Chúng tôi cũng nhận thấy các khoảng dẫn truyền AH, HH, QT sau khi tiêm Atropin giảm đi một cách có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Điều này cho thấy Atropin làm tăng tần số tim (rút ngắn thời gian chu kỳ tim) bằng cách rút ngắn thời gian dẫn truyền nhĩ – His, rút ngắn thời

gian dẫn truyền tại His, rút ngắn khoảng QT.

Các khoảng dẫn truyền tim PA, HV, QRS trước và sau tiêm Atropin thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nghĩa là Atropin không làm thay đổi thời gian dẫn truyền trong nhĩ và các khoảng dẫn truyền dưới nút nhĩ thất.

Bảng 3. Thay đổi các thông số thời gian trơ và chức năng nút xoang trước và sau tiêm Atropin

Thông tin Các thông số	Trước tiêm Atropin (ms) X ± SD (trung vị)	Sau tiêm Atropin (ms) X ± SD (trung vị)	P
Wenkeback nút nhĩ thất	378,6 ± 70,7	337,8 ± 82,3	0,000
Thời gian trơ cơ nhĩ	217,8 ± 31,7 220	206,8 ± 34,2 210	0,000

Thời gian trơ cơ thất	215,1 ± 22,8 220	211,1 ± 23,4 215	0,890
Thời gian PHNX 600 ms	1050,3 ± 193	888,8 ± 201	0,000
Thời gian PHNX 500 ms	1036,6 ± 161,2	878,3 ± 187	0,000
Thời gian PHNX 400 ms	1051,1 ± 180,8	841,8 ± 189,7	0,000
Thời gian PHNX 330 ms	1013,2 ± 157,1	819,7 ± 171,3	0,000

Nhận xét: Các chỉ số Wenkerback nút nhĩ thất, trơ cơ nhĩ, trơ cơ thất, thời gian phục hồi nút xoang và thời gian phục hồi nút xoang hiệu chỉnh sau tiêm Atropin giảm hơn so với trước tiêm Atropin là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Điều này cho thấy thời gian dẫn truyền xuôi qua nút nhĩ thất được rút ngắn lại. Atropin cũng làm thời gian trơ cơ nhĩ và thời gian phục hồi nút xoang ngắn lại nhưng không làm thay đổi thời gian trơ cơ thất. Giả thuyết này đã được tác giả Kurachi đưa ra khi cơ chế tác dụng của Atropin thông qua phân tử Acetylcholin, bằng chứng cho thấy các phân tử nhạy cảm với các kênh kali ở nội bộ cơ tâm nhĩ và nút nhĩ thất và các tế bào Purkinje, các kênh này được hình thành bởi liên kết giữa protein GIRK1 và GIRK4 với tỉ lệ 1:1 về cân bằng hoá học[9]. Các kênh này được gắn trực tiếp với các thụ thể Acetylcholine Muscarinic M2 (M2R) thông qua Protein G. Sau khi được kích hoạt bởi các phân tử Acetylcholine do các đầu mút dây thần kinh phế vị tiết ra, các thụ thể men catalyze chuyển đổi GTP thành GDP trên các phân tử Protein G làm kích hoạt kênh acetylcholin và kênh Na – K, điều này đóng vai trò quan trọng trong việc tăng phân cực để chống lại quá trình khử cực chậm, điều này thể hiện tác dụng làm tăng nhịp tim của các nhóm thuốc huỷ phó giao cảm trong đó có

Isoproterenol và Atropin, bên cạnh đó các giả thuyết cho rằng Acetylcholine cũng tham gia trong cơ chế gây các rối loạn nhịp trên thất như cơn nhịp nhanh nhĩ, rung cuồng nhĩ [10]. Việc đầu tiên liên quan đến protein G là protein trực tiếp chỉ huy hoạt động đóng mở kênh ion và gián tiếp chỉ huy hoạt động các kênh ion trên màng tế bào cơ tim thông qua điều hoà các phản ứng phụ thuộc cAMP. Protein G trực tiếp gắn vào và tham gia điều hoà kênh K^+ (GIRK) kênh ion này được chứng minh chủ yếu có ở cơ tâm nhĩ, nút xoang, và nút nhĩ thất. Điều này không có nghĩa rằng các tế bào cơ tâm thất không có tác động của phản ứng muscarinic mà theo các tác giả Hartzell 1988, McDonald và cộng sự năm 1994 cho thấy ở hầu hết các động vật có vú phản ứng muscarinic chỉ được quan sát thấy trong tế bào cơ thất khi đảm bảo điều kiện nồng độ cAMP đã được nâng cao hơn mức cơ bản từ trước đó thông qua một cơ chế như kích hoạt bởi Beta-adrenergic. Trái ngược lại thì với tế bào tâm nhĩ, các tế bào nút xoang, là nơi mà các thụ thể M2 muscarinic có thể được hoạt hoá ngay bởi những thay đổi nhỏ của nồng độ cAMP ngay cả trong trường hợp không có các chất chủ vận kích thích sản xuất cAMP từ trước (theo Lijima và cộng sự 1985, DiFrancesco và Troma 1988) điều này hợp lý, lý giải rằng ngay

cả trong điều kiện cơ bản các tế bào cơ tâm nhĩ luôn có nồng độ Adenyl cyclase cao để sản xuất cAMP và qua đó có thể bị ức chế bởi sự hoạt hoá các thụ thể Muscarinic (theo Mery và cộng sự 1997). Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu về đáp ứng nhạy cảm của từng tế bào mô cơ tim với Atropin ở mức độ phân tử.

Như vậy bằng chứng ưu thế tác dụng trên cơ nhĩ của các nhóm thuốc hủy giao cảm như Atropin đã được chứng minh ở góc độ phân tử, tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi chưa cho thấy được sự tác động của Atropin lên khoảng thời gian dẫn truyền trong nhĩ phải (PA). Điều này có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn và bản thân giá trị của khoảng thời gian PA là $17,9 \pm 9,6$ ms, đây là một giá trị không lớn và chúng tôi có thể gặp phải sai số trong quá trình đo đạc hoặc với liều Atropin cố định 0,5 mg chưa làm biến thiên khoảng PA một cách có ý nghĩa. Hệ thống máy EP chúng tôi sử dụng là SJ Medical 4 chanel có sự

sai số cho phép là 3 ms nên kết quả thu được cho thấy khoảng PA có giảm đi sau tiêm Atropin, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa về mặt thống kê với $p = 0,099$.

KẾT LUẬN

Atropin là thuốc làm tăng tần số tim thông qua cơ thể huỷ phó giao cảm. Tuy nhiên mức độ đáp ứng của từng cấu trúc trong hệ thống dẫn truyền tim với Atropin là khác nhau vì vậy bằng thăm dò điện sinh lý tim dưới tác dụng của Atropin, nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra được Atropin làm rút ngắn thời gian chu kỳ tim (Cycle length) làm tăng tần số tim, rút ngắn thời gian dẫn truyền nhĩ - His, làm độ rộng điện thế His ngăn lại, khoảng QT ngăn lại, nhưng không làm thay đổi dẫn truyền His - thất, khoảng QRS. Atropin rút ngắn thời gian trở cơ nhĩ nhưng không ảnh hưởng đến thời gian trở cơ thất. Kết quả nghiên cứu này giải thích thêm về cơ chế tác động cũng như các chỉ định của Atropin trong thực hành lâm sàng.

ABSTRACT

Objectives: This study aimed to assess the changes of various cardiac electrophysiological parameters under the effect of atropine.

Patients and methods: 51 consecutive patients (13 male, aged: $47,5 \pm 11,8$ years) underwent electrophysiological study and radiofrequency catheter ablation of cardiac arrhythmias at the Viet Nam Heart Institute. Electrophysiological parameters were measured before and after administering 0.5 mg atropine and the change of each parameter was assessed.

Results: Atropine (0.5 mg, intravenously) shortened the cardiac cycle length, sinus node recovery time, intraatrial conduction time, atrio-His conduction time, atrial refractory period and QT interval ($p < 0.05$) while the drug did not have any significant impact on the His-ventricular conduction time, ventricular refractory period and QRS interval time ($p > 0.05$).

Conclusions: Atropine has different impacts on the cardiac electrophysiological parameters depending on the cardiac parasympathetic innervation.

Keywords: Atropine, cardiac electrophysiology.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Masood Akhtar, Anthony N. Damato và Mark E. Josephson (1974). Electrophysiologic Effects of Atropine on Atrioventricular Conduction Studied by His Bundle Electrogram.
2. Gravenstein M.D., Mario Ariet và and J. I. Thornby Ph.D., Ph.D (1969). *Atropine on the electrocardiogram*, University of Florida.
3. Zipes D.P, DiMarco J.P và Gillette P.C (1995). Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Intracardiac Electrophysiologic and Catheter Ablation Procedures). *J Am Coll Cardiol developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology*, 26, 555-573.
4. Trần Tuấn Việt (2015). *Lập bản đồ nội mạc bằng phương pháp tạo nhịp và tìm điện thế thất sớm xác định vị trí đích trong triệt đốt ngoại tâm thu thất từ đường ra thất phải*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Đại học Y Hà Nội.
5. Yumiko Kanei (2008). Frequent Premature Ventricular Complexes Originating from the Right Ventricular Outflow Tract Are Associated with Left Ventricular Dysfunction. *xxx*, 13(1), 81-85.
6. Yasuaki Tanaka (2011). Gender and Age Differences in Candidates for Radiofrequency Catheter Ablation of Idiopathic Ventricular Arrhythmias. *Circulation Journal*, 75, 1585 - 1515.
7. Phan Đình Phong, Phạm Quốc Khánh, Phạm Gia Khải (2006). Nghiên cứu điện tâm đồ bề mặt và trong buồng tim của cơn tim nhanh vào lại nút nhĩ thất hoặc vào lại nhĩ thất. *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam*, số 45, trang 14-24.
8. Trần Văn Đông (2003). Nghiên cứu điện sinh lý và điều trị hội chứng Wolff - Parkinson - White bằng năng lượng sóng có tần số radio qua catheter. *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam*, 8.
9. Kurachi Y (1995). G protein regulation of cardiac muscarinic potassium channel. *Am J. Physiol*, 269, 821-830.
10. John F. Kennedy Blvd. (2009). *CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGY: FROM CELL TO BEDSIDE*, Philadelphia,.