

## TIM MẠCH HỌC 2013: MỘT NĂM NHÌN LẠI

**Nguyễn Ngọc Quang**

**và Ban biên tập Tạp chí Tim mạch học Việt Nam**

Bộ môn Tim mạch ĐHY Hà Nội - Viện Tim mạch Việt Nam

*Năm nào cũng vậy, tim mạch học luôn là lĩnh vực sôi động với vô vàn những nghiên cứu, thử nghiệm, giả thiết, ứng dụng.. được công bố. Đối với người thầy thuốc lâm sàng, điều quan trọng nhất là trong vô số các thông tin được đăng tải, những kết quả nào soi rọi được góc khuất của kiến thức, và trên hết thấy, kết quả nào thực sự thay đổi cách tiếp cận, chẩn đoán, tiên lượng và xử trí hiện tại đối với một bệnh nhân tim mạch. Bài viết nhằm điểm lại một số câu chuyện nóng hổi nhất trên các báo chí tim mạch năm vừa qua.*

### **Can thiệp trong NMCT cấp: có nên can thiệp tất cả các chỗ hẹp?**

Kết luận đột phá của nghiên cứu PRAMI-Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction do Wald DS và cộng sự công bố trong năm 2013 (N Engl J Med 2013;369:1115-23) cho thấy khi can thiệp động mạch vành (ĐMV) cấp cứu (can thiệp thì đầu) ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim (NMCT) cấp, chiến lược chỉ tái thông động mạch thủ phạm lại làm

tăng đáng kể tỷ lệ tử vong do nguyên nhân tim mạch, NMCT hoặc đau ngực không đáp ứng với thuốc. PRAMI là nghiên cứu đa trung tâm, mù đơn, tiến hành tại Anh, trên 465 bệnh nhân NMCT cấp ST chênh lên có tổn thương nhiều mạch, chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: 1 nhóm chỉ can thiệp cho ĐMV thủ phạm và 1 nhóm can thiệp cả các tổn thương-không-thủ phạm (chiến lược can thiệp dự phòng). Sau đó người bệnh chỉ được can thiệp thêm nếu như có bằng chứng rõ ràng về thiếu máu cơ tim. Nghiên cứu này loại trừ các bệnh nhân có sốc tim, tiền sử có phẫu thuật bắc cầu chủ-vành, có tổn thương thân chung hoặc tắc ĐMV mạn tính. Sau 23 tháng theo dõi, tỷ lệ biến cố ở nhánh can thiệp dự phòng bao gồm tử vong do tim mạch, NMCT, đau ngực trở thấp hơn hẳn ở nhóm can thiệp thông thường (HR=0.35, 95%CI:0.21-0.58, p<0.001) khiến nghiên cứu phải dừng sớm. Từng tiêu chí cũng như mức độ phải tái thông ĐMV cũng thấp hơn rõ rệt ở nhóm được can thiệp dự phòng. Tỷ lệ biến cố liên quan đến bản thân thủ thuật can thiệp (tai biến mạch não, chảy máu, suy thận do thuốc cản quang) là tương đương giữa 2 nhóm. Kết quả của thử nghiệm này khác biệt khá nhiều

so với các khuyến cáo hiện tại, vốn không ủng hộ cho chiến lược can thiệp đồng thời nhiều mạch khi NMCT cấp, nhất là khi những chỗ hẹp khác (không phải thủ phạm) không ảnh hưởng đáng kể đến tình trạng huyết động hiện tại do lo ngại rằng việc can thiệp những tổn thương không thủ phạm có thể gây nguy hại cho những vùng cơ tim còn lành trong khi các vùng mới nhồi máu vẫn đang xung yếu. Hơn nữa, kết quả từ rất nhiều nghiên cứu cho thấy can thiệp không hơn gì điều trị thuốc tối ưu trong việc ngăn ngừa nhồi máu cơ tim hay tử vong ở những bệnh nhân đau thắt ngực ổn định, do vậy các bác sỹ can thiệp thường chỉ can thiệp một mình ĐMV thủ phạm, để lại các chỗ hẹp khác và chỉ tiến hành can thiệp trì hoãn khi bệnh nhân xuất hiện triệu chứng mới. Tuy nhiên bệnh nhân NMCT cấp tiềm ẩn nguy cơ đáng kể xuất hiện sớm các biến cố mạch vành do tình trạng viêm, rối loạn đông máu, rối loạn chức năng nội mạc và vì thế chiến lược can thiệp nhiều mạch của thử nghiệm PRAMI có lẽ đã hạn gán những tổn thương bất ổn khác trên hệ thống ĐMV. Tuy nhiên thử nghiệm PRAMI chưa làm rõ một số chi tiết quan trọng như: (1) có nên can thiệp tất cả các tổn thương ngay trong lúc can thiệp cấp cứu hay nên chỉ nên can thiệp ĐMV thủ phạm lúc cấp cứu song sau đó vẫn can thiệp sớm các chỗ hẹp còn lại trước khi bệnh nhân ra viện, (2) đâu là vai trò của các thăm dò mức độ thiếu máu cơ tim truyền thống (siêu âm trong lòng mạch, đo dự trữ vành...) để lựa chọn tổn thương-không-thủ phạm cho can thiệp trong lúc can thiệp cấp cứu. Câu hỏi mới cũng phát sinh là chiến lược can thiệp dự phòng như vậy có áp dụng được cho các bệnh nhân NMCT cấp không có ST chênh lên hay không?

Liệu điều này sẽ làm thay đổi chiến lược can thiệp trong NMCT cấp của chúng ta hay không. Trong bối cảnh NMCT cấp, khi nguy cơ đông máu/chảy máu chưa xác định, dung

nap với điều trị lâu dài chưa rõ ràng, nguy cơ biến cố liên quan đến can thiệp một mạch khác có thể cao (tùy vào giải phẫu ĐMV, kinh nghiệm của thầy thuốc, mức độ sẵn sàng về nguồn lực của trung tâm) thì có lẽ can thiệp chỗ hẹp-không-thủ phạm sẽ làm tăng nguy cơ biến cố sớm của người bệnh. Ngược lại, nếu mọi thông tin khá rõ ràng (ví dụ bệnh nhân đã có tiền sử đặt stent hoặc đã điều trị lâu dài), nguy cơ can thiệp ĐM-không-thủ phạm thấp (kỹ thuật thuận tiện, thời gian nhanh chóng, nguồn lực cho phép thì can thiệp các chỗ hẹp khác là giải pháp chấp nhận được.

### **Cấp cứu ngừng tim trong viện: nên phối hợp steroid và vận mạch**

Không có nhiều biện pháp thực sự thay đổi tiên lượng cấp cứu ngừng tuần hoàn ngoài việc ép tim tích cực-hiệu quả và phá rung thất sớm. Thử nghiệm lâm sàng mù đôi ngẫu nhiên đa trung tâm do Mentzelopoulos SD và cộng sự (JAMA 2013;310(3):270-9). Tiến hành trên 268 bệnh nhân ngừng tim trong bệnh viện, so sánh nhóm VSE: dùng phối hợp vasopressin (20 đơn vị), epinephrine (1mg) mỗi chu kỳ cấp cứu ngừng tuần hoàn (kéo dài 3 phút) cho 1-5 chu kỳ, kèm theo methylprednisolone (40mg) ở chu kỳ cấp cứu đầu tiên, so với nhóm chứng: dùng giả dược (nước muối sinh lý) kết hợp với epinephrine (1mg) mỗi chu kỳ cấp cứu tiêu chuẩn (kéo dài 3 phút). Tình trạng sốc sau cấp cứu ngừng tuần hoàn ở nhóm VSE được điều trị bằng hydrocortisone liều cao (300mg/ngày, tối đa 7 ngày sau đó giảm dần liều) so với giả dược (nước muối sinh lý) ở nhóm chứng. Nhóm dùng VSE có tỷ lệ sống ra viện cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng (14% so với 5%,  $p=0.02$ , NNT=11). Trong số 149 bệnh nhân xuất hiện sốc sau khi hồi phục tuần hoàn, tỷ lệ sống ra viện ở nhóm dùng VSE cao hơn hẳn so với nhóm chứng (21% so với 8%,  $p=0.02$ , NNT=8). Thử nghiệm này đánh dấu một bước

tiên quan trọng với việc phối hợp steroid và vận mạch làm thay đổi đáng kể tiên lượng sống còn khi cấp cứu ngừng tuần hoàn trong bệnh viện.

Câu hỏi chỉ còn đơn giản là, đến khi nào chúng ta áp dụng chiến lược này vào cấp cứu ngừng tuần hoàn thường quy trong bệnh viện.

### **Nên chống ngưng tập tiểu cầu kép, hạ huyết áp và tiêu huyết khối trong điều trị sớm TBMMN**

Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trên 5170 bệnh nhân tai biến mạch máu não (TBMMN) thoáng qua hoặc đột quy thiếu máu não mức độ, Wang Y và cộng sự (N Engl J Med 2013;369:11-9). Đánh giá hiệu quả chống ngưng tập tiểu cầu kép dùng sớm trong vòng 24 giờ đầu bằng cách so sánh 1 nhóm dùng aspirin đơn thuần so với một nhóm dùng aspirin kết hợp clopidogrel trong vòng 21 ngày, sau đó góit bằng clopidogrel đơn thuần Tỷ lệ xuất hiện TBMMN mới sau 90 ngày theo dõi ở nhóm dùng chống ngưng tập tiểu cầu kép thấp hơn hẳn so với nhóm dùng aspirin đơn thuần (8.2% so với 11.7%, HR=0.68; 95CI:0.57-0.81;p<0.001) trong khi chống ngưng tập tiểu cầu kép không làm tăng đáng kể nguy cơ chảy máu nặng (0.3% ở mỗi nhóm, p=0.73) hoặc xuất huyết não (0.3% mỗi nhóm).

Có rất nhiều tranh cãi xung quanh việc nên hay không nên điều trị sớm (trong 24-48 giờ đầu tiên) tình trạng tăng huyết áp ở bệnh nhân đột quy não cấp. Đối với bệnh nhân đột quy thiếu máu não không dùng tiêu huyết khối, các khuyến cáo hiện tại khuyên chỉ nên hạ huyết áp sớm khi số đo huyết áp vượt quá 220/120mmHg do e ngại việc hạ huyết áp sớm sẽ giảm tưới máu ở các vùng ven khu vực nhũn não và làm xấu đi tiên lượng

bệnh (Stroke 2013; 44:870). Thử nghiệm lâm sàng CATIS-China Antihypertensive Trial in Acute Ischemic Stroke, do He J và cộng sự (JAMA 2014;311(5):479-89, đăng sớm từ năm 2013) tiến hành trên 4071 bệnh nhân đột quy thiếu máu não cấp có kèm tăng huyết áp <220/120mmHg, so sánh ngẫu nhiên một nhóm được hạ huyết áp sớm trong 48 giờ đầu (hạ 10-25% số đo huyết áp trong 24 giờ, huyết áp mục tiêu 140/90mmHg duy trì đến lúc ra viện) với một nhóm không dùng bất kỳ thuốc hạ áp nào khi nằm viện. Kết quả cho thấy hạ huyết áp sớm ở bệnh nhân đột quy thiếu máu não không có lợi cũng không có hại: tỷ lệ tử vong hoặc di chứng nặng gần giống hệt nhau giữa hai nhóm lúc ra viện hoặc sau 3 tháng theo dõi).

Đối với bệnh nhân đột quy xuất huyết, các khuyến cáo hiện tại khuyên nên hạ sớm huyết áp < 160/90 mmHg do e ngại tăng huyết áp quá mức sẽ làm tăng kích thước ổ tụ máu (Stroke 2010; 41:2108). Thử nghiệm lâm sàng INTERACT2-Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial, do Anderson CS và cộng sự (N Engl J Med 2013; 368:2355-65) tiến hành trên 2839 bệnh nhân xuất huyết não có huyết áp tâm thu từ 150-220mmHg được hạ huyết áp sớm, so sánh ngẫu nhiên giữa một nhóm hạ áp tích cực (HA tâm thu mục tiêu <140mmHg trong vòng 1 giờ) hoặc nhóm hạ áp thông thường (HA tâm thu mục tiêu < 180mmHg). Kết quả rất sát nút, tỷ lệ gộp giữa chết hoặc di chứng nặng sau 90 ngày ở nhóm hạ huyết áp tích cực (52.0%) không thấp hơn rõ rệt so với nhóm hạ huyết áp thông thường (55.6%, p=0.06) mặc dù mức độ di chứng ở nhóm hạ áp tích cực là thấp hơn (OR=0.87, 95%CI 0.77-1.00; p=0.04). Như vậy hạ huyết áp sớm ở bệnh nhân đột quy chảy máu não không rõ có lợi hay hại song tỷ lệ di chứng ở nhóm hạ huyết áp tích cực có vẻ thấp hơn.

Vai trò của can thiệp mạch não khi TBMMN cấp ra sao? Thử nghiệm IMS III-Interventional Management of Stroke III so sánh dùng thuốc tiêu huyết khối (tPA) với tPA kèm can thiệp nội mạch trong vòng 3 giờ đầu kể từ khi khởi phát: mặc dù tỷ lệ tái thông mạch não ở nhóm can thiệp cao hơn, kết cục lâm sàng tương đương giữa hai nhóm nhau (N Engl J Med 2013;368:893-903). Thử nghiệm SYNTHESIS Expansion-Local versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke không cho thấy ưu thế rõ rệt của can thiệp so với thuốc tPA tuy nhiên thời gian để can thiệp chậm hơn thời gian dùng thuốc chừng 1 giờ (N Engl J Med 2013;368:904-13). Có vẻ, lợi ích tái thông mạch triệt để hơn nếu can thiệp sẽ mất đi nếu tiến hành muộn. Phân tích nhóm của thử nghiệm IMS III cho thấy nếu dùng thuốc tPA trong vòng 2 giờ kể từ khi khởi phát và can thiệp nội mạch trong vòng 1.5 giờ kể từ khi dùng tPA thì can thiệp mạch sẽ làm tăng hiệu quả trong khi nếu không đạt đủ cả 2 tiêu chí này thì can thiệp nội mạch có thể gây hại. Dữ kiện từ hai thử nghiệm IMS III và SYNTHESIS Expansion cho thấy thuốc tiêu huyết khối vẫn là điều trị hàng đầu đối với bệnh nhân tắc mạch não cấp tính trong vòng 4.5 giờ đầu tiên kể từ khi khởi phát. Thử nghiệm MR RESCUE-Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy đối với bệnh nhân đến muộn sau 4.5 giờ cũng không cho thấy ưu thế của can thiệp ở bệnh nhân tắc mạch não cấp (N Engl J Med 2013;368:914-23). Qua đó với >1100 bệnh nhân từ 3 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trong năm 2013 này, can thiệp mạch não không thể hiện ưu thế hơn hẳn so với điều trị tiêu huyết khối ở những bệnh nhân tắc mạch não cấp (nhất là khi tắc mạch ở vùng trước).

Như vậy, trong 24 giờ đầu kể từ khi bị đột quy não cấp nên: (1) điều trị chống ngưng tập tiểu cầu kép cho các bệnh nhân đột quy thiếu

máu não mức độ nhẹ hoặc TBMMN thoáng qua; (2) nếu người bệnh có kèm tăng huyết áp, hạ huyết áp không có lợi cũng không có hại đối với đột quy thiếu máu não và có thể có lợi đối với đột quy xuất huyết não; (3) can thiệp theo đường ống thông với tắc mạch não vùng trước vẫn chưa cho thấy hiệu quả rõ rệt và điều trị tiêu huyết khối trong những giờ đầu của tắc mạch não vẫn là lựa chọn hàng đầu.

### **Điều trị rung nhĩ: kiểm soát nhịp có ưu thế ở người cao tuổi!**

Rung nhĩ đã và đang là câu chuyện thời sự của tim mạch học, với những tranh cãi dường như bất tận trong việc lựa chọn chiến lược chỉnh nhịp nào (kiểm soát nhịp: cố gắng chuyên và duy trì nhịp xoang hay kiểm soát tần số: chấp nhận rung nhĩ và kiểm soát tần số thất) hoặc chiến lược chống đông nào (sử dụng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu, kháng vitamin K truyền thống hay các thuốc chống đông mới). Trong thử nghiệm AFFIRM (N Engl J Med 2002; 347:1825-33), chiến lược kiểm soát nhịp chỉ chiếm ưu thế ở nhóm rung nhĩ có triệu chứng rõ, chứ không chứng minh được sự vượt trội ở nhóm rung nhĩ không hoặc rất ít triệu chứng. Dùng thiết kế nghiên cứu mô tả trong quần thể người rung nhĩ trên 65 tuổi, Tsadok MA và cộng sự (Circulation 2012;126:2680) đã so sánh tỷ lệ xuất hiện mới của đột quy hoặc TBMMN thoáng qua giữa hai nhóm gồm 16325 người kiểm soát nhịp và 41193 người kiểm soát tần số. Tỷ lệ dùng các thuốc chống đông tương đương giữa 2 nhóm (76.8% và 77.8%). Với thời gian theo dõi trung bình là 3 năm, tỷ lệ đột quy/TBMMN thoáng qua ở nhóm kiểm soát nhịp thấp hơn đáng kể so với nhóm kiểm soát tần số (1.7 so với 2.5 biến cố/100 người-năm) cho dù đã hiệu chỉnh với các thông số nặng bệnh khác. Nghiên cứu cộng đồng lớn này đã phân nào cho thấy ưu thế của chiến lược kiểm soát nhịp, dù đây chưa phải là thử nghiệm ngẫu nhiên

mù đôi và vẫn còn không ít các câu hỏi để ngỏ đối với rung nhĩ ở người trẻ.

Vậy đến năm 2014, chiến lược chính nhip với rung nhĩ vẫn tùy thuộc vào đặc điểm của từng người bệnh như độ tuổi, mức độ nặng của triệu chứng, cũng như khả năng thực hiện và tỷ lệ thành công tại chỗ của các thủ thuật điều trị tích cực như triệt đốt rung nhĩ qua đường ống thông.

### **Dabigatran tốt cho rung nhĩ nhưng kém wafarin cho van nhân tạo**

Dabigatran là một thuốc chống đông loại mới có hiệu quả trong các trường hợp rung nhĩ không do van tim khiến không ít người hồ hởi hy vọng loại thuốc mới này sẽ thay thế hoàn toàn loại chống đông kháng vitamin K cổ điển. Thử nghiệm RE-LY từ năm 2009 (N Engl J Med 2009; 361:1139-51), theo dõi trung bình 2 năm trên 18,113 bệnh nhân rung nhĩ, cho thấy dabigatran liều 150mg hay 110mg không hề kém wafarin khi dự phòng tắc mạch não/đại tuần hoàn (tỷ lệ tắc mạch lần lượt là 1.11% và 1.53% ở nhóm dùng dabigatran so với 1.69% người/năm ở nhóm wafarin) trong khi tỷ lệ xuất huyết não ở nhóm dùng dabigatran (0.1% và 0.12%) thấp hơn nhóm dùng wafarin (0.38%). Nói khác đi dabigatran có thể coi là giải pháp thay thế hiệu quả và an toàn hơn wafarin ở bệnh nhân rung nhĩ không do van tim. Quá trình theo dõi tiếp tục 5,851 bệnh nhân từ thử nghiệm RE-LY trung bình trong 2.3 năm (nghiên cứu RELY-ABLE, Circulation 2013; 128: 237-43) cho thấy tỷ lệ biến cố tắc mạch ở nhóm dùng dabigatran trong các năm kế tiếp là 1.6% (liều 110mg) hay 1.46% (liều 150mg). Cho dù liều 150mg dabigatran có tỷ lệ chảy máu nặng cao hơn liều 110mg (3.74% so với 2.99%/năm), tỷ lệ xuất huyết não (0.13% so với 0.14%) và tỷ lệ tử vong chung (3.02% so với 3.10%) giữa

hai nhóm là tương đương. Mặc dù đây chỉ là một nghiên cứu quan sát tiếp tục của một thử nghiệm lớn, dữ kiện này cũng cho thấy tính an toàn và hiệu quả tương đối của dabigatran khi dùng kéo dài.

Tuy nhiên thử nghiệm RE-ALIGN trong năm nay (N Engl J Med 2013; 369:1206-14) khi so sánh dabigatran với wafarin cho đối tượng có van nhân tạo (vốn rất rắc rối để chỉnh liều chống đông bằng thuốc kháng vitamin K) lại thất bại. Trong thử nghiệm RE-ALIGN, liều dabigatran được chỉnh để đạt nồng độ thuốc trong huyết tương  $\geq 50$  ng/mL (giống như liều có tác dụng trong thử nghiệm RE-LY) trong khi wafarin được chỉnh liều để đạt chỉ số INR từ 2.0-3.5 tùy theo loại van và nguy cơ đông máu. Thử nghiệm RE-ALIGN đã phải ngừng sớm do tăng quá mức các biến cố chảy máu lẫn đông máu ở nhóm dùng dabigatran: có 3 bệnh nhân tử vong: 1 trong nhóm dabigatran và 2 trong nhóm wafarin. Tai biến mạch não, NMCT và huyết khối van không có triệu chứng chỉ xảy ra ở nhóm dùng dabigatran. Tỷ lệ biến cố gộp gồm NMCT, tắc mạch hệ thống hoặc tắc mạch não và tử vong là 9% ở nhóm dùng dabigatran so với 5% trong nhóm dùng wafarin. Chảy máu nặng chiếm 4% trong nhóm dabigatran so với 2% trong nhóm wafarin. Nghiên cứu này cho thấy rõ ràng là dabigatran chống đông kém hơn hẳn wafarin đối với bệnh nhân có van nhân tạo dù rằng còn vô số các câu hỏi đang để ngỏ về sự khác biệt liên quan đến cơ chế chống đông của hai loại thuốc

Cho đến thời điểm hiện tại, wafarin và các thuốc kháng vitamin K khác vẫn là nền tảng trong điều trị chống đông ở người mang van tim nhân tạo.

## **Đặt stent không giúp gì cho hẹp động mạch thận do xơ vữa**

Trong thử nghiệm lâm sàng CORAL-Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions, Cooper CJ và cộng sự (N Engl J Med 2014; 370:13-22, đăng sớm từ 2013) nghiên cứu trên 947 bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị hoặc đã suy thận độ  $\geq 3$ , kèm theo hẹp động mạch thận do xơ vữa (mức độ hẹp trung bình 73% đánh giá khi chụp chọn lọc động mạch thận) được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm điều trị thuốc đơn thuần hoặc kết hợp với đặt stent. Tiêu chí nghiên cứu chính (bao gồm tử vong do nguyên nhân tim mạch hoặc thận, NMCT cấp, đột quy não, tái nhập viện do suy tim, tiến triển suy thận, phải điều trị thay thế thận vĩnh viễn) không khác biệt đáng kể giữa 2 nhóm điều trị (35.8% so với 35.1%,  $p=0.58$ ) sau thời gian theo dõi trung bình 43 tháng. Số đo huyết áp tâm thu ở nhóm đặt stent thấp hơn 2.3mmHg, một cách rõ rệt ( $p=0.03$ ) so với nhóm được điều trị thuốc đơn thuần. Các phân tích nhóm riêng biệt không cho thấy ưu thế của đặt stent động mạch thận ở bất kỳ nhóm bệnh nhân nào, kể cả nhóm có hẹp nặng động mạch thận. Quy trình trong thử nghiệm CORAL được thiết kế để giảm thiểu việc không tuân thủ điều trị tối ưu bằng thuốc cũng như có tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân chặt chẽ hơn (mức độ hẹp tối thiểu là 60% so với 40% ở các thử nghiệm về đặt stent động mạch thận trước đó như ASTRAL-Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions (N Engl J Med 2009; 361:1953-62) hay STAR-Stent Placement and Blood Pressure and Lipid-Lowering for the Prevention of Progression of Renal Dysfunction Caused by Atherosclerotic Ostial Stenosis of the Renal Artery (Ann Intern Med. 2009;150(12):840-8). Khi được điều trị tối đa bằng kết hợp nhiều thuốc hạ huyết áp và statin, nguy cơ biến cố tim mạch-thận sau 2 năm giảm đi một nửa

so với mức trông đợi (20% so với 40%) tuy nhiên thử nghiệm CORAL đã lặp lại các kết quả của thử nghiệm ASTRAL và STAR, một lần nữa cho thấy việc đặt stent khi hẹp đáng kể động mạch thận do xơ vữa không hề có hiệu quả hơn điều trị thuốc đơn thuần trong việc phòng ngừa các biến cố chính về tim mạch-thận trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Có lẽ thông điệp đã đủ rõ, cho đến năm 2014, người bệnh có hẹp động mạch thận mức độ nhiều do xơ vữa, có kèm theo tăng huyết áp hoặc suy thận mức độ  $\geq 3$ , nên được điều trị thuốc tối đa để kiểm soát huyết áp và hạn chế tiến triển của xơ vữa chứ không cần đặt stent động mạch thận để ngăn ngừa các biến cố tim mạch-thận tuy nhiên đặt stent động mạch thận có thể làm giảm được số đo huyết áp và do đó có thể giảm được số lượng thuốc hạ áp cần dùng.

## **Điện tâm đồ vẫn là công cụ tốt nhất để chọn bệnh nhân phù hợp cho tái đồng bộ thất:**

Trong thử nghiệm lâm sàng EchoCRT-Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy, Ruschitzka F và cộng sự (N Engl J Med 2013; 369:1395-140) nghiên cứu 890 bệnh nhân suy tim mức độ NYHA III-IV, có QRS hẹp  $< 130$  msec trên điện tâm đồ, phân số tổng máu thất trái  $\leq 35\%$  và mất đồng bộ hai thất trên siêu âm tim, được chia thành hai nhóm cấy máy phá rung có và không kèm tái đồng bộ thất (CRT), theo dõi trung bình trong 19.4 tháng. Nghiên cứu này đã phải dừng sớm do không thấy hiệu quả và nguy cơ có hại ở nhóm có CRT: do tỷ lệ biến cố gộp giữa tử vong hoặc suy tim phải nhập viện không khác biệt đáng kể giữa nhóm có hay không có CRT (28.7% so với 25.2%, HR=1.20; 95%CI:0.92-1.57,  $p=0.15$ ); tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân ở nhóm có CRT cao

hơn hẳn ở nhóm không (11.1% so với 6.4%, HR, 1.81; 95%CI:1.11-2.93, p=0.02) trong khi mức độ suy tim và chất lượng sống không khác biệt giữa hai nhóm. Thử nghiệm này cho thấy, tái đồng bộ cơ thất không có hiệu quả ở nhóm bệnh nhân suy tim có QRS hẹp cho dù có biểu hiện mất đồng bộ thất trái trên siêu âm tim. Kết quả này cũng tương đồng với một số nghiên cứu trước đó về hiệu quả của CRT trên bệnh nhân có QRS < 120 msec (Circ Arrhythm Electrophysiol 2013;6:538 và Circulation 2013;127:873).

Dù vẫn còn tranh cãi về kỹ thuật siêu âm phù hợp hoặc tiêu chuẩn mất đồng bộ cơ thất, cho đến thời điểm hiện tại, điện tâm đồ vẫn là công cụ tốt nhất để lựa chọn nhóm bệnh nhân phù hợp, đảm bảo có lợi nhất khi làm CRT.

#### **Tăng sinh hồng cầu ở người suy tim: Không lợi mà hại!**

Thiếu máu là bệnh hay đi kèm với suy tim mạn tính, thường làm suy tim nặng lên và tăng tử vong. Trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù đôi, đa trung tâm RED-HF, Swedberg K và cộng sự (N Engl J Med 2013; 368:1210-9) đánh giá hiệu quả của darbepoetin alpha-một thuốc kích thích sinh hồng cầu, trên 2278 bệnh nhân suy tim tâm thu có triệu chứng, kèm theo thiếu máu (hemoglobin từ 9.0–12.0 g/dL), độ tuổi trung bình 72; tỷ lệ nữ 41%. Người bệnh được chia thành 2 nhóm dùng giả dược hoặc darbepoetin tiêm 2 tuần/lần cho đến khi mức hemoglobin đạt 13.0 g/dL sau đó được dùng liều duy trì. Bệnh nhân cũng được bổ sung thêm sắt nếu thiếu. Nồng độ hemoglobin ban đầu là 11.2 g/dL tăng rõ rệt sau 1 tháng ở nhóm dùng darbepoetin (13.0 so với 11.5 g/dL). Sau thời gian theo dõi trung bình 28 tháng, tỷ lệ xuất hiện các biến cố nghiên cứu chính như tử vong hoặc tái nhập viện do suy tim tương đương ở cả hai

nhóm (50.7% so với 49.5%, p=0.87), các tiêu chí nghiên cứu phụ cũng không khác biệt rõ. Mặc dù chất lượng sống ở nhóm darbepoetin có vẻ tốt hơn (cải thiện 2.2 điểm trên thang điểm suy tim Kansas), nhưng tỷ lệ tắc mạch ở nhóm dùng darbepoetin cao hơn hẳn nhóm dùng giả dược (13.5% so với 10.0%; p=0.01). Kết quả này cũng khá giống với những thử nghiệm trước đây, gây tăng sinh hồng cầu ở bệnh nhân suy thận mạn, đã không chứng minh được lợi ích nào về tim mạch. Như vậy, kích thích tăng sinh hồng cầu dù khắc phục được thiếu máu song không làm cải thiện tỷ lệ tử vong hoặc nhập viện do suy tim, trong khi có thể làm tăng nguy cơ tắc mạch.

#### **Cập nhật hướng dẫn điều trị tăng huyết áp (JNC 8) xuất hiện, tập trung vào ngưỡng huyết áp để điều trị thuốc và lựa chọn thuốc. Huyết áp mục tiêu < 150mmHg với người ≥ 60: liệu có quá trễ???**

Sau một thời gian dài im tiếng và một số lần trì hoãn, cuối cùng cập nhật hướng dẫn điều trị tăng huyết áp (THA) ở người trưởng thành (JNC 8, JAMA 2014;311(5):507-20, đăng sớm 12/2013) cũng đã xuất hiện. Hướng dẫn điều trị tăng huyết áp trước kia (JNC 7, JAMA 2003;289:2560–72) là một tài liệu toàn diện, không chỉ đề cập đến điều trị THA mà còn đề cập đến định nghĩa THA, cách đo huyết áp, quan điểm của y tế công cộng về THA, thay đổi lối sống để dự phòng và kiểm soát huyết áp cũng như các tình huống lâm sàng cụ thể để quản lý và kiểm soát huyết áp. Ngược lại, hướng dẫn mới JNC 8 chỉ khư trú vào việc điều trị THA bằng thuốc: những điểm khác biệt chính trong điều trị THA giữa JNC 7 và JNC 8 thể hiện ở ngưỡng điều trị THA và lựa chọn thuốc đầu tay điều trị THA. Khuyến cáo điều trị của JNC 7 dựa trên cả những dữ kiện của các thử nghiệm lâm sàng, các ngoại suy từ nghiên cứu quan sát cũng như kinh nghiệm

của các chuyên gia, trong khi đó, đại đa số khuyến cáo của JNC 8 là những kết luận có bằng chứng dựa vào các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, rất ít khuyến cáo chỉ từ ý kiến chuyên gia, thông qua quá trình xét duyệt các bằng chứng thử nghiệm lâm sàng minh bạch và quy chuẩn.

Khuyến cáo JNC 8 đối với người trẻ (tuổi < 60), nên xem xét điều trị thuốc hạ áp khi huyết áp  $\geq 140/90$  mmHg, huyết áp mục tiêu cần đạt khi điều trị là 140/90 mmHg; đối với người già (tuổi  $\geq 60$ ), nên điều trị thuốc khi huyết áp  $\geq 150/90$  mmHg, huyết áp mục tiêu là 150/90mmHg; trong khi ngưỡng 140/90 mmHg là ngưỡng điều trị huyết áp trong JNC 7 cho bất kỳ lứa tuổi nào. JNC 7 đưa ra ngưỡng điều trị thấp hơn nữa đối với người có đái tháo đường hoặc suy thận mạn, nhưng trong JNC 8 ngưỡng điều trị và huyết áp mục tiêu đối với hai nhóm đối tượng này đều là 140/90 mmHg.

JNC 7 coi thuốc lợi tiểu thiazide là thuốc đầu tay để điều trị THA (trừ phi có các chỉ định bắt buộc hoặc ưu tiên dùng các nhóm thuốc hạ áp khác) và 4 nhóm thuốc hạ áp còn lại (chẹn kênh canxi, ức chế men chuyển, ức chế thụ thể và chẹn beta giao cảm) có thể sử dụng như các lựa chọn thay thế cho lợi tiểu. Đến JNC 8, một trong số bốn loại thuốc hạ áp (lợi tiểu thiazide, chẹn kênh canxi, ức chế men chuyển và ức chế thụ thể) đều có thể chọn là thứ thuốc hạ áp đầu tiên đối với người không phải da đen, hoặc một trong hai thuốc lợi tiểu/chẹn kênh canxi với người da đen. Nhóm chẹn beta giao cảm không còn là lựa chọn hàng đầu do khả năng dự phòng đột quỵ não dường như kém hơn bốn nhóm thuốc hạ huyết áp vừa nêu. JNC 8 cũng nêu rõ, người THA bệnh thận mạn tính nên được điều trị bằng nhóm ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể.

Quan điểm của JNC 8 chấp nhận cả hai

chiến lược điều trị khi huyết áp chưa được kiểm soát tốt bằng cách tăng tối đa liều thuốc hoặc phối hợp sớm các thuốc hạ áp.

Trong bối cảnh y học dựa trên bằng chứng, cách tiếp cận vấn đề và khuyến cáo từ JNC 8 đã đề cập trực tiếp, rõ ràng và có độ tin cậy cao đến những khúc mắc trong quá trình điều trị THA bằng thuốc. Có thể thấy quan điểm điều trị THA trong JNC 8 mang xu hướng thận trọng và bảo tồn!!!. Tuy nhiên vẫn còn khá nhiều vấn đề chưa được trả lời rõ trong JNC 8 như vai trò thực sự của thay đổi lối sống, chế độ ăn và luyện tập với huyết áp, ngưỡng điều trị và cách xác định THA với người có huyết áp giao động, nên dùng lợi tiểu hydrochlorothiazide hay chlorthalidone, cần thăm dò gì nếu có tăng huyết áp kháng trị... Ngay cả vấn đề ngưỡng huyết áp tâm thu > 150mmHg với người  $\geq 60$  tuổi trong JNC 8 đã gây xôn xao liệu chờ đợi có quá trễ để điều trị, trong khi nhiều hướng dẫn điều trị có uy tín khác khuyến cáo: cân nhắc ngưỡng điều trị và huyết áp mục tiêu 150 mmHg chỉ ở người > 80 tuổi (ASH/ISH 2014, J Clin Hypertens 2014;16(1):14-26), hoặc ngưỡng điều trị 160 mmHg và huyết áp mục tiêu 140-150mmHg chỉ ở người > 80 tuổi (ESC 2013, Eur Heart J, 2013;doi:10.1093/eurheartj/eh151). Năm 2014 chắc chắn sẽ chứng kiến nhiều cuộc thảo luận nảy lửa xung quanh những vấn đề này.

### **Mô hình mới điều trị rối loạn lipid máu: bỏ mục tiêu LDLC cụ thể**

Hướng dẫn mới về điều trị rối loạn lipid máu để giảm nguy cơ biến cố tim mạch liên quan đến xơ vữa ở người trưởng thành của Hội Tim mạch và Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ (J Am Coll Cardiol 2013;S0735-1097(13)06028-2) đã đánh dấu một bước dịch chuyển quan trọng trong mô hình điều trị rối loạn lipid máu.



Hướng dẫn mới chia bệnh nhân thành bốn nhóm nguy cơ để lựa chọn một trong hai phác đồ liều cao hay liều trung bình của statin.

- Người có biểu hiện lâm sàng của bệnh/biến cố tim mạch do xơ vữa (ASCVD) nên điều trị statin liều cao (nếu tuổi < 75) hoặc liều trung bình (nếu tuổi ≥ 75).

- Người có mức LDL-C ≥ 4.91 mmol/l (190 mg/dL) nên điều trị statin liều cao

- Người có đái tháo đường, tuổi từ 40-75, có mức LDL-C 1.81-4.91 mmol/l (70-189 mg/dL) mà không có biểu hiện lâm sàng của bệnh/biến cố tim mạch do xơ vữa (ASCVD) nên điều trị statin tối thiểu liều trung bình (nên liều cao nếu nguy cơ biến cố tim mạch do xơ vữa trong 10 năm ước tính ≥ 7.5%)

- Người không có biểu hiện lâm sàng của bệnh/biến cố tim mạch do xơ vữa (ASCVD), không có đái tháo đường, nhưng có LDL-C từ 1.81-4.91 mmol/l (70-189 mg/dL) và nguy cơ biến cố tim mạch do xơ vữa trong 10 năm ước tính ≥ 7.5% nên điều trị statin liều trung bình hoặc cao

- Phác đồ statin liều cao dùng atorvastatin 40-80mg/ngày hoặc rosuvastatin 20-40mg/ngày. Phác đồ statin liều trung bình dùng atorvastatin 10-20mg/ngày hoặc rosuvastatin 5-10mg/ngày, hoặc simvastatin 20-40mg/ngày hoặc pravastatin 40-80mg/ngày và một số loại thuốc khác

- Lối sống khỏe về tim mạch cần được áp dụng cho mọi người bệnh, dùng có điều trị rối loạn lipid máu bằng thuốc hay không

- Không khuyến dùng các thuốc điều trị rối loạn lipid máu không phải statin trừ trong một số trường hợp đặc biệt.

- Nguy cơ xuất hiện biến cố tim mạch do xơ vữa trong vòng 10 năm, bao gồm cả biến cố mạch vành và đột quỵ não có thể ước tính bằng các ứng dụng di động hoặc qua internet (<http://www.cardiosource.org/science-and-quality/practice-guidelines-and-quality-standards/2013-prevention-guideline-tools.aspx>)

Hướng dẫn này thay thế cho khuyến cáo ATP3 kinh điển về điều trị rối loạn lipid máu (JAMA, 2001;285:2486-97; sau đó cập nhật Circulation 2004;110:227-39), trong đó thay đổi quan trọng nhất, từ nay là điều trị rối loạn lipid máu sẽ dựa trên hai phác đồ statin liều cao hoặc liều trung bình cho những bệnh nhân thuộc bốn nhóm nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch do xơ vữa, chứ không dựa trên các mức LDL-cholesterol (LDLC) cụ thể như trước. Xét nghiệm lipid máu trong quá trình điều trị chủ yếu để đánh giá đáp ứng và tuân thủ điều trị chứ không dùng để xem điều trị có đạt đến mục tiêu LDL-C cụ thể nào hay không. Căn cứ để từ bỏ các mục tiêu LDL-C cụ thể trong mô hình điều trị dự phòng mới này là ở chỗ lợi ích của statin qua các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên chủ yếu đánh giá các chiến lược điều trị statin với liều cố định hơn là đánh giá chiến lược điều trị nhằm đạt đến các mục tiêu LDL-C cụ thể. Hơn thế nữa, một số thuốc mới thay đổi được thành phần lipid máu đến những giá trị mong muốn lại không cải thiện thực sự tiên lượng và tác dụng dự phòng của statin không chỉ đơn thuần dựa trên hiệu quả làm giảm LDL-C. Ngưỡng 7.5% nguy cơ xảy ra biến cố do xơ vữa ước tính trong 10 năm để áp dụng điều trị dự phòng được rút ra từ các phân tích cho thấy lợi ích do điều trị xuất hiện ở ngưỡng này.

Tuy nhiên trong khuyến cáo chưa đề cập đến chi phí điều trị nhất là đối với liệu pháp statin liều cao (ví dụ giữa thuốc chính hãng

và hoạt chất) có thể sẽ làm giảm tuân thủ điều trị; nhu cầu phải giảm liều hoặc kết hợp thuốc với những trường hợp cụ thể không dung nạp được với statin nhất là trong dự phòng tiên phát. Ngoài ra vấn đề gây tranh cãi nhiều nhất chính là ngưỡng nguy cơ để bắt đầu điều trị, vốn có vẻ thấp hơn các khuyến cáo cổ điển và có thể sẽ khiến một số lượng lớn, với người “bình thường” sẽ phải dùng statin dự phòng.

Mặc dù sẽ còn nhiều tranh luận trong năm 2014, ít nhất khuyến cáo cũng cho thấy điều trị statin với liều cố định (cao hoặc trung bình) để dự phòng (thứ phát hoặc tiên phát tùy theo nguy cơ) là phương án đơn giản, dễ thực hiện và theo dõi trong thực hành hàng ngày. Câu hỏi phát sinh là ước tính nguy cơ xuất hiện biến cố do xơ vữa ở người Việt Nam có khác gì với các quần thể nước ngoài không?

Bên cạnh thay đổi về mô hình điều trị rối loạn lipid máu, năm 2013 còn ghi nhận những thành công bước đầu của các kháng thể đơn dòng ức chế proprotein convertase subtilisin/kexin týp 9 (PCSK9), vốn gây rối loạn khả năng của gan loại bỏ LDL.C trong máu. Các thử nghiệm RUTHERFORD (Circulation 2012;126:2408-17), LAPLACE-TIMI 57, MENDEL (Lancet 2012;380:1995-2017) cho thấy các thuốc ức chế PCSK9 có thể làm giảm ngoạn mục LDL.C và lipoproteinA, hứa hẹn một dòng sản phẩm mới ít nhất tốt cho các trường hợp tăng cholesterol đồng hợp tử kiểu gia đình, các trường hợp không dung nạp statin, tăng Lp(a) hoặc chưa đạt mục tiêu LDL.C.

Thứ tự bình bầu của các thành viên trong Ban Biên tập Tạp chí Tim mạch học Việt Nam cũng được trình bày kèm theo và các bạn đọc cũng có thể tham gia bình chọn các sự kiện

này trên trang web hoặc facebook của Tạp chí Tim mạch học Việt Nam.

### **Thứ tự bình chọn của các thành viên Ban Biên tập**

1. Mô hình mới điều trị rối loạn lipid máu: bỏ mục tiêu LDL.C cụ thể
2. JNC 8: huyết áp mục tiêu <150mmHg với người  $\geq 60$ : liệu có quá trễ???
3. Can thiệp trong NMCT cấp: có nên can thiệp tất cả các chỗ hẹp!
4. Cấp cứu ngừng tim: nên phối hợp steroid và vận mạch!
5. Nên chống ngưng tập tiểu cầu kép, hạ huyết áp và tiêu huyết khối trong điều trị sớm TBMMN!
6. Điều trị rung nhĩ: kiểm soát nhịp có ưu thế ở người cao tuổi!
7. Dabigatran tốt cho rung nhĩ nhưng kém wafarin cho van nhân tạo!
8. Đặt stent không giúp gì cho hẹp động mạch thận do xơ vữa
9. Điện tâm đồ vẫn là công cụ tốt nhất để chọn bệnh nhân phù hợp cho tái đồng bộ thất
10. Tăng sinh hồng cầu ở người suy tim: Không lợi mà hại!