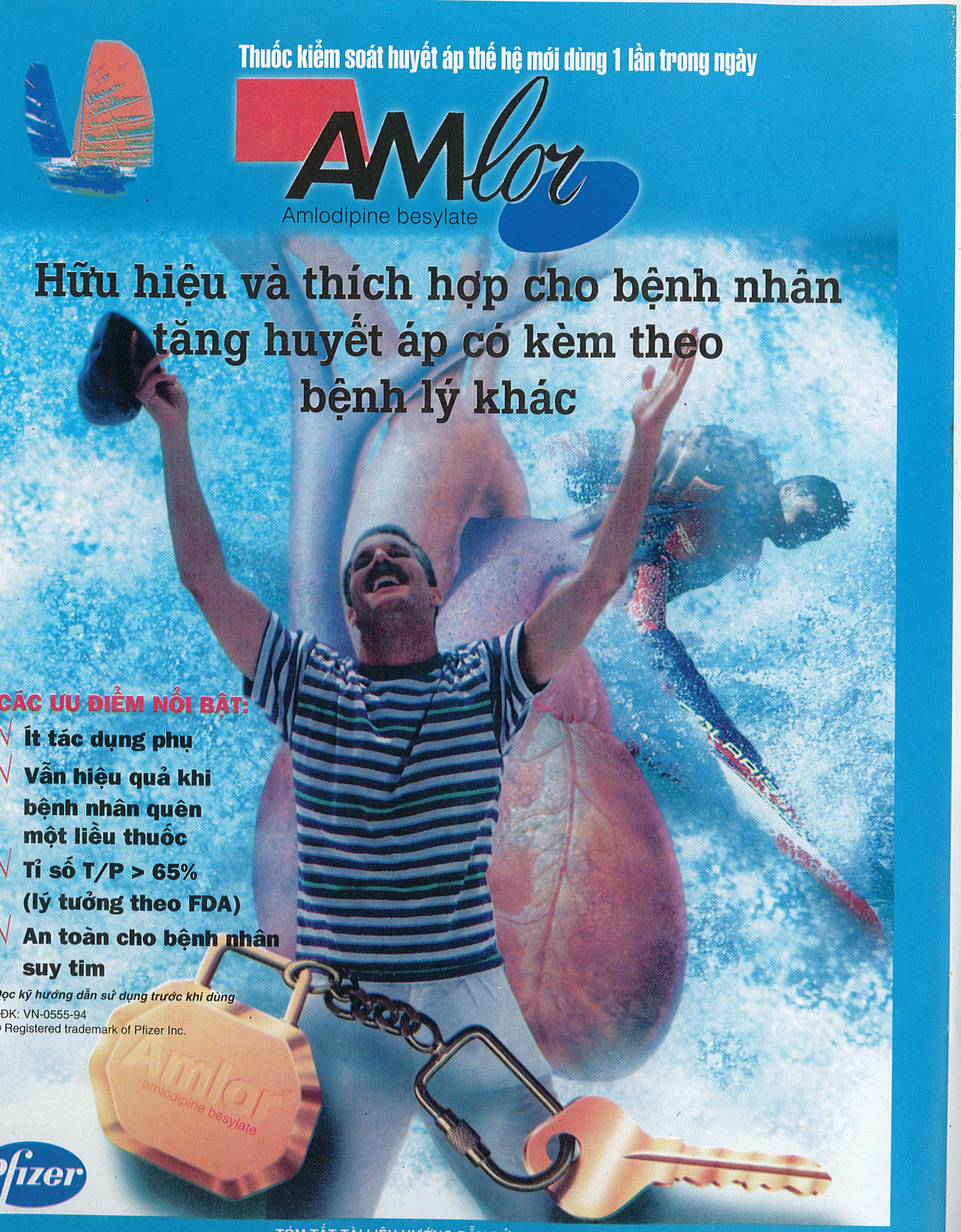
HỘI TIM MẠCH HỌC QUỐC GIA VIỆT NAM
Vietnam National Heart Association

Tạp chí Tim Mạch Học Việt Nam

VIETNAMESE CARDIOLOGY JOURNAL

(XUẤT BẢN ĐỊNH KỲ 3 THÁNG 1 LẦN)

SỐ 19 THÁNG 9 - 1999



iết thêm chi tiết xin vui lòng liên hệ:
zer International Corporation
our View Tower, 17th Floor
guyễn Huệ, Quận 1, TP. Hồ Chí Minh
(84.8) 8215316 • Fax: (84.8) 8215317
a Building Unit 304
ô Hiến thành, Q. Hai Bà Trưng, Hà Nội
(84.4) 9780182 • Fax: (84.4) 8217277

TÓM TẮT TÀI LIỆU HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Trình bày: viên nang 5mg hộp 30 viên.

Thành phần: Amlodipine besylate 5 mg - nhóm ức chế canxi.

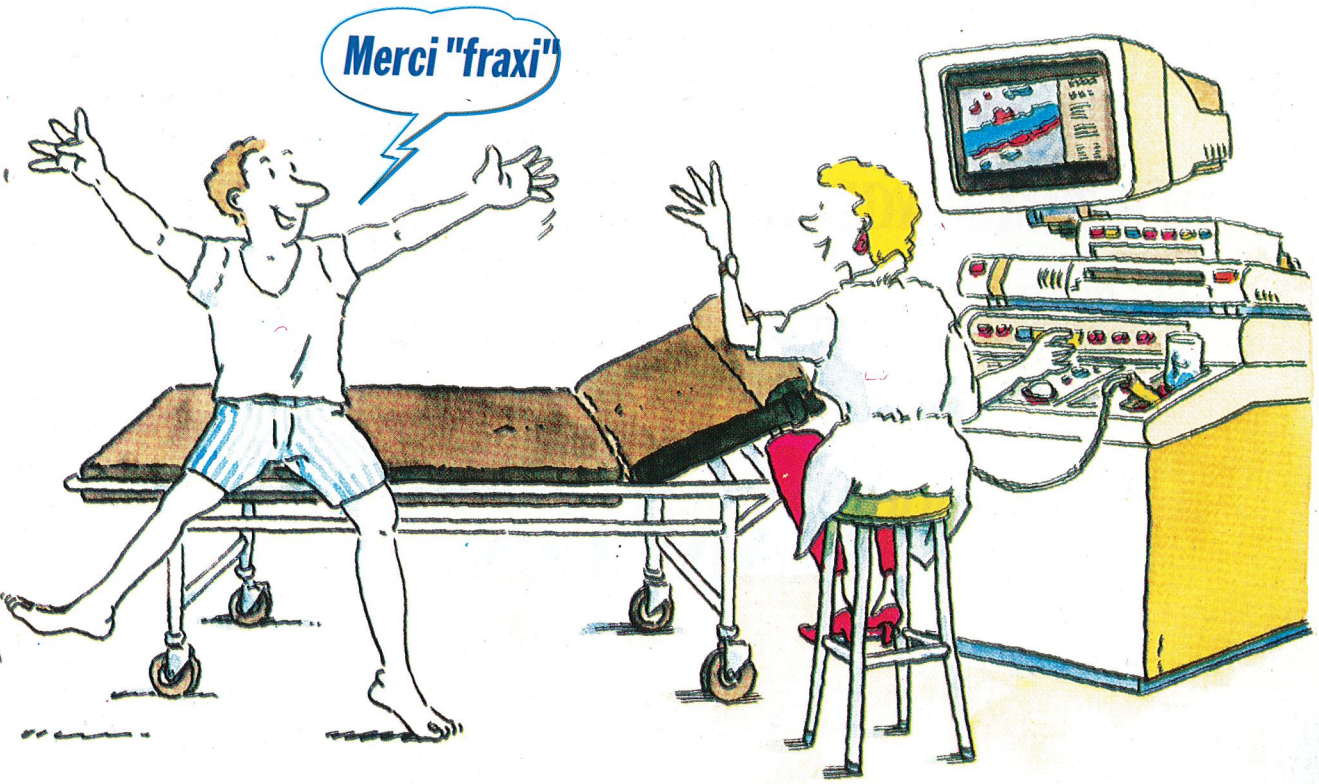
Chỉ định: điều trị khởi đầu trong cao huyết áp và thiếu máu cơ tim.

Liều lượng: Trong cả hai trường hợp cao huyết áp và đau thắt ngực, liều khởi đầu là 5mg amlodipine một lần mỗi ngày, có thể tăng liều tối đa lên 10 mg tùy thuộc vào sự đáp ứng của từng bệnh nhân, chưa có kinh nghiệm sử dụng amlodipine ở trẻ em.

Chống chỉ định: Không sử dụng ở người nhạy cảm với dihydropyridine.

Tác dụng phụ: Amlor dung nạp tốt, tác dụng phụ thường gặp nhất là nhức đầu, phù, mệt mỏi, bừng mặt.

HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH SÂU ?



Điều trị thật đơn giản !

Fraxiparine®

Nadroparin calcium

Liệu pháp chống huyết khối hàng đầu

DẠNG TRÌNH BÀY: Dung dịch Nadroparin calcium (DPQT) trong các ống chích chứa 1.900 IU anti Xa/0,2mL; 2850 IU Xa/0,3mL; 3800 IU Xa/0,4mL; 5700 IU Xa/0,6mL; 7600 UI Xa/0,8mL; 9500 UI Xa/1,0mL. **CHỈ ĐỊNH:** - Phòng ngừa các rối loạn thuyên tắc huyết khối, đặc biệt trong phẫu thuật tổng quát hay chỉnh hình - Điều trị các rối loạn thuyên tắc huyết khối - Phòng ngừa cục máu đông trong lọc thận nhân tạo. **LIỀU VÀ CÁCH DÙNG:** Tiêm dưới da bụng: - Phòng ngừa tổng quát: 0.3mL/ngày trong 7 ngày, liều đầu tiên 2 - 4 giờ trước phẫu thuật - Phòng ngừa trong phẫu thuật chỉnh hình 0.2mL - 0.6 mL tùy theo cân nặng - Phòng ngừa trong lọc thận nhân tạo 0,3mL - 0,6mL tuỳ theo cân nặng - Điều trị 0.1mL/10kg, ngày 2 lần. **CHỐNG CHỈ ĐỊNH:** Tăng mẫn cảm với Nadroparin, tiền sử giảm tiểu cầu do Nadroparin, nguy cơ chảy máu, tai biến mạch máu não, viêm nội tâm mạc nhiễm trùng cấp. **THẬN TRỌNG:** Cần đếm tiểu cầu thường xuyên. Giảm tiểu cầu thường xảy ra từ ngày thứ 5 đến ngày 21. Thận trọng khi dùng trên bệnh nhân suy thận, suy gan, cao huyết áp không kiểm soát được, tiền căn loét tiêu hóa. **TƯƠNG TÁC THUỐC:** Không nên dùng chung với Salicylate, kháng viêm không Stéroid, Ticlopidine. **CÓ THAI, CHO CON BÚ:** Không nên dùng Fraxiparine. **TÁC DỤNG PHỤ:** Xuất huyết; giảm tiểu cầu; hoại tử; tụ máu tại nơi chích; tăng mẫn cảm da; tăng transaminases; cường Aldosterone. **QUÁ LIỀU:** 0,6mL Protamine Sulfate cho mỗi 0,1mL Fraxiparine. Visa: VN 214 3-96; VN 214 4-96; VN 214 5-96.

Các thông tin cần thiết xin liên hệ:

sanofi

Văn phòng Đại diện SANOFI VIỆT NAM

- 440 Nguyễn Thị Minh Khai - Q.3 - TPHCM
  * Tel: (08) 8341440 * Fax: (08) 8341452
- 9-11 Đường số 3 - khu A, Nam Thành Công- Đống Đa - Hà Nội * Tel (04) 8359595

CVQC số 3688/ QLD cấp ngày 02/12/199

HỘI TIM MẠCH HỌC QUỐC GIA VIỆT NAM

CÁM ƠN

ASTRA PHARMACEUTICALS PTE. LTD

Đã giúp đỡ Hội Tim Mạch học Quốc gia Việt Nam
hội phí của Hội Tim mạch học khu vực ASEAN
(ASEAN Federation of Cardiology) năm 1998, 1999

NHIỆT LIỆT HOAN NGHÊNH
CÁC CÔNG TY ĐÃ THAM GIA TÀI TRỢ
ĐẠI HỘI TIM MẠCH HỌC QUỐC GIA VIỆT NAM
LẦN THỨ VIII

HUẾ - 12-15/4/2000

Tài trợ chính

MSD

MERCK SHARP & DOHME (ASIA) LTD

Đồng tài trợ

Pfizer

PFIZER INTERNATIONAL

PARKE-DAVIS
People Who Care

ASTRA ZENECA

LABOLATOIRES SERVIER

ROCHE
Pharmaceutical

HỘI TIM MẠCH HỌC QUỐC GIA VIỆT NAM

CÁM ƠN

PARKE DAVIS

Đã giúp đỡ Hội Tim Mạch học Quốc gia Việt Nam
hội phí của Liên đoàn Tim mạch học Thế giới
(WORLD HEART FEDERATION) năm 1999

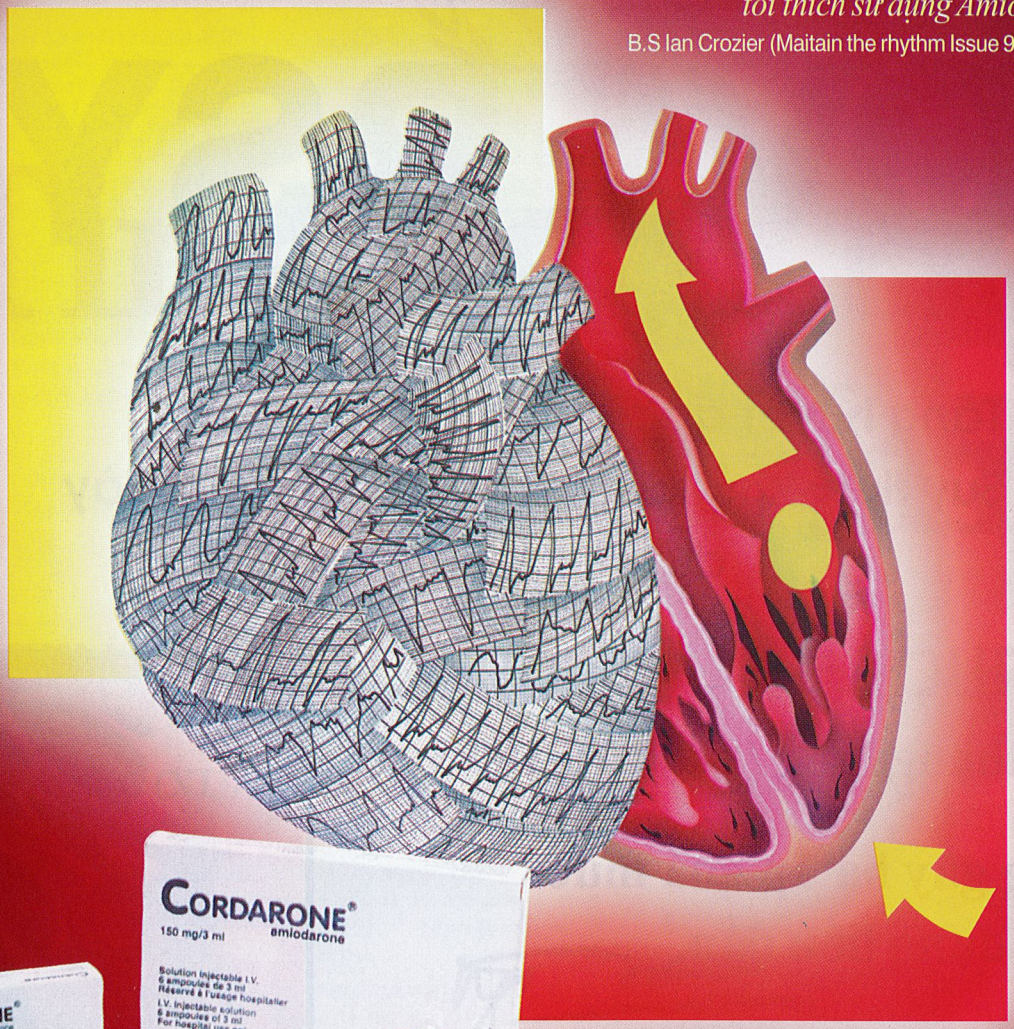
CORDARONE®

Amiodarone HCL

Thuốc chống loạn nhịp đa tác dụng

"Nếu bệnh nhân có bệnh tim nặng, suy tim hay suy giảm chức năng thất trái, tôi thích sử dụng Amiodarone hơn"

B.S Ian Crozier (Maitain the rhythm Issue 9, September 1996)



Công thức: Mỗi viên nén chứa 200 mg Amiodarone hydrochloride. Mỗi ống tiêm chứa 150 mg Amiodarone hydrochloride. ***Chỉ định điều trị:*** - Rối loạn nhịp nhĩ (chuyển và duy trì nhịp xoang các trường hợp rung nhĩ, cuồng nhĩ) - Rối loạn nhịp bộ nối.- Rối loạn nhịp thất (các ngoại tâm thu thất nguy hiểm tính mạng, nhịp nhanh thất không kéo dài, ngăn các cơn nhịp nhanh thất và rung thất)- Các rối loạn nhịp đi kèm với hội chứng WPW.Cordarone tĩnh mạch được sử dụng khi cần có một đáp ứng nhanh hay khi không thể uống thuốc.Do các đặc tính dược lý học, amiodarone được chỉ định điều trị các rối loạn nhịp nói trên, đặc biệt khi có phối hợp với bệnh lý tim có sẵn. ***Liều và cách dùng: Viên nén: Liều khởi đầu:*** thông thường 600 mg/ngày trong 8 - 10 ngày. ***Liều duy trì:*** nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả, từ 100 - 400 mg / ngày. Có thể ngưng thuốc 2 ngày mỗi tuần (mở cửa sổ điều trị). ***Ống tiêm: Liều khởi đầu:*** Truyền tĩnh mạch: 5 mg/kg pha trong 250 ml dung dịch dextrose 5% truyền tĩnh mạch chậm từ 20 phút - 2 giờ, có thể lặp lại 2-3 lần trong 24 giờ. ***Liều duy trì:*** truyền tĩnh mạch 10-20 mg/kg/ngày trong 250 ml dung dịch dextrose 5% trong nhiều ngày, có thể lên đến 1200 mg trong 24 giờ (15 mg/kg). Bắt đầu điều trị bằng đường uống từ ngày đầu tiên nếu có thể. ***Chống chỉ định:*** Nhịp chậm xoang, block xoang nhĩ. - Hội chứng suy nút xoang, rối loạn dẫn truyền ở mức cao (trừ khi đã đặt máy tạo nhịp)- Rối loạn chức năng tuyến giáp - Nhạy cảm với iode hay với Amiodarone - Phối hợp với các thuốc có thể gây xoắn đỉnh - Có thai, trừ một vài trường hợp đặc biệt - Cho con bú. ***Lưu ý:*** Thuốc có thể làm tăng các tác dụng của các thuốc như digoxin, thuốc ức chế bêta, ức chế canci, thuốc kháng đông uống và các thuốc khác gắn kết cao với protein (ví dụ: phenytoin)

Tác dụng phụ: Vi tích tụ giác mạc thường không gây triệu chứng,nhạy cảm với ánh sáng và đậm sắc tố da, , cường giáp, nhược giáp, viêm phổi mô kẽ lan toả, bệnh thần kinh ngoại biên,viêm gan, mất đồng vận, run cơ ngoại tháp, buồn nôn, nôn, vị kim loại. Rất ít trường hợp có xuất huyết giảm tiểu cầu và viêm mào tinh. Cordarone dùng đường tĩnh mạch có thể gây tụt huyết áp vừa phải và thoáng qua, có thể thúc đẩy truy mạch nếu tiêm quá nhanh (dưới 3 phút) ***Trình bày:*** viên nén 200 mg amiodarone, hộp 30 viên. Ống chích 3 ml chứa 150 mg amiodarone, hộp 6 ống. SĐK: VN-2340-97 ; VN-2341-97

sanofi

SANOFI VIETNAM

+ 440 Nguyễn Thị Minh Khai, Q.3, TP. Hồ Chí Minh ĐT: 8341440
+ 9-11 đường số 3, khu A, Nam Thành Công, Hà Nội ĐT: 8359595

Công văn cho phép quảng cáo số: 3140/QLD - Ngày 6/08/99

- **Chỉ uống 1 viên, kiểm soá huyết áp suốt 24 giờ**[1]
- **Điều chỉnh tái cấu trúc tim mạch**[2]

COVERSYL®

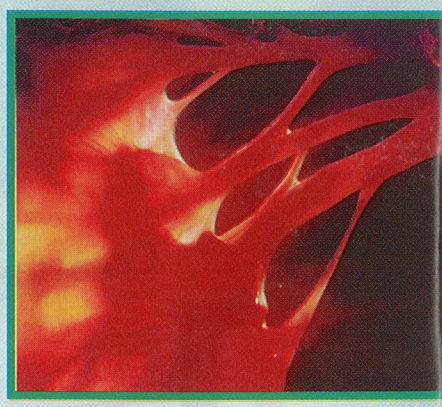
PERINDOPRIL

Tăng huyết áp : 1 viên, 1 lần/ngày

Suy tim : khởi đầu : 1/2 viên, 1 lần/ngày

duy trì : 1 viên, 1 lần/ngày

- **Tỷ lệ thung lũng / đỉnh 75-100%**[1]
- **Không gây hạ áp quá mức khi sử dụng liều đầu.**[3]



Morgan T., Anderson A. Clin. Experim. Pharmacol. Physiol. 1992;19 (suppl. 19):61-5

Thybo NK, Stephens N, Cooper A, Aalkjaer C, heagerty AM, Mulvany MJ. Hepertension. 1995;25:474-481

Mac FAYDEN RJ., LEES K.R., REID J. Differences in first dose responses to ACE inhibition in congestive heart failure. Br. Heart J. 1991;66:20

ược lưu hành với các tên thương mại như: Acertyl®, Coverene®, Coverex®, Coversum®, Prestarium®, Prexanil®, Prexum®

oversyl là ức chế men chuyển có tác dụng dài. **Công thức bào chế:** Perindopril 4 mg. **Dạng bào chế:** Viên nén dễ bẻ. **Chỉ định:** Tăng huyết áp, suy tim xung huyết. **Cách d**
ung thuốc 1 lần vào buổi sáng. Tăng huyết áp: 4 mg/ngày. Nếu cần thiết sau một tháng điều trị, tăng liều đến 8 mg/ngày. Suy tim: Liều thuốc khởi đầu 2 mg/ngày, liều duy
g/ngày. **Tác dụng phụ và phản ứng có hại:** hiếm và nhẹ. Ho khan, mệt mỏi, nhức đầu, rối loạn giấc ngủ/tính khí, giảm khẩu vị, khó chịu vùng thượng vị, buồn nôn, đau b
oại ban. Rất hiếm: phù nề loạn thần kinh mạch và giảm hồng cầu, tiểu cầu. **Chống chỉ định và những điều cần phải đề phòng:** Tiền sử mẫn cảm với perindopril, phụ nữ n
ai, phụ nữ cho con bú. Tăng huyết áp do hẹp động mạch thận. Phẫu thuật/gây mê. **Suy thận:** nên chỉnh liều theo độ thanh thải creatinine. Nên kiểm tra chức năng thận trước
ong thời gian điều trị. Có thể phối hợp với thuốc lợi tiểu nếu cần; không nên phối hợp với thuốc lợi tiểu giữ Kali. Phối hợp với thuốc an thần hoặc thuốc loại imipramine có thể
ng tác động hạ áp. Liệu pháp lithium có thể làm tăng nồng độ lithium huyết thanh.

n và địa chỉ của nhà sản xuất, mua bán thuốc: Les Laboratoires Servier, Gidy, 45400 Fleury les - Aubrais (France). **Số đăng ký tại Việt Nam:** VN-2369-97. VPĐD
boratoires Servier: TP. HCM: 162 Pasteur, Q. 1. Tel: 84-8-8 298 206 Fax: 84-8-8 298 209. Hà Nội: 2A Nguyễn Đình Chiểu, Q. Hai Bà Trưng. Tel: 84-4-8 228 126. Fax: 84
8 130.

i liệu dùng cho cán bộ y tế. Công văn số: **2437/ QLD.** Ngày cấp: **17/08/1998**

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

Tim Mạch Học Việt Nam

VIETNAMESE CARDIOLOGY JOURNAL

(XUẤT BẢN ĐỊNH KỲ 3 THÁNG 1 LẦN)

PGS.TS.BSCC. Nguyễn Ngọc Tước

SỐ 19 -1999

Tạp chí

TIM MẠCH HỌC VIỆT NAM

SỐ 19 - 1999

CƠ QUAN TRUNG ƯƠNG CỦA
HỘI TIM MẠCH HỌC QUỐC GIA VIỆT NAM
(TRONG TỔNG HỘI Y-DƯỢC HỌC VIỆT NAM)

Tòa soạn : Văn phòng Trung ương
Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam
Bệnh viện Bạch Mai-Đ. Giải Phóng-Hà Nội
Điện thoại : 8697011

Giấy phép xuất bản :
Số 913/BC-GPXB, cấp ngày 18-7-1994
IN TẠI XƯỞNG IN GIAO THÔNG

MỤC LỤC

Liên đoàn Tim mạch học Thế giới và các Đại hội Tim mạch học Thế giới

Giáo sư Trần Đỗ Trinh
Chủ tịch Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam
Thành viên Liên đoàn Tim mạch học thế giới
và Liên đoàn Tim mạch học ASEAN

Trên thế giới, từ năm 1946, sau thế chiến thứ 2, đã thành lập **Hội Tim mạch học Quốc tế** (ISC) tập hợp những nhà nghiên cứu khoa học tim mạch các nước; năm 1970 lại thành lập **Liên đoàn Tim mạch học quốc tế** (ICF) gây quỹ hoạt động tim mạch. Đến năm 1978, tại Đại hội Tokyo, 2 tổ chức trên được sáp nhập thành 1 tổ chức thống nhất là Hội và Liên đoàn Tim mạch học Quốc tế (ISFC); và năm 1998, Đại hội đồng (General Asembly) bao gồm Ban chấp hành Hội thế giới và Chủ tịch các Hội quốc gia, họp tại Đại hội lần thứ 13 ở Bra-xin, đã bỏ phiếu nhất trí đổi lại tên gọi là **Liên đoàn Tim mạch học Thế giới** (World Heart Federation, viết tắt là WHF). Liên đoàn kết nạp Thành viên với điều kiện đó là **1 Hội quốc gia** và chỉ kết nạp ở mỗi nước **1 Hội duy nhất**, có hay không có kèm theo 1 Hội tư vấn bảo trợ gây Quỹ hoạt động (Advisory Foundation). Hiện nay đã bao gồm 79 nước ở đủ cả năm châu: Âu, Mỹ, Á, Úc, Phi.

Liên đoàn (và các tổ chức quốc tế tiền thân) đã tổ chức được các Đại hội Tim mạch học Thế giới cứ 4 năm 1 lần, luân phiên giữa 3 châu lục: châu Âu, châu Mỹ và châu Á - Thái bình dương (bao gồm cả châu Úc). Đó là các Hội nghị khoa học rất lớn, thường do các Nguyên thủ quốc gia đăng cai đứng ra khai mạc. Có Đại hội như Đại hội Bá -linh (1994) có tới 22.000 đại biểu tham dự, gặp gỡ, trao đổi kinh nghiệm và quan điểm về chiến lược phòng chống các bệnh tim mạch. Cho đến nay đã tổ chức được 13 Đại hội, được đăng cai như sau:

Đại hội 1: 1950, Đại hội Xoóc-bon, thủ đô Pa-ri	(Pháp)
Đại hội 2: 1954, Thủ đô Oa-sinh-tơn	(Mỹ)
Đại hội 3: 1958, Thủ đô Brúc-xen	(Bỉ)
Đại hội 4: 1962, Thủ đô Mê-hi-cô	(Mê-hi-cô)
Đại hội 5: 1966, Thủ đô Niu Đê-li	(Ấn Độ)
Đại hội 6: 1970, Thủ đô Luân Đôn	(Anh)
Đại hội7: 1974, Thủ đô Bu-ê-nốt Ai-ret	(Ác-hen-ti-na)
Đại hội 8: 1978, Thủ đô Tô-ki-ô	(Nhật Bản)
Đại hội 9: 1982, Thủ đô Mát-xcơ-va	(Liên xô cũ)
Đại hội 10: 1986, Thủ đô Oa-sinh -tơn	(Mỹ)
Đại hội 11: 1990, Thủ đô Ma-ni-la	(Phi-li-pin)
Đại hội 12: 1994, Thủ đô Bá-linh	(Đức)
Đại hội 13: 1998, Thủ đô (cũ) Ri-ô đơ Gia -nây-rô	(Bra-xin)
Đại hội 14 (sắp tới): 2002, Xít-ni	(Úc)
Đại hội 15 (sắp tới): 2006, Bác-xê-lô-na	(Tây Ban Nha)

Lựa chọn thuốc điều trị tăng huyết áp

Khuyến cáo số 05 (1998) của Hội tim mạch học Quốc gia Việt Nam

(Management of Arterial Hypertension - Recommendations No 05 (1998) of the Vietnam National Heart Association)

Đã thông qua Hội đồng khoa học Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam (HKTV)
Báo cáo tại Đại hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam lần thứ VII , Đà Lạt, 24/27/11/1998.

Tiểu ban biên soạn chuyên đề:
GS. TS. **Nguyễn Mạnh Phan** (Trưởng tiểu ban)
PGS.PTS. **Đặng Vạn Phước**
PTS. **Lê Thị Thanh Thái**
PTS. **Hoàng Minh Châu**

1. Đặt vấn đề

Điều trị tăng huyết áp (THA) vô căn không đơn thuần chỉ là dùng thuốc mà phải phối hợp với các biện pháp khác, như nhiều nhà khoa học đã đặt 1 tên chung là "điều chỉnh lối sống" (lifestyle modification) . Các biện pháp này rất quan trọng và được coi như cách điều trị chủ yếu cho THA nhẹ không có (hoặc có ít) yếu tố nguy cơ và cả khi cần dùng thuốc cho bệnh nhân THA ở mức độ nặng hơn vẫn rất cần thiết, đó là:

- Giảm cân nặng (nếu thừa cân)
- Hạn chế ăn muối (2,4-6 gam muối NaCl/ngày)
- Ăn đủ lượng Kalium, Calcium, Magnesium
- Hạn chế uống rượu (15ml-30ml Ethanol tuỳ cân nặng và giới tính)
- Hạn chế ăn các chất chứa nhiều cholesterol và acide béo no
- Ngừng hút thuốc lá
- Tăng cường vận động (30-40 phút/ngày)

Tiếp theo các biện pháp trên là thuốc hạ áp như thế nào cho phù hợp với những đối tượng bệnh nhân bị THA khác nhau. Đó chính là những vấn đề mà chúng tôi đề cập đến dựa trên cơ sở sau đây:

2. Các yếu tố nguy cơ của THA và tổn thương cơ quan đích

Đây chính là các yếu tố cần thiết để có chỉ định dùng thuốc chống THA.

2.1 Yếu tố nguy cơ

- Hút thuốc lá
- Rối loạn chuyển hoá lipid máu
- Tiểu đường týp II
- Tuổi (trên 60 tuổi)
- Giới tính (Nam giới và Nữ giới sau mãn kinh)
- Tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch sớm (Nữ <65 tuổi, Nam <55 tuổi).

2.2 Tổn thương cơ quan đích

- Tại tim:
  . Dày thất trái
  . Đau thắt ngực hoặc nhồi máu cơ tim cũ

. Suy tim

. Đã từng điều trị tái tưới máu ĐM vành

- Tai biến mạch máu não và cơn thiếu máu não thoáng qua
- Bệnh động mạch ngoại biên
- Bệnh lý thận do HA cao
- Bệnh võng mạc.

3. Chỉ định dùng thuốc điều trị THA

Các chỉ định dùng thuốc dựa vào giai đoạn THA, yếu tố nguy cơ, tổn thương cơ quan đích và các bệnh kèm theo được trình bày ở bảng dưới đây:

Bảng 1:

THA (Phân loại JNCVI/1997)	Nguy cơ nhóm A	Nguy cơ nhóm B	Nguy cơ nhóm C
Bình thường cao	Điều chỉnh lối sống	Điều chỉnh lối sống	Dùng thuốc
Giai đoạn I	Điều chỉnh lối sống (có thể đến 12 tháng)	Điều chỉnh lối sống (có thể đến 6 tháng)	Dùng thuốc
Giai đoạn II	Dùng thuốc	Dùng thuốc	Dùng thuốc
Giai đoạn III	Dùng thuốc		

Ghi chú:

- Nguy cơ nhóm A: Không có nguy cơ, không tổn thương cơ quan đích
  Không có bệnh lý tim mạch biểu hiện lâm sàng
- Nguy cơ nhóm B: Có ít nhất một yếu tố nguy cơ (không bao gồm tiểu đường) không có bệnh lý ti và tổn thương cơ quan đích.
- Nguy cơ nhóm C: Tổn thương cơ quan đích, có bệnh lý tim hoặc tiểu đường, có hoặc không phối hợp với các yếu tố nguy cơ khác.

Nhìn bảng trên ta thấy với nguy cơ nhóm A và nhóm B điều trị THA ở giai đoạn I trước hết là điều chỉnh lối sống nếu không kết quả thì mới dùng thuốc . Còn nguy cơ nhóm C thì phải dùng thuốc rất sớm ngay khi HA chỉ ở mức bình thường cao.

4. Mục đích của lựa chọn sử dụng thuốc hạ áp

Đối với bệnh nhân THA cần phải dùng thuốc thì mục đích việc lựa chọn cho điều trị này là:

- Hạ được HA đến mức tối ưu (HA này tuỳ thuộc vào từng cá thể và cần chú ý đến HA thích nghi đối với từng người).

- Giữ HA ở mức ổn định, không có những cơn tăng đột xuất cũng như không có những lúc HA hạ quá thấp (độ " trũng" của HA).

- Giảm gánh nặng do HA gây ra cho cơ quan đích (target organ) tránh làm các cơ quan này tổn thương và gây tai biến (suy tim trái, tai biến mạch máu não v.v...)

- Chọn được thuốc phù hợp với từng đối tượng, từng giai đoạn của THA, thuốc có tác dụng cao, ít tác dụng phụ.

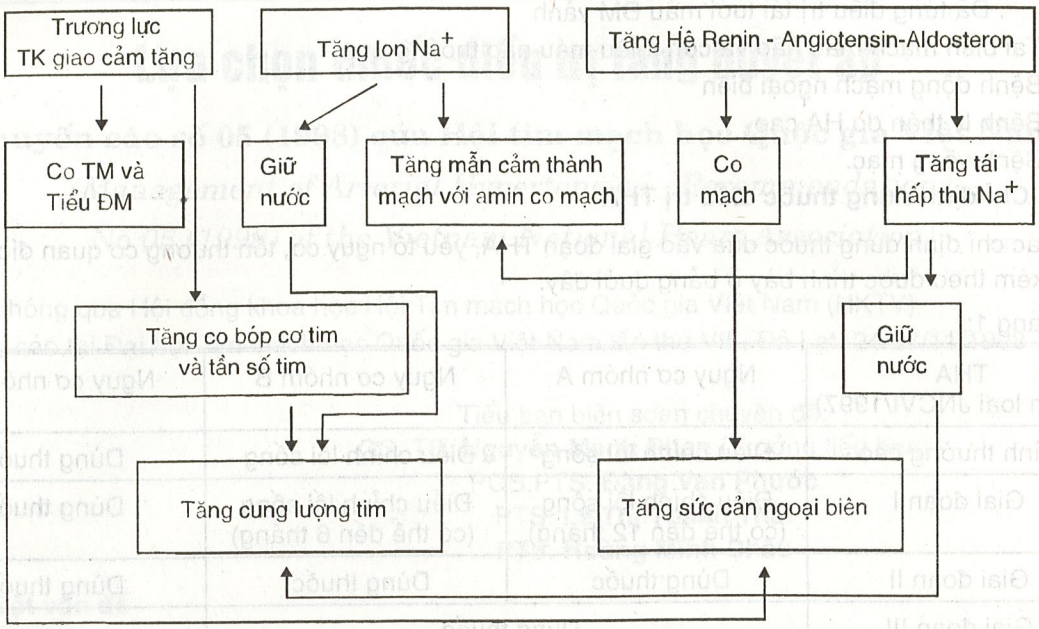
5. Cơ chế tác động của thuốc hạ áp

Huyết áp động mạch được tính theo công thức:

HA = Cung lượng tim x Sức cản ngoại biên

Như vậy nếu một trong hai (hoặc cả hai) yếu tố tăng sẽ làm cho HA tăng cao. Cung lượng tim phụ thuộc vào khối lượng máu lưu thông và hoạt động của thần kinh giao cảm, còn sức cản ngoại biên tăng khi có hiện tượng co mạch. Để làm HA hạ, cần tác động vào các yếu tố gây tăng HA được mô tả theo sơ đồ dưới đây:

Sơ đồ 1:



Thuốc hạ áp sẽ tác động vào cơ chế gây THA đó là:

- Tăng việc thải Ion Na+ và nước
- Chẹn tác động thần kinh giao cảm
- Chống co mạch

6. Các nhóm thuốc hạ áp

Dựa trên cơ chế tác động có thể chia các thuốc hạ áp làm 3 nhóm là:

6.1. Thuốc lợi tiểu: Thải nước và ion Na+, làm giảm khối lượng máu lưu thông và giảm mẫn cảm thành mạch với các amin co mạch gồm các loại sau:

-Thiazides

- Lợi tiểu quai: Bumétanide, Furosémide
- Lợi tiểu ít thải Kalium: Amiloride, Spironalactone

6.2. Thuốc tác động lên thần kinh giao cảm

- Trên đồng vận giao cảm alpha trung ương: Methyldopa, Clonidine, Guanabenz, Guanfacine... và đồng vận thụ thể Imidazoline.
- Ức chế adrenergic ngoại biên: Reserpine, Guanethidine, Guanarel sulfate...
- Ức chế giao cảm alpha: Prazosine, Doxazosine, Urapidil...
- Ức chế giao cảm bêta: Propranolol, Pindolol, Acebutolol, Atenolol....
- Ức chế alpha và bêta giao cảm : Labetalol, Carvedilol...

7. Lựa chọn thuốc hạ HA

7.1. Nguyên tắc lựa chọn thuốc

Thuốc hạ HA được coi là tốt khi:

- Thuốc có tác dụng hạ HA tốt (nhưng không hạ quá mạnh, qúa nhanh)
- Duy trì được tác động hạ áp kéo dài trong 24 giờ [Tỷ lệ đáy/đỉnh (Trough/Peak ratio) phải trên 50%].
- Vừa có tác dụng hạ HA vừa làm giảm hoặc hồi phục tổn thương cơ quan đích (giảm khối lượng tâm thất trái...)

- Ít tác dụng phụ
- Dễ dùng , dễ kiểm soát (uống 1 lần trong ngày , thời gian bán huỷ không quá dài...)

Khi chọn thuốc điều trị THA cũng cần chú ý đến:

- Phù hợp với các cá thể, với tuổi và giới
- Các bệnh kèm theo THA (TMCT cục bộ, tiểu đường...)
- Tương tác của thuốc hạ HA
- Ảnh hưởng của thuốc đến chất lượng cuộc sống
- Giá tiền thuốc

7.2. Nguyên tắc dùng thuốc hạ áp

- Chọn thuốc điều trị thứ nhất (first choice), thuốc thứ 2, thứ 3 v.v...
- Chọn phương thức điều trị đơn độc (monotherapy) hay điều trị phối hợp (combined therapy) để có kết quả tối ưu.
- Dùng liều thuốc khởi đầu thấp, sau tăng dần để có hiệu quả hạ áp mong muốn và tìm được liều lượng thích hợp với từng cá thể.
- Hạ HA từ từ (không quá 25% so với HA ban đầu)
- Giảm dần liều lượng thuốc sau khi đã kiểm soát được HA ở mức ổn định (theo dõi ít nhất sau 1 năm) và phối hợp chặt chẽ với "điều trị HA không dùng thuốc" (điều chỉnh lối sống) .
- Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân khi dùng thuốc (sự tuân thủ chế độ uống thuốc, phát hiện các trường hợp " kháng thuốc")
- Khi bắt buộc phải ngừng thuốc do tác dụng phụ (hoặc kém tác dụng trên HA) đối với một số thuốc không cắt đột ngột vì có thể gây hiện tượng HA tăng vọt lên (chẹn B giao cảm, đồng vận alpha trung ương v.v...)

7.3. Những thuốc hạ huyết áp

Để có thể lựa chọn chính xác thuốc hạ HA có hiệu qủa trong điều trị , cần có cái nhìn tổng quát về dược lý học các thuốc hạ áp thông dụng hiện nay.

7.3.1. Thuốc lợi tiểu

7.3.1.1. Các nhóm thuốc lợi tiểu

- Thiazides: có nhiều thuốc như Cholorothiazide, Cyclothiazide, Hydro Chlorothiazide v.v... tác dụng chậm nhưng thời gian bán huỷ dài - là nhóm được chọn để điều trị đơn độc (monotherapy) hoặc phối hợp với các thuốc nhóm khác (Neaton và CS, 1993 , Saito, Kimura-1996).
- Nhóm có cấu tạo liên quan sulfonamide: gồm có Chlorthalidon, Indapamide, Metrolazone v.v... Trong đó Indapamide (Fludex, Natrilix) ngoài tác dụng hạ áp còn có khả năng làm giảm khối lượng cơ tâm thất trái bị phì đại (Curry và CS - 1996)
- Lợi tiểu quai: gồm Furosémide, Ethacrynic acid, Bumétanide v. v...trong đó Furosemide (Lasix) có tác dụng nhanh, thời gian bán huỷ ngắn được sử dụng điều trị các cơn THA hoặc THA kèm suy tim trái cấp.
- Lợi tiểu ít thải Kalium: gồm Amiloride, Triamterène, spironolactone... mà spironolactone được dùng nhiều trong các trường hợp THA có tăng aldostérone, tuy nhiên tác dụng hạ HA yếu hơn các lợi tiểu khác.

Lợi tiểu được chọn là thuốc đầu tiên (first choice) cho điều trị THA vì nó làm giảm bệnh suất (morbidity) và tử suất (mortality). Phối hợp liều nhỏ lợi tiểu với các thuốc trên (Kaplan NM, Gifford RW - 1996, Matersson BJ, Reda DJ, Preston RA và CS - 1995). Một số thuốc lợi tiểu mới như Méfruside, Piretanide, Xipamide đang được nghiên cứu sử dụng vì khả năng thải trừ kali ít (Fillastre và CS - 1996).

7.3.1.2. Tác dụng phụ của lợi tiểu

- Hạ Kali máu (trừ nhóm lợi tiểu ít thải Kali có thể làm tăng Kali máu)
- Hạ Magnésium máu
- Tăng acide urique máu (nhóm Thiazides)

- Tăng canxi máu (nhóm Thiazides)
- Tăng Cholesterol máu (Thiazides)
- Giảm dung nạp glucose và tăng đề kháng với Insuline (Thiazides)
- Hạ Natri máu
- Liệt dương
- Các tác dụng phụ hiếm gặp là: sốt, viêm túi mật, viêm tụy, viêm thận kẽ cấp tính. v.v...

7.3.2. Nhóm tác động trên thần kinh giao cảm

7.3.2.1. Tác động trên đồng vận giao cảm alpha trung ương (central alpha agonists)

+ Methyldopa: tác dụng phụ cần lưu ý là có độc tính với gan, hạ HA tư thế đứng , giữ nước trong cơ thể và gây buồn ngủ.

+ Clonidine: tác dụng khá nhanh sau 30 phút nên có thể dùng để hạ các cơn THA. Dạng bào chế dán trên da giải phóng thuốc liên tục và giảm tác dụng phụ (Weber 1986)

Tác dụng phụ cần lưu ý là gây buồn ngủ , khô miệng, gây blốc xoang nhĩ, nhĩ thất và nhịp tim chậm. Ngưng thuốc đột ngột có thể gây cơn tăng HA hoặc TMCT cục bộ.

+ Guanabenz, Guanfacine và Lofexidine: có tác dụng tương tự clonidine

+ Nhóm đồng vận thụ thể Imidazoline: đang được sử dụng với 2 loại thuốc là Rilmenidine và Moxonidine. (Pichard, Graham - 1996)

7.3.2.2. Ức chế Adrenergic ngoại biên (Peripheral Adrenergic Inhibitors)

+ Reserpine: Đơn trị liệu có tác dụng hạ áp kém (hạ HA: 3/5 mmHg) nhưng phối hợp với thiazide thì hạ áp tốt (hạ 14/11 mmHg) hơn cả khi dùng UCMC liều thấp và Nitrendipine (VA Cooperative Study Group - 1977. Griebenow - 1996, Kroenig - 1997). Tác dụng phụ là nghẹt mũi, tăng tiết dịch vị, suy nhược thần kinh.

+ Guanethidine, Guanadrel sulfate, Bethanidine, Debrisoquin: ít được sử dụng rộng rãi. Tác dụng phụ: tụt HA khi đứng rất mạnh.

7.3.2.3. Nhóm chẹn giao cảm alpha

Gồm Prazosine, Doxazosine, Terazosine, Trimazosin, Indoramin...

Tác dụng phụ hay gặp là: nhức đầu mệt mỏi

Dùng liều đầu tiên có thể gây hạ HA tư thế, vì vậy nên khởi đầu bằng liều thấp (Stokes và CS - 1977).

7.3.2.4. Nhóm chẹn giao cảm bêta

Gồm khá nhiều loại thuốc chia làm 3 loại chính: chẹn chọn lọc bêta 1, chẹn không chọn lọc (cả bêta 1 và bêta 2), phối hợp tác dụng chẹn bêta và chẹn giao cảm alpha. Hai nhóm chẹn giao cảm bêta lại chia ra thuốc có tác dụng thần kinh giao cảm nội tại (ISA +) và thuốc không có tác dụng này. Có thể kể một số thuốc chính như:

+ Chẹn giao cảm bêta không chọn lọc:
- Có ISA (+): Pindodol, Penbutolol, Alprennolol, Oxprenolol
- Không có ISA: Propranolol, Nadolol, Timolol, Sotalol, Tertatolol.

+ Chẹn giao cảm bêta chọn lọc:
- Có ISA (+): Acebutolol, Practolol, Celiprolol
- Không có ISA: Atenolol, Esmolol, Metoprolol, Bisoprolol v.v...

+ Chẹn alpha và bêta giao cảm: Labetalol, Carvedilol, Bucindolol.

Tác dụng phụ cần lưu ý là: Co thắt phế quản, gây nhịp tim chậm, suy tim. Các thuốc ISA (-) có thể gây tăng Triglyceride.

Chẹn giao cảm bêta thường được chọn là thuốc thứ hai (sau lợi tiểu) trong điều trị cao HA, thuốc còn tác dụng với TMCT cục bộ, chống loạn nhịp tim và giảm đột tử sau NMCT (Wikstrand và CS - 1991, MRC - 1992, Messerli và CS - 1997)

7.3.3. Nhóm thuốc dãn mạch

7.3.3.1. Thuốc dãn mạch trực tiếp

Gồm Hydralazine, Minoxidil, Nitrates là các thuốc thông dụng, ngoài ra còn có Pinacidil, Flosequinan, Endralazine và Cadralazine đang được nghiên cứu sử dụng. Nhóm thuốc này có tác dụng nhanh và rất mạnh nên được dùng trong điều trị cấp cứu các cơn THA hoặc điều chỉnh HA trong khi phẫu thuật (Saxena, Bolt - 1996, Wu và CS - 1996, Metavish - 1990, Kawakami - 1995).

Tác dụng phụ chung của nhóm này là: nhức đầu , đỏ da, tim nhanh. Hydralazine còn gây phản ứng giống lupus nên dùng thuốc thận trọng cho bệnh nhân có TMCT cục bộ, phình ĐM chủ bóc tách , tai biến mạch máu não (mới). Minoxidil có tác dụng phụ là gây mọc lông ở nhiều nơi trên cơ thể.

7.3.3.2. Nhóm đối kháng Calcium

Gồm các nhân: Benzothiazepine (Diltiazem) , Phenylalkylamine (Verapamil) và Dihydropyridine (Nifédipine...) ức chế kênh Calci loại L.

Thuốc được sử dụng gần đây là Mibefradil - 1 thuốc ức chế Calci trên kênh T và cả kênh L tác động tốt trên ngoại biên và cả trên tim (Triggle 1996, Braun 1996). Tuy nhiên do có tác dụng phụ là gây rối loạn các Enzym gan nên hiện tại không được dùng nữa.

Nhóm thuốc đối kháng Calcium có tác dụng hạ HA khá tốt, trong đó dihydropyridine tác dụng trên mạch ngoại biên mạnh hơn Diltiazem và Verapamil nhưng 2 thuốc sau lại có tác dụng trên TMCT cục bộ và loạn nhịp tim tốt hơn hidydropydine (Cumming và CS - 1991 , Furberg - 1995, Staessen và CS - 1997).

Tác dụng phụ của dihydropyridine chủ yếu là gây hạ HA quá mức, nhức đầu , bừng mặt, phù mắt cá chân và hồi hộp do nhịp nhanh. Verapamil gây nhịp tim chậm, rối loạn dẫn truyền và táo bón. Dihydropyridine và Verapamil có thể làm giảm co bóp cơ tim [Inotrope (-)].

Có 1 số khuyến cáo gần đây lưu ý trong việc dùng Dihydropyridine tác dụng nhanh vì thuốc này làm tăng tỷ lệ tai biến tim mạch và tử vong. Sử dụng dihydropyridine tác dụng chậm an toàn hơn và tác dụng phụ nguy hiểm mà một số tài liệu đề cập đến (như làm tăng nguy cơ TMCT cục bộ, gây chảy máu, gây ung thư) đã không được Tổ chức y tế thế giới và Hội THA quốc tế công nhận (Furberg - 1995, Messerli và CS - 1996, Alderman và CS -1997, Stassen - 1997, SYST-EUR Trial - 1997).

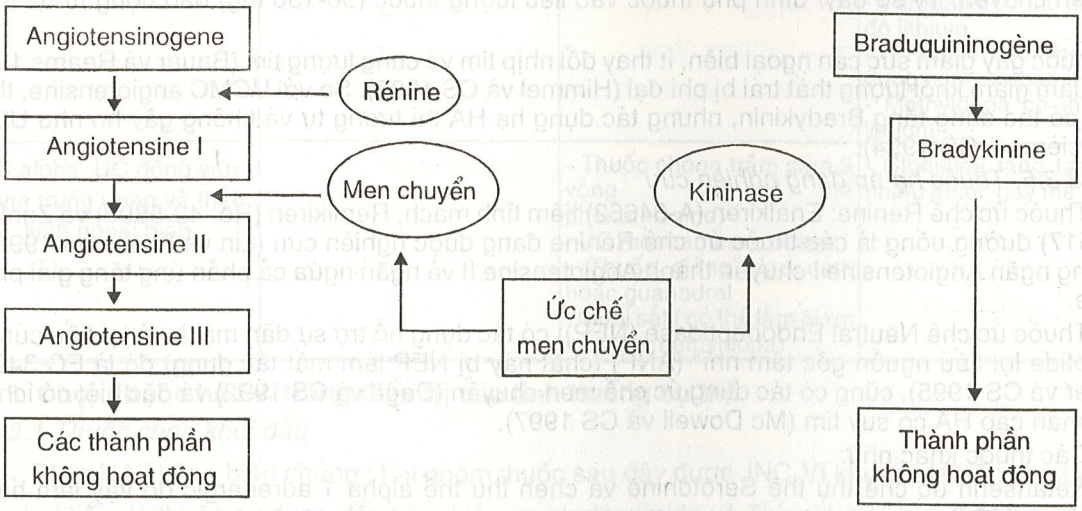
Các thuốc đối kháng canxi cũng làm giảm dầy thất trái và cải thiện dự trữ ĐM vành những ca có dày thất trái (Strauer - 1995, Schneider - 1996) do cao HA.

Nimodipine có tác dụng chống co thắt mạch máu ở các trường hợp xuất huyết não dưới mạng nhện (Popovic 1993) và Nitrendipine giảm được 42% đột quỵ ở người lớn tuổi bị cao HA tâm thu (Stressen và CS - 1997).

7.3.3.3. Thuốc ức chế men chuyển Angiotensine

Angiotensine II là chất gây co mạch rất mạnh, nó được chuyển hoá theo sơ đồ sau:

Sơ đồ 2:



Như vậy thuốc ức chế men chuyển sẽ ngăn cản Angiotensine I không biến thành Angiotensine II được, thêm nữa nó ức chế men Kininase không thể tác động trên Bradykinine để chuyển chất này thành các thành phần không hoạt động. Hệ quả của tác động thuốc ức chế men chuyển là: giảm đậm độ Angiotensine II và tăng đậm độ Bradykinine trong cơ thể. Đây chính là "hiệu quả kép" của thuốc UCMC là ngăn cản tác dụng xấu của Angiotensine II và phát huy tác dụng tốt của Bradykinine lên hệ tim mạch. (Bảng 2)

Bảng 2 : **Tác dụng của Bradykinine và Angiotensine II lên hệ tim mạch**

		Bradykinin	Angiotensine II
Cơ tim	Co bóp	Giảm	Tăng
	Tâm trương	Kéo dài (Ca^{++} ↓)	Rút ngắn (Ca^{++} ↑)
	Gây loạn nhịp	Giảm (Ca^{++}↓)	Tăng (Ca^{++} ↑)
	Phì đại thớ cơ xơ cơ tim	Giảm (ức chế tăng trưởng)	Tăng (KT tăng trưởng)
Mạch máu	Đàn hồi	Tăng (KT sản sinh NO)	Giảm
	Sức cản	Giảm (NO gây dãn mạch)	Tăng
	Phì đại tái cấu trúc	Ức chế	Kích thích

Cơ chế hoạt động của thuốc UCMC là gắn vào ion kẽm (Zn) của men chuyển và các gốc của UCMC có mấy nhóm chính:

- Gốc Sulfhydryl: Alacepril, Altiopril, Zofenopril
- Gốc Carbozyl: Bezanepril, Cilazapril, Peridopril, Quinapril, Ramipril, Delapril, Spirapril.
- Gốc Phosphoryl: Fosinopril, SQ 29852.

Đại đa số UCMC có thời gian bán huỷ dài tới 24 giờ (riêng Captopril thời gian này là 6-12 giờ và Moexipril là 12-18 giờ).

Chọn thuốc UCMC còn dựa vào tỷ số đáy/đỉnh của thuốc, các UCMC có tỷ số trên 50% là Cilazapril, Enalapril, Ramipril, Fosinopril, và Trandolapril. Các thuốc Captopril, Quinapril có tỷ số thấp (25-27%) (Theo Physicians Desk Reference - 1993).

Tác dụng phụ thường gặp của nhóm UCMC là : ho khan và co thắt phế quản , ít gặp hơn là mẩn đỏ da, mất vị giác, tăng kali máu và hạ bạch cầu.

7.3.3.4. Thuốc ức chế thụ thể Angiotensine II

Losartan là thuốc ức chế chọn lọc trên AT1 (thụ thể Angiotensive II) được sử dụng rộng rãi tại Mỹ từ 1995. Các thuốc khác trong nhóm này là Valsartan, Irbesartan. Tác dụng hạ HA tương tự thuốc ức chế men chuyển. Tỷ số đáy/ đỉnh phụ thuộc vào liều lượng thuốc (50-150 mg) dao động từ 52% đến 74%.

Thuốc gây giảm sức cản ngoại biên, ít thay đổi nhịp tim và cung lượng tim (Bauer và Reams 1995), không làm giảm khối lượng thất trái bị phì đại (Himmel và CS 1996). So với UCMC angiotensine, thuốc không có tác dụng tăng Bradykinin, nhưng tác dụng hạ HA thì tương tự và không gây ho như UCMC (Laourcière và CS 1994).

7.3.3.5. Thuốc hạ áp đang nghiên cứu

* Thuốc ức chế Renine: Enalkiren (A-64662) tiêm tĩnh mạch, Remikiren (Ro -42-5892) và Zankiren (A-72517) đường uống là các thuốc ức chế Renine đang được nghiên cứu (Lin và Frishman 1996) có tác dụng ngăn Angiotensine I chuyển thành Angiotensine II và ngăn ngừa cả phản ứng tăng giải phóng Renine.

* Thuốc ức chế Neutral Endopeptidase (NEP): có tác dụng hỗ trợ sự dãn mạch và lợi tiểu của yếu tố "peptide lợi tiểu nguồn gốc tâm nhĩ" (ANP) (chất này bị NEP làm mất tác dụng) đó là EC 342411 (Fettner và CS 1995), cũng có tác dụng ức chế men chuyển (Dage và CS 1992) và đặc biệt có ích cho bệnh nhân cao HA có suy tim (Mc Dowell và CS 1997).

* Các thuốc khác như:

- Ketanserin ức chế thụ thể Serotonine và chẹn thụ thể alpha 1 adrenergic do vậy làm hạ HA (Robertson 1990).
- Đồng vận Dopamine gồm Carmoxirole ức chế giải phóng Noradrenaline (Heausler và CS 1992) Fenoldoman dãn mạch thận (Taylor và CS 1996) và Dihydroergotoxine (Mercuno và CS 1992).
- Thuốc mở kênh Kalium gồm Pinacidil, Nicorantil, Cromakalim gây dãn mạch do mở kênh Kalium và tăng dòng K từ cơ trơn thành mạch (Litenberg và CS 1996)
- Các thuốc đang nghiên cứu trong 1 tương lai xa là:

+ Đối kháng thụ thể Endothelin (Li và CS 1994).

+ Đối kháng thụ thể Vasopressin (Burell và CS 1994)

+ Bảo vệ nội mạc mạch máu (bao gồm cả yếu tố thư dãn nguồn gốc nội mạc - EDRF) (Burell và Johnston 1995).

7.4. Tương tác thuốc hạ huyết áp

Bảng 3 :

TƯƠNG TÁC THUỐC CHỌN LỌC TRONG ĐIỀU TRỊ THA (*)			
Nhóm thuốc	Hiệu quả tăng	Hiệu quả giảm	- Hiệu qủa đối với thuốc khác
Lợi tiểu	- Lợi tiểu tác động ở vị trí khác trong nephron (vd: furosemide + thiazides)	- Thuốc chuyển Resin - Kháng viêm không steroid - Steroid	- Lợi tiểu làm tăng lithium trong huyết thanh - Lợi tiểu giữ K^+ làm xấu hơn tình trạng tăng K^+ máu do UCMC
UC bêta	- Cimetidine (UC bêta chuyển hoá tại gan) - Quinidine (UC bêta chuyển hoá tại gan) - Thức ăn (UC bêta chuyển hoá tại gan)	- Kháng viêm không steroid - Ngưng clonidine - Rifampin và phenobarbital	- Propranolol làm men gan tăng dung nạp thuốc - UC bêta che đậy và kéo dài hạ đường huyết do insulin - Dùng chung với đối kháng calcinondihydropyridine gây blốc tim
UCMC	- Chlopromazine hoặc clozapine	- Kháng viêm non-steroid - Antacids - Thức ăn giảm hấp thu (moexipril)	- UCMC làm tăng lithium huyết thanh - UCMC làm tăng K^+ máu khi dùng kèm lợi tiểu giữ K^+
Đối kháng Calci	- Nước bưởi (vài loại dihydropyridine) - Cimetidine hoặc ranitidine	- Rifampin và phenobarbital	- Tăng nồng độ Cyclosporine - Nondihydropyridine tăng nồng độ digoxin, quinidine, sulfonylureas và theophyline - Verapamil có thể hạ nồng độ lithium - Prazosin có thể giảm dung nạp verapamil - Methyldopa có thể tăng lithium
UC alpha, UC đồng vận alpha trung ương và thần kinh ngoại biên		- Thuốc chống trầm cảm 3 vòng (và có thể phenothiazine) - UC monoamine oxidase - Thuốc giống giao cảm hoặc guanadrel - Muối sắt (có thể làm giảm hấp thu methyldopa)	- Clonidine tăng tác dụng nhiều thuốc gây mê.

8. Chọn thuốc hạ HA trong điều trị các tình huống cụ thể

8.1 Thuốc chọn khởi đầu

+ Tăng HA không biến chứng : hai nhóm thuốc sau đây được JNC-VI khuyên là nên chọn ưu tiên:

- Lợi tiểu: là thuốc sử dụng đầu tiên, hiện nay Indapamide và Thiazides là loại được ưa chuộng.

- Chẹn bêta giao cảm: là thuốc được chọn điều trị sau lợi tiểu.

Các nhóm thuốc khác như đối kháng canxi, ức chế men chuyển... đều có thể được chọn khi điều trị khởi đầu tùy theo tình trạng của bệnh.

Khi dùng các thuốc này có thể xảy ra các tình huống và nên được xử lý như sau:

a) Thuốc có tác dụng tốt: tiếp tục dùng và tìm liều lượng tối thiểu có tác dụng duy trì HA ở mức độ mong muốn.

b) Thuốc đáp ứng chưa tốt nhưng dung nạp được: dùng phối hợp thêm thuốc thứ 2 khác nhóm.

c) Thuốc không đáp ứng hoặc có tác dụng phụ: thay thuốc nhóm khác.

d) Nếu đã sử dụng như b và c mà không hạ được HA đến mức cần thiết thì phải tiếp tục cho thêm các thuốc nhóm khác.

Việc chọn được 1 thuốc có tác dụng ngay ban đầu rất quan trọng, người bệnh có thể sử dụng lâu dài thuốc này trong 10,20 năm... mà thuốc vẫn có hiệu qủa. Bảng 2 có thể dùng để tham khảo việc chọn thuốc khởi đầu cho người cao HA có một số bệnh kèm theo:

Bảng 2 :

	Lợi tiểu	ức chế giao cảm bêta	ức chế giao cảm alpha	ức chế men chuyển	Đối kháng canxi	
					Verapamil và Diltiazem	Dihydro Pyridine
Người già	+ +	±	+	+	+	+
Đau thắt ngực	+	+ +	+	+	+ +	+ +
Sau NMCT	+	+ +	+	+ +	+	-
Suy tim	+ +	±	+	+ +	-	ư
TB mạch não	+	+	±	+	+	+
Bệnh thận	+ +	±	+	+ +	+	+
Tiểu đường	±	-	+ +	+ +	+	+
Rối loạn chuyển hoá mỡ	-	-	+ +	+	+	+
Bệnh tiền liệt tuyến			+ +			

Ghi chú:

++ : nên chọn; + : dùng được;

± : thận trọng khi dùng; - : không dùng

Dùng UCMC trong bệnh thận: cần loại trừ hẹp ĐM thận trước khi cho điều trị.

8.2. Phối hợp thuốc hạ áp

Việc lựa chọn thuốc khi điều trị phối hợp cũng cần được cân nhắc kỹ lưỡng. Theo nhiều nghiên cứu thì lợi tiểu liều thấp phối hợp với tất cả các nhóm thuốc khác đều làm tăng hiệu qủa hạ HA (Fishman và CS 1994, Andrén và CS 1983). Các biệt dược đã được phối hợp sẵn thường là:

* Thiazides + chẹn giao cảm bêta: Diac, Lopressor - HCT, Corzide, Inderide, Timolide...

* Thiazides + ức chế men chuyển: Capozide, Zestoretic, Vasoretic, Co-Renitec...

* Thiazides + Reserpine: Hydropréss, Diupres...

Phối hợp đối kháng Canxi với thuốc UCMC cũng thường được dùng như: Lotrel, Teczem, Tarka.v.v... Theo khuyến cáo của JNC VI (1997) thì liều thấp UCMC và đối kháng Canxi (trừ nhóm Dihydropyridina) vừa làm hạ HA và giảm proteine hiệu quả hơn là dùng đơn độc từng thứ một (Epstein và Bakris 1996), nếu phối hợp UCMC với dihydropyridine có thể làm giảm tác dụng phụ là phù mắt cá chân (Gradman và CS 1997). Tác dụng lợi tiểu cũng được tăng thêm khi dùng Metolazone với một thuốc lợi tiểu quai trong cao HA có suy thận, hoặc ở bệnh thận do tiểu đường việc phối hợp UCMC và đối kháng Canxi có tác dụng tốt hơn dùng đơn trị liệu.

Khi phải dùng phối hợp thuốc thứ 3 và thứ 4 cũng phải dựa trên nguyên tắc chọn các thuốc có cơ chế tác động khác nhau. Nhiều tác giả thường dùng lợi tiểu - chẹn bêta giao cảm sau đó thêm Nifedipine, Prazosine hoặc Hydralazine và sự phối hợp của một trong ba thứ trên đều có tác dụng hạ HA tương

tự (Ramsay và CS 1987); một số người khác dùng Captopril, Nifédipine và Hydralazine cũng thấy tác dụng hạ áp của các thuốc này gần giống như nhau nhưng UCMC tốt hơn (Bevan và CS 1993).

Có một số trường hợp phải dùng đến trên 3 thứ thuốc mà HA giảm rất ít nên được xếp vào loại: "Tăng HA kháng trị". Theo nhiều tác giả thì có thể do chế độ ăn vẫn còn nhiều muối và liều lợi tiểu chưa thích hợp (Grave và CS - 1989) hoặc do không dung nạp thuốc, liều lượng thuốc hạ áp không thích hợp và tăng HA thứ phát (Yakovlevitch và Black 1991) một số khác có liên quan đến rượu và khá nhiều trường hợp việc điều trị hạ HA đúng phương pháp không được theo dõi và thực hiện đầy đủ. (Shea và CS 1992, Redom và CS 1997).

Một số tác giả cho rằng điều trị "THA kháng trị" với liều lợi tiểu thích hợp cộng với đối kháng Canxi với UCMC và Minoxidil có thể đạt kết qủa tốt (Pontremoli 1991).

8.3. Thuốc chọn theo từng tình huống của THA

8.3.1. Điều trị lâu dài

CHỈ ĐỊNH	THUỐC
Chọn bắt buộc (trừ khi có chống chỉ định)	
Tiểu đường (type 1) có protein niệu	UCMC
Suy tim	UCMC, lợi tiểu
THA tâm thu đơn độc lớn tuổi	Lợi tiểu (thích hợp hơn), UC calci (DH tác dụng dài
Nhồi máu cơ tim	UC bêta (non-ISA), UCMC (khi rối loạn chức năng tâm thu)
Thuốc có hiệu quả với bệnh cùng xảy ra	
Đau thắt ngực	UC bêta, UC calci
Nhanh nhĩ, rung nhĩ	UC bêta, UC calci (không phải nhóm DHP)
THA do cyclosporine (cẩn thận với liều cyclosporine)	UC calci
Tiểu đường (type 1 và 2) có protein niệu	UCMC (thích hợp hơn), UC calci
Tiểu đường (type 2)	Lợi tiểu liều thấp
Rối loạn lipit huyết	UC alpha
Run vẫy (Tremor)	UC bêta (không chọn lọc tim)
Suy tim	Carvedilol, Losartan
Cường giáp	UC bêta
Migraine	UC bêta (không chọn lọc tim), UC calci (không phải nhóm DHP)
NMCT	Diltiazem, verapamil
Loãng xương	Thiazide
THA trước mổ	UC bêta
U xơ tiền liệt tuyến	UC alpha
Suy thận (cẩn thận khi THA do động mạch thận và créatinine > 265,2 mmol/L (3mg/dL)	UCMC

Chú ý đến thuốc có tác dụng không mong muốn với bệnh cùng xảy ra	
Bệnh co thắt phế quản	UC bêta
Trầm cảm	UC bêta, đồng vận alpha trung ương, reserpin
UC bêta, lợi tiểu liều cao	
Rối loạn lipit huyết	UC bêta, (non - ISA), lợi tiểu (liều cao)
Goutte	Lợi tiểu
Bloc tim độ 2,3	UC bêta, UC calci (non-DHP)
Suy tim	UC bêta (trừ carvedilol), UC calci (trừ amlodipine, felodipine)
Bệnh gan	Labetalol, methyldopa
Bệnh mạch máu ngoại vi	UC bêta
Thai	UCMC, UC thụ thể angiotensin II
Suy thận	Thuốc giữ potassium, UCMC
Bệnh mạch máu thận	UC thụ thể angiotensin II

(Tài liệu: JNC VI-High blood pressure -1997)

8.3.3. Điều trị cao HA cấp cứu và khẩn cấp:

Thuốc (Đường tiêm)					
Thuốc	Liều	Thời gian bắt đầu TD	Thời gian kéo dài	Ứng tác bất lợi	Chỉ định đặc biệt
Dãn mạch Sodium nitroprusside	0,25 -10mg/kg mỗi phút TTM (liều tối đa chỉ 10 phút)	Tức thì	1-2 phút	Buồn nôn, nôn, giật cơ, đổ mồ hôi, nhiễm độc thiocyanate và cyanide	Hầu hết các THA cấp cứu, cẩn thận khi áp lực nội sọ cao hoặc tăng azôt máu
Nicardipine	5-15 mg/giờ TM	5-10 phút	1-4 giờ	Nhịp nhanh, nhức đầu, đỏ mặt viêm tĩnh mạch khu trú	Hầu hết THA cấp cứu trừ suy tim cấp; cẩn thận khi thiểu năng vành
Fenoldopam mesylate Nitroglycerin	0,1-0,3 mg/kg mỗi phút TM 5-100mg/phút TTM (**)	< 5phút 2-5 phút	30 phút 3-5 phút	Nhịp nhanh, nhức đầu, buồn nôn, đỏ mặt Nhức đầu, ói mửa, Met Hb máu, dung nạp thuốc khi dùng lâu	Hầu hết THA cấp cứu trừ tăng nhãn áp. Thiếu máu cơ tim
Enalaprilat	1,25-5mg mỗi 6 giờ TM	15-30 phút	6 giờ	Tụt HA khi rénin cao; đáp ứng thay đổi	Suy thận trái cấp; tránh trong NMCT cấp
Hydralazine	10-20 mg TM 10-50 mg TB	10-20 phút 20-30 phút	3-8 giờ	Nhịp nhanh, đỏ mặt, nhức đầu, ói mửa, làm nặng đau thắt ngực Buồn nôn, đỏ mặt, nhịp nhanh, đau ngực	Kinh giật

Diazoxide	50-100 mg TM nhắc lại hoặc TTM 15-30 phút	2-4 phút	6-12 giờ		Hiện nay ít dùng khi không có phương tiện theo dõi chặt chẽ
Ức chế giao cảm Labetalol	20-80mg TM mỗi 10 phút 0,5-2 mg/phút TTM	5-10 phút	3-6 giờ	Ói mửa, ngứa da đầu, nóng cổ họng, chóng mặt, buồn nôn, bloc tim, tụt HA tư thế	Hầu hết THA cấp cứu trừ suy tim cấp
Esmolol	250-500 mg/kg/phút cho 1 phút sau đó 50-100 mg/kg/phút cho 4 phút, có thể lặp lại	1-2 phút	1-2 phút	Tụt HA, buồn nôn	Bóc tách động mạch chủ, quanh phẫu thuật
Phentolamine	5-15mg TM	1-2 phút	3-10 phút	Nhịp nhanh, đỏ mặt, nhức đầu	Thừa Catecholamin

Các thuốc thường dùng đường tĩnh mạch hiện nay là Nicardipine, Nitroglycerine, Enalapril và Labetalol. Trong hoàn cảnh cụ thể của Việt Nam không phải lúc nào cũng có thể nhanh chóng giải quyết các cơn cao HA tối cấp bằng thuốc tiêm, vì vậy có thể sử dụng các loại thuốc sau đây (với điều kiện là cho liều lượng thích hợp và theo dõi HA liên tục để hạ HA trong 2 giờ đầu không quá 25% mức HA ban đầu (HA trung bình) và 2-6 giờ sau đạt mức HA 160/100 mmHg.

- Nifedipine (tác dụng nhanh) nhỏ dưới lưỡi: 5mg, 10mg, 15mg, 20mg...
- Nitroglycerine: xịt hoặc ngậm dưới lưỡi: 0,4mg, 0,8mg, 0,12mg
- Captopril: 6,5mg -50mg (tác dụng sau 15 phút)
- Clonidine: 0,2mg-0,8mg (tác dụng sau 30 phút)
- Labetalol: 100-200mg (tác dụng sau 30 phút) (Kaplan 1998)

9. Kết luận

Lựa chọn thuốc điều trị cao HA sao cho phù hợp với từng đối tượng bệnh nhân là việc làm rất cần thiết đối với người thầy thuốc lâm sàng. Sự lựa chọn này phải dựa trên những tiêu chuẩn bệnh lý của từng đối tượng, cũng như những kiến thức cơ bản về các nhóm thuốc hạ HA sẽ được sử dụng . Mục đích sự lựa chọn là tìm được một phương pháp điều trị bằng thuốc thích hợp, có hiệu quả chắc chắn và lâu dài đồng thời giảm được phản ứng phụ của thuốc đối với người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. JNC VI 1997: *High Blood Pressure*
2. N.M Kaplan: *Clinical hypertension*, 7 Edition, William - Wilkin 1998
3. *J.Hypertension* - 1994, 1995, 1996, 1997
4. Angeli P và CS: *A comparison of fublingual captopril and Nifedipine in immediate treatment of hypertension emergencies. A randomized, single blind trial.* (Arch. Intern. Med 1991, 151)
5. Duty S, Ewston AH: *Potassium channel openers - Pharmacological effects and future uses.* (Durg. 1990, 40)
6. Gelmers HJ và CS: *A controlled of nimodipine in acute ischemic stroke.* (N. Engl. J. Med. 1988, 318)
7. Huey J và CS: *Clinical evalua tion of intravenous Labetalol for the treatment of hypertensive urgencies* (Am. J. Hypertens. 1988,1)
8. Jacker M và CS: *Oral Nifedipine vs Clonidine in the treatment of urgent hypertension* (Arch. Intern. Med. 1989, 149)
9. *Kincaid - Smith P: Malignant hypertension* (J. Hypertens. 1991,9)
10. Opie LH: *Sublingual nifedipin*

Xử trí chứng rối loạn lipid máu

Khuyến cáo số 6 của Hội Tim mạch học quốc gia Việt Nam (1998)

(Management of Dyslipidemia - Recommendations No 06 (1998) of the Vietnam National Heart Association)

Đã thông qua Hội đồng khoa học Hội Tim mạch học quốc gia Việt Nam .
Báo cáo tại Đại hội Tim mạch học Việt Nam lần thứ VII, Đà Lạt tháng 11 năm 1998.

Tiểu Ban biên soạn:
GS.PTS.**Phạm Tử Dương** (Trưởng tiểu ban)
GS. **Phạm Văn Cự**
GS.PTS. **Thái Hồng Quang**
PTS. **Lê Thị Thanh Thái**

I- MỐI LIÊN HỆ GIỮA BỆNH VỮA XƠ ĐỘNG MẠCH VÀ CHỨNG RỐI LOẠN LIPID MÁU

1. *Theo tài liệu của Tổ chức Y tế thế giới*, ở các nước phát triển, tử vong nhiều nhất là do bệnh tim (32%) mà chủ yếu là bệnh vữa xơ động mạch (VXĐM), 13% do tai biến mạch mãu não, nhiều hơn hẳn các loại bệnh khác.

Ở nước ta, bệnh VXĐM với các biểu hiện lâm sàng như suy vành, đột tử, nhồi máu cơ tim, nhồi máu não... trước đây ít gặp, đang có xu hướng tăng nhanh theo nhịp độ phát triển của xã hội và theo dự báo sẽ trở thành một bệnh đáng lo ngại cho sức khoẻ những người có tuổi sau năm 2000. Điều tra của PGS. Nguyễn Văn Tảo năm 1987 khi mổ 150 tử thi ở bệnh viện 108 cho thấy tổn thương VXĐM đã có ở 23% số người thuộc lứa tuổi 18-24 (độ I), ở 58% thuộc lứa tuổi 25-29 (độ I và II) và 100% ở lứa tuổi ≥ 30, với độ vữa xơ nặng dần theo tuổi (4).

Cho đến nay , người ta vẫn còn chưa rõ nguyên nhân gây VXĐM nhưng đã phát hiện được nhiều yếu tố nguy cơ tác động đến sự hình thành và phát triển bệnh. Trong các yếu tố nguy cơ đó, chứng rối loạn lipid máu được coi là một trong những yếu tố quan trọng nhất.

2. *Lipid di chuyển trong máu dưới dạng kết hợp với apoprotein và mang tên lipoprotein.* Bằng điện di và siêu ly tâm, người ta đã tách lipoprotein ra nhiều thành phần:

- Chylomicron do các tế bào niêm mạc ruột tạo nên từ mỡ trong thức ăn, chứa nhiều triglycerid ngoại lai (TG) đổ vào mạch dưỡng chấp.
- VLDL (very low density lipoprotein) là lipoprotein có tỷ trọng rất thấp chủ yếu do gan, một phần nhỏ do ruột tổng hợp, mang nhiều TG nội sinh.
- LDL (low density lipoprotein) là lipoprotein có tỷ trọng trung gian là các chất dư còn lại (remnant) sau chuyển hoá VLDL.
- LDL (low density lipoprotein) là lipoprotein có tỷ trọng thấp do chuyển hoá từ VLDL và IDL, mang apoprotein B, có nhiệm vụ vận chuyển cholesterol (CT) đến các tổ chức.
- HDL (high density lipoprotein) là lipoprotein có tỷ trọng cao, mang apoprotein AI, có nhiệm vụ vận chuyển CT dư thừa từ các tổ chức về gan.

Ngoài các thành phần trên, người ta lại phát hiện thêm lipoprotein (a), lipoprotein này do gan tổng hợp, giàu CT, mang apoprotein (a) và B

Bảng 1. *Các thành phần của lipoprotein máu*

Lipoprotein	Cholesterol tự do	Cholesterol este	Triglycerid	Phospholipid	Apoprotein
Chylomicron	0,5-1%	1-3%	86-94%	3-8%	1-2%
VLDL	6-8	12-14	55-65	12-18	5-10
LDL	5-10	35-40	8-12	20-25	20-24
HDL	3-5	14-18	3-6	20-30	45-50
IDL	7-9	27-33	15-27	19-23	15-19

Từ 1965, Fredrickson đã phân chứng rối loạn lipoprotein máu thành 5 typ, sau này typ II được tách ra thành IIa và IIb:

Bảng 2. *Các typ rối loạn lipoprotein máu*

Typ	I	IIa	IIb	III	IV	V
Cholesterol	↑	↑			BT	
Triglycerid	↑↑	BT				
Lipoprotein	↑ chylo - micron	↑ LDL	↑ LDL ↑ VLDL	↑ IDL	↑ VLDL	↑ VLDL + chylomic

(BT= bình thường)

Theo Turpin, 99% các trường hợp rối loạn lipoprotein máu xảy ra với 3 typ: IIa, IIb, và IV, 99% các trường hợp bị VXĐM nằm trong các typ IIa, IIb, III và IV (12). Lipoprotein (a) cũng gây XVĐM.

Trên lâm sàng, de Gennes cũng đề nghị một bản phân loại đơn giản hơn dựa trên các thông số chính là CT và TG, dễ áp dụng:

- Tăng cholesterol máu đơn thuần
- Tăng triglycerid máu đơn thuần
- Tăng lipid máu hỗn hợp (cả CT và TG).

Hiện nay ở nhiều labô sinh hoá bệnh viện nước ta, với các thiết bị hiện đại, các xét nghiệm CT, TG, HDL-C đã trở thành thường quy, từ đó tính ra LDL-C theo công thức của Friedwald:

LDL-C mmol/l = CT-(HDL-C) - (TG/2,2)

hoặc LDL-C mg/dl = CT - (HDL -C) - (TC/5)

(với điều kiện TG < 4,6 mmol/l hoặc < 400mg/dl), một số nơi còn định lượng được apoprotein AI và B nên ngoài cách phân loại chính theo de Gennes, các thày thuốc còn biết được thay đổi của HDL, LDL và các apoprotein nữa.

Trên thực tế lâm sàng, rối loạn lipid máu được xác định khi có tăng CT toàn phần, tăng TG, tăng LDL-C, giảm HDL-C, giảm apoprotein AI, tăng apoprotein B.

Ở nước ta, nghiên cứu của Trịnh Đình Cần (1996) trên 405 người lớn có tuổi trung bình 45,4 thấy 36,7% có tăng CT đơn thuần, 37,3% có tăng TG đơn thuần và 26% tăng hỗn hợp (1); nghiên cứu của Nguyễn Bích Hà (1994) trên 118 bệnh nhân tim mạch cho thấy CT tăng trong 44% bệnh nhân nhồi máu cơ tim, 51,9% số bệnh nhân tăng huyết áp, TG tăng trong 24% và 40,0%, apoprotein B tăng trong 92% và 75%, HDL-C giảm trong 68% và 67,3%, apoprotein AI giảm trong 80% và 71,1% (2).

3. Có nhiều bằng chứng về mối liên quan giữa lipid và bệnh VXĐM.

Rối loạn lipid máu và bệnh VXĐM:

- Lipid, nhất là cholesterol este là thành phần quan trọng trong mảng VXĐM
- Năm 1930, 2 nghiên cứu độc lập của Muller và của Thanhauser và Magendantz đã phát hiện có mối tương quan giữa tăng CT máu và bệnh VXĐM.

- Kanel và CS ở Framingham (1971) trên 5.000 bệnh nhân theo dõi trong 14 năm thấy nguy c bệnh mạch vành là 1 khi CT < 2g/l, tăng lên 2,25 và 3,25 khi CT tăng lên 2,4-2,5g/l và > 2,6g/l.

Anderson và CS cũng ở Framigham (1987) theo dõi số người sống 30 năm thấy là 85% nếu C ban đầu ≤1,8g/l giảm xuống 77% nếu CT ban đầu 1,81-2,2g/l, 73% nếu CT ban đầu 2,21-2,6 g/l, 68 nếu CT ban đầu > 2,6g/l.

Nghiên cứu MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial, 1982) trên 361.662 nam tuổi 35-57 thâ nguy cơ tử vong do bệnh mạch vành không có khi CT < 1,7g /l, tăng nhẹ khi CT từ 1,4 tăng lên 2g nhưng tăng gấp 3 lần khi CT tăng lên 3g/l.

Nghiên cứu PROCAM (Prospective Cadiovascular Munster Study , 1985) trên 30.000 người the dõi trong 6 năm thấy nhồi máu cơ tim là 29,4% khi CT > 3g/l và HDL-C < 0,35g/l giảm xuống 0,6% k CT < 2g/l và HDL-C > 0,55g/l, là 9,4% khi TC < 1,5g/l tăng lên 12,8% khi TG > 2g/l.

- Điều trị chứng rối loạn lipid máu là làm giảm nguy cơ tai biến mạch vành:

- Nghiên cứu LRC (Lipid Reseach Clinic Coronary Primary Prevention Trial, 1984) trên 3806 nam tuổi 40-49, dùng cholesterol so sánh với placebo, theo dõi trong 7 năm thấy thuốc làm giảm 13,9 CT, 20,3% LDL -C và làm giảm 19% nhồi máu cơ tim không tử vong, 24% tử vong do mạch vành; nế làm giảm được 1% CT thì làm giảm được 2% nguy cơ bệnh mạch vành, giảm 20% LDL-C thì làm giả được 40% nguy cơ, với CT > 1,8g/l thì cứ tăng 0,1g/l sẽ tăng 5% tử vong chung và 9% tử vong do bện mạch vành.

- Nghiên cứu HHS (Heslisinski Heart Study, 1987) trên 4081 người, tuổi 40-55, dùng gemfibroz có so sánh với placebo, theo dõi 5 năm thấy thuốc làm giảm 10% CT, 11% LDL-C, 35% TC, làm tăn 11% HDL-C, đồng thời làm giảm 34% tai biến mạch vành (kể cả tử vong), cứ tăng 0,01g/l HDL-C th làm giảm được 2-4% nguy cơ bệnh mạch vành.

- Nghiên cứu 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994) trên 4444 bệnh nhân dùn simvastatin so sánh với Placebo, theo dõi trong 5,4 năm thấy thuốc làm giảm 25% CT, 35% LDL-C tăng 8% HDL-C, giảm 37% nhồi máu cơ tim không tử vong, 37% nhu cầu tái tạo mạch vành, 42% tử vong do tim, 30% tử vong chung.

- Năm 1995 , Goud và CS phân tích 35 nghiên cứu lớn ở nhiều nước, ngẫu nhiên, có đối chứn trên 77.257 bệnh nhân được theo dõi trong 2-12 năm thấy nếu làm giảm 20% CT thì làm giảm đượ 18,1% tử vong chung và 24,1% tử vong do bệnh mạch vành.

- Những nghiên cứu gần đây như REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin Study) dùn pravastatin, FATS (Familial Atherosclerosis Treatment Study, 1990) dùng lovastatin và colestipol hoặ niacin, SCOR (San Francisco Specialized Center of Reseach, 1990) dùng lovastatin và colestipol MAAS (Multicenter Anti-Atheroma Study, 1994) dùng simvastatin, của Habmann và CS dùng fenofi brat... lại cho thấy các thuốc không những đã hạn chế sự phát triển mà còn làm thoái triển đáng kể mảng VXĐM.

Người ta đã giải thích khi có tăng LDL và CT, LDL nhỏ và đặc biệt dễ được hình thành và chui vào lớp dưới nội mạc, ở đó bị oxy -hoá, LDL oxy -hoá dễ được monocyt-đại thực bào tiếp nhận để trở thành tế bào bọt, khởi đầu cho các tổn thương VXĐM. LDL oxy-hoá còn ức chế nội mạc thành mạch tổng hợp EDRF/NO là chất giãn mạch làm giảm các chức năng của nội mạc điều hoà trương lực thành mạch, chống kết tập tiểu cầu, cân bằng đông và chống đông máu. Tăng LDL còn làm cho các mảng VXĐM đã có trở nên không chắc, dễ bị nứt loét, tạo tiền đề cho huyết khối hình thành gây tắc lòng mạch.

Những bằng chứng trên đây khẳng định việc can thiệp vào chứng rối loạn lipid máu là cần thiết để làm giảm các tai biến do VXĐM gây nên.

II. XỬ TRÍ CHỨNG RỐI LOẠN LIPID MÁU

1. Chứng rối loạn lipid máu có thể là nguyên phát hay thứ phát. Đối với thể thứ phát, phải điều trị bệnh chính gây nên chứng đó (ví dụ bệnh đái tháo đường, cường giáp...) hoặc phải ngừng một số thuốc gây rối loạn lipid máu như hypothiazid, cyclosporin...

2. Mục tiêu điều trị chứng tăng lipid máu là đưa các thông số lipid về giới hạn bình thường hoặc gần bình thường.

Việc chọn mục tiêu điều trị thích hợp phải dựa vào việc phát hiện và đánh giá tính chất của các yếu tố nguy cơ trên bệnh nhân như tiền sử suy mạch vành, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não, tăng huyết áp, đái tháo đường, tăng fibrinogen máu, hút thuốc lá, tình trạng béo (chỉ số khối lượng cơ thể (BMI) 25), tuổi50...

- Với các bệnh nhân có nguy cơ cao như suy mạch vành, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não: chọn mục tiêu A.

- Với các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ khác được xếp là nguy cơ thấp hơn: chọn mục tiêu B.

Bảng 3. *Các mục tiêu điều trị*

Các thông số	Giá trị bình thường (tuổi 45-74) (2)	Mục tiêu điều trị A (nguy cơ cao)	Mục tiêu điều trị B (nguy cơ thấp)
Cholesterol	4,37 ± 0,41 mmol/l	< 4,4 mmol/l (<170mg/dl)	< 5,2 mmol/l (<200mg/dl)
Triglycerid	1,68 ± 0,23 mmol/l	< 1,7 mmol/l (<150mg/dl)	< 2,3 mmol/l (<200mg/dl)
LDL-C	2,45mmol/l*	< 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl)	< 3,2mmol/l (< 125mg/dl)
HDL-C	1,16 ± 0,11 mmol/l	> 1,15 mmol/l (> 45mg/dl)	> 0,9mmol/l (> 35mg/dl)
Apoprotein AI	118,7 ± 11,8 mg/dl	> 115 mmol/l	> 95 mg /dl
Apoprotein B	81,4 ± 9,8 mg/dl	< 80 mmol/l	< 100 mg/dl
CT/HDL-C	3,8 ± 0,55	< 4	<5

** Tính theo công thức Friedwald.*

3. Các biện pháp can thiệp vào chứng rối loạn lipid máu:

- Trước hết phải điều chỉnh chế độ ăn trong 2-3 tháng. Không quá vội vã dùng ngay thuốc. Trong nhiều trường hợp, chỉ bằng chế độ ăn hợp lý nhất là với các rối loạn ở mức độ nhẹ và vừa, kết hợp với giảm cân nếu béo, thì các trị số CT, TG, LDL-C, đều giảm rõ rệt.

- Chỉ khi chế độ ăn uống không đủ hiệu lực, CT vẫn > 6,5 mmol/l và hoặc TG > 2,3mmol/l thì mới dùng thuốc. Trong khi dùng thuốc, vẫn phải duy trì chế độ ăn hợp lý, 2-3 tháng một lần phải xét nghiệm lại các thông số.

- Tăng cường hoạt động thể lực: thể dục vừa sức, đi bộ. Hoạt động thể lực làm tăng HDL-C, phải tập ít nhất 30 phút mỗi ngày, tập đều hàng ngày hoặc ít nhất 3 lần mỗi tuần, nếu ngừng tập thì những kết quả tốt sẽ mất ngay.

A. Chế độ ăn

- Giảm cân nếu thừa cân: đưa BMI xuống < 22 bằng chế độ giảm calo, tăng cường vận động thể lực. Giảm cân sẽ tham gia điều chỉnh có hiệu lực rối loạn lipid máu, làm giảm CT và TG máu .

- Giảm mỡ động vật chứa nhiều acid béo no, các acid béo này làm tăng CT máu.

- Tăng dầu thực vật chứa nhiều acid béo không no, ăn cá có nhiều acid béo không no họ omega -3, các acid béo này làm giảm CT máu.

- Giảm các thức ăn chứa nhiều cholesterol như bồ dục, óc, tim, lòng đỏ trứng, gan...

- Tăng rau, quả tươi, uống sữa đậu nành.

- Hạn chế bia, rượu nhất là khi tăng TG.

- Typ IIb, IV; giảm glucid.

B. Thuốc

Nhiều thuốc đã được dùng trong điều trị chứng rối loạn lipid máu và đã được khẳng định hiệu lực qua các công trình nghiên cứu:

1. *Nhựa trao đổi ion* (Cholestyramin, Colestipol):

- Thuốc uống không bị hấp thụ qua niêm mạc ruột, không bị các men tiêu hoá tác động, có khả năng trao đổi ion Cl^- với Acid mật làm cho acid mật ở dạng liên kết không bị hấp thu trở lại mà theo phân để thải ra ngoài; như vậy cắt chu trình ruột -gan của acid mật và làm giảm CT, LDL, tăng nhẹ HDL; thuốc có thể làm tăng TG và VLDL.

- Tác dụng phụ: dễ gây đầy bụng, buồn nôn, táo, cản trở hấp thu các vitamin tan trong lipid và một số thuốc như digitalis, thuốc chống đông, hormon tuyến giáp... khi qua ruột.

- Chỉ định: typ IIa.

- Không chỉ định khi có tăng TG máu, suy gan, tắc đường dẫn mật, táo bón nhiều. Không dùng cho trẻ em, phụ nữ có thai.

- Liều thường dùng 20-24g/ngày; chia làm 2 lần, bắt đầu từ liều thấp rồi tăng dần.

Một số nghiên cứu tiến hành với nhựa trao đổi ion như LRC (Lipid Reseach Clinic Coronary Primary Prevention Trial, 1984), CLAS (Cholesterol Lowering atherosclerosis study, 1987), SCOR (San Francisco Specialized Center of Reseach, 1990), STARS (St Thomas A therosclerosis Regression Study, 1992) đã chứng minh được hiệu lực của thuốc, tuy nhiên ở nước ta vẫn ít dùng do tác dụng phụ và thuốc không dễ uống như các thuốc khác. Có thể dùng phối hợp với Statin, khi đó liều nhựa trao đổi ion có thể giảm xuống 8g/ngày.

2. *Acid nicotinic* (Dilexpal, Novacyl):

- Với liều cao 2-6g/ngày, acid nicotinic làm giảm VLDL, giảm TG do ức chế quá trình tiêu lipid ở tổ chức mỡ, làm giảm lượng acid béo cần thiết cho gan tổng hợp VLDL, làm tăng chuyển hoá VLDL qua đó giảm LDL. Thuốc còn làm giảm lipoprotein (a), làm tăng nhẹ HDL.

- Tác dụng phụ: dễ gây rối loạn tiêu hoá, nóng rát dạ dày, buồn nôn, chán ăn, bừng nóng mặt, đỏ da, nhịp tim nhanh, có thể làm tăng men gan.

- Chỉ định: các typ IIa, IIb, III. IV.

- Không chỉ định cho bệnh nhân đái tháo đường, suy gan, suy thận, tăng nhãn áp, loét dạ dày tá tràng đang tiến triển.

- Liều thường dùng Dilexpal 1,5-3g/ngày, bắt đầu từ liều thấp rồi tăng từ từ để tránh tác dụng phụ.

Một số nghiên cứu tiến hành với acid nicotinic như Coronary Drug Project (1975), CLAS (Cholesterol Lowring atherosclerosis study, 1987), FAST (Familial Atherosclerosis Treatment Study, 1990)... đã chứng minh hiệu lực của thuốc nhưng do có tác dụng phụ phiền phức vì phải dùng liều cao nên ở nước ta, thuốc ít được dùng.

3. *Các acid béo không no omega* - 3 (Maxepa)

- Các acid béo không no họ omega-3 được chiết xuất từ cá biển, có tác dụng làm giảm TG và VLDL máu là chính, giảm nhẹ CT, LDL, tăng nhẹ HDL (tuy hiệu lực chưa bằng Fibrat), còn làm giảm nguy cơ huyết khối do tác động đến chuyển hoá của prostaglandin.

- Thuốc ít có tác dụng phụ.

- Chỉ định: các typ IIb, IIa, III, IV.

- Nghiên cứu DART (diet and reinfarction trial, 1989) dùng chế độ ăn nhiều cá hoặc Maxepa trong 2 năm thấy giảm 16% tái phát nhồi máu cơ tim, 29% tử vong so với placebo.

- Liều dùng: 2 nang (1g) x 3 lần/ngày.

4. *Fibrat*: clofibrat (Miscleron, Lipavlon), bezafibrat (Bezalip), Fenofibrat (Lipanthyl), gemfibrozil (Lopid)...

- Các fibrat làm giảm dòng acid béo về gan làm giảm tổng hợp VLSL, làm tăng độ thanh thải VLDL, giảm hình thành LDL nhỏ và đặc dễ gây VXĐM, giảm ôxy hoá LDL: kết quả là giảm cả TG và CT (giảm TG nhiều hơn), giảm VLDL và LDL, tăng HDL; các fibarat còn làm giảm kết tập tiểu cầu , giảm fibrinogen, acid uric máu. Fenofibrat còn làm giảm lipoprotein (a), giảm một phần hoạt tính men HMGCoA reductase. Gemfibrozil còn làm tăng tổng hợp apoprotein AI và AII.

- Tác dụng phụ: đầy bụng, buồn nôn, ỉa lỏng, mẩn ngứa, có thể tăng men gan, yếu cơ... Đáng lưu ý là sỏi mật, gặp với clofibrat nhiều hơn các fibrat khác.

- Chỉ định: các typ IIa, IIb, III, IV, V.

- Chống chỉ định: suy gan, suy thận, bệnh lý túi mật.

Không dùng cho phụ nữ có thai, cho con bú. Giảm liều các chất kháng vitamin K khi dùng cùng với fibrat.

- Liều dùng: bezafibrat (Bezalip) 400-600mg/ngày, fenofibrat (Lipanthyl) 200-300 mg/ngày, gemfibrozil (Lopid) 900-1200 mg/ngày.

Nhiều nghiên cứu với các fibrat như BECAIT (Bezafibrat Coronary Atherosclerosis Invervention Trial, 1996) với bezafibrat, của Hahmann với fenofibrat (1991), HHS (Helsinski Heart Study, 1987) với gemfibrozil... đã chứng minh được hiệu lực của thuốc, các thuốc này hiện đang được dùng phổ biến ở nước ta.

5. *Statin*: fluvastatin (Lescol), lovastatin (Mevacor), pravastatin (Elisor), simvastatin (Zocor)...

- Các statin ức chế men HMGCoA reductase làm cản trở quá trình nội sinh CT trong tế bào, làm tăng tổng hợp các cảm thụ cho LDL để tăng thoái giáng LDL theo con đường các cảm thụ. Các statin làm giảm CT là chính, làm giảm nhẹ TG và tăng nhẹ HDL.

- Tác dụng phụ: rối loạn tiêu hoá, đau đầu, nổi mẩn, đôi khi tăng các men gan, yếu cơ, tăng CPK.

- Chỉ định: typ IIa, có thể dùng IIb.

- Chống chỉ định: suy gan, suy thận.

Không dùng cho phụ nữ có thai, cho con bú. Giảm liều khi dùng cùng với các chất kháng vitamin K (trừ với pravastatin).

- Liều dùng: simvastatin và pravastatin 5-30 mg/ngày, lovastatin 10-15mg/ngày uống 1 lần sau bữa ăn chiều.

Nhiều nghiên cứu tiến hành với các statin như 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994), MASS (Multicentre Anti-Atherosclerosis in the Coronary Arteries, 1993-1995) I và II, WOSCOPS (The West of Scotland Coronary Prevention Study, 1995), REGRESS (The Regression Growth Evaluation Statin Study, 1995)... đã chứng minh hiệu lực của thuốc, loại thuốc này cũng đang được dùng phổ biến.

6. *Một số thuốc từ nguồn dược liệu trong nước đã* được một số tác giả nghiên cứu và đã hoặc mới được dùng trên lâm sàng:

- Nghệ Curcuma Longa (Cholestan) của Nguyễn Khang, Đặng Mai An, Phạm Tử Dương.

- Ngưu Tất (Bidentin) của Đoàn Thị Nhu, Phạm Kim Mãn, Phạm Khuê, Đặng Thị Nguyệt.

- Các acid béo không no chiết xuất từ dầu đầu nành và dầu mầm hạt ngô (Đinh Ngọc Lâm và Phạm Tử Dương, 1980), từ dầu đậu nành (Phạm Tử Dương, Nguyễn Hữu Minh, 1994); chế phẩm từ đậu nành mang tên Hypochol có hiệu lực tương tự như Maxepa là các acid béo không no chiết xuất từ cá biển.

Các nghiên cứu với các dược liệu trên cho thấy các thuốc đều có hiệu lực tuy thấp hơn so với Fibrat và statin, chỉ định khi có rối loạn lipid nhẹ và vừa.

* Chỉ định dùng thuốc cụ thể:

- Tăng cholesterol đơn thuần: dùng statin là tốt nhất, sau đó là fibrat, nhựa trao đổi ion.

- Tăng triglycerid đơn thuần hay tăng lipid hỗn hợp: fibrat là thuốc dùng hàng đầu, sau đó là acid nicotinic.

Vẫn phải duy trì chế độ ăn bệnh lý trong suốt quá trình dùng thuốc, kiểm tra các thông số lipid cứ 2-3 tháng một lần và theo dõi tác dụng phụ của thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Trịnh Đình Cần: *Nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ của bệnh VXĐM trong một tập thể cán bộ, viên chức. Luận văn BSCKII, HVQY, 1996*

2. Nguyễn Bích Hà: *Góp phần nghiên cứu các rối loạn lipoprotein máu trong bệnh VXĐM trên các thông số hoá sinh. Luận án PTS y học HVQY, 1994.*

3. Phạm Tử Dương: *Hội chứng tăng lipid máu và bệnh vữa xơ động mạch.*
Bách khoa thư bệnh học, tập II, 1994;289-94

4. Nguyễn Văn Tảo: *Đặc điểm tổn thương VXĐM qua quan sát 1000 trường hợp giải phẫu thi thể ở Viện Quân Y 108. Luận án PTS y học Học viện Quân Y, 1996.*

5. ARCOL: *Consesus francias sur le cholesterol et les dyslipoprotéinémies.*
Arch. Mal. Coeur 1989. 82.1451-4.

6. European Atherosclerosis Society: *Prevention of coronary heart disease. Scientific background and new clinical guidelines. In Lipid metablism disoders and coronary heart disease. MMV Medizin Verlag 1993.689-1939.*

7. Gould A.L. et al: *Cholesterol reduction yieds clinical benefit. A new look at old data. Circulation, 1995.91.8.2274-82.*

8. ITakura H. *Japanese atherosclerosis society guideline for the liagnosis and treament of hyperlipidemias in adults. Atherosclerosis, 1998. 136 (suppl): S40.*

9. Levine G.N. Keaney J.A: *Cholesterol reduction in cardiovascular disease*
New Engl. J.Med. 1995.130 (Suppl): S41.

11. Smith S.C et al. *Preventing heart attack and death in patients with coronary disease. Circulation, 1995.2-4.*

12. Turpin G: *Stratégie pour la prévention des coronaropathies. Conc. Med. 1989.111.10.809-14.*

13. Ty Willing T.S: *Clinical practice guidelines on the detection and management of hepercholesterolemia: the multi-sectoral task force on the detection an management of hypercholesterolemia (philippines) Atherosclerosis, 1998.135 (suppl.) S41.*

14. Yu-An -Ding P: *The guidelines for the diagnosis and management of lipid disorders in Chinese in Taiwan. Atherosclerosis, 1998.136 (suppl): S41.*

Phụ lục 1

LƯỢNG CHOLESTEROL TRONG MỘT SỐ THỰC PHẨM THƯỜNG DÙNG (mg/100g thực phẩm ăn được)

theo " Dinh dưỡng hợp lý và sức khoẻ" (Hà Huy Khôi và Từ Giấy, 1998)

Thực phẩm	Cholesterol	thực phẩm	Choleterol
Thịt bò	59	Trứng gà toàn phần	600
Thịt bê	71	Lòng đỏ trứng	179
Bồ dục bò	400	Thịt gà tây	81
Dạ dày bò	95	Thịt gà hộp	120
Lưỡi bò	108	Thịt lợn nạc	60
Tiết bò	40	Bồ dục lợn	375
Tim bò	150	Chân giò lợn	60
Thịt bò hộp	85	Dăm bông lợn	70
Sữa bò tươi	13	Gan lợn	300
Sữa chua	8	Mỡ lợn	95
Sữa bột toàn phần	109	Sườn lợn	66
Sữa bột tách béo	26	Tim lợn	140
Sữa đặc có đường	3	Thịt lợn hộp	66
Kem mỡ sữa 30% lipid	106	Thịt cừu	78
Kem sữa 18% lipid	56	Thịt hươu	85
Kem sữa 12% lipid	39	Thịt ngỗng	80
Bơ	270	Thịt thỏ	65
Phó mát	36	Thịt vịt	76
Sô cô la thỏi	174	Cá chép	70
Thịt ngựa	75	Cá trích hộp	52
Thịt gà	75	Lươn	142
Gan gà	440	Tôm đồng	200

Các loại thức ăn nguồn thực vật đặc biệt là rau thường không có cholesterol như bí ngô, cải bắp, củ cải, dưa chuột, đậu cô ve, đậu Hà Lan, hành tây, ớt xanh to, rau diếp, rau mùi tàu, rua sà lách, súp lơ, su hào, tỏi tây, khoai tây và các loại qủa như cam, chanh, đào, dâu, lê, mơ, nho. Gạo tẻ cũng không có cholesterol.

Phụ lục 2

LƯỢNG ACID LINOLEIC TRONG MỘT SỐ THỰC PHẨM

(G/100G thực phẩm ăn được)

Thực phẩm	Acid linoleic	Thực phẩm	Acid linoleic
Vừng	16,9	Thịt lợn	1,2
Đỗ tương	9,0	Gan lợn	0,5
Lạc	6,3	Bồ dục lợn	0,4
Thịt vịt	3,8	Thịt bò	0,1
Thịt gà	1,8	Cá chép	0,3
Trứng gà	1,2	Lươn	8,0
Lòng đỏ trứng	3,5		

FAO và TCYTTG khuyến cáo nên có từ 4 đến 10% năng lượng khẩu phần do acid linoleic.

BẢNG QUY ĐỔI mmol/l và mg/dl

Thông số	Quy đổi ra mmol/l	Quy đổi ra mg/dl
Cholesterol	mg/dl x 0,0259	mmol/l x 38,7
Triglycerid	mg/dl x 0,0114	mmol/l x 87,5

Tổng quan về thuốc điều trị loạn nhịp tim

PTS Lê viết Định

Kể từ 1918, khi Quinidine được xem là thuốc chống loạn nhịp, chúng ta hiểu biết nhiều thêm về loạn nhịp học và thuốc chống loạn nhịp (Bramah N, 1998). Sự phát triển của thuốc chống loạn nhịp nhằm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong do loạn nhịp nhất là ở người có bệnh tim. Việc sử dụng kỹ thuật vi điện cực những năm 1950 (Weidman S, 1956); về sự kích thích tinh tế hơn để đo đạc những thông số điện sinh lý trong cơ thể sống dẫn đến hiểu biết những đặc tính quan trọng của thuốc chống loạn nhịp, đó là thời kỳ trơ hiệu quả trên cơ tim. Người ta nhận biết rằng, những đặc tính thuốc chống loạn nhịp hiệu quả phải có khả năng kéo dài thời kỳ trơ có hiệu quả có ý nghĩa ở tổ chức cơ tim. Khi đã xác định Quinidine kéo dài thời kỳ trơ có hiệu quả ở cơ thất, những quan sát đầu tiên vào những năm 1950 thấy rằng thuốc gây tê cục bộ như Procainamide, Lidocaine, Disopyramide đều có khả năng ngăn chặn những nhát bóp thất sớm và các hình thái khác của loạn nhịp nhanh thất. Những đơn vị cấp cứu mạch vành những năm 60 nhận biết vai trò của Lidocain và từ đó tìm hiểu các thuốc giống loại gây tê cục bộ trong việc kiểm soát loạn nhịp tim. Những quan sát của Jervell & Lang-Nielson nhận xét rằng QT dài bẩm sinh đều gắn với loạn nhịp đột tử do nhịp nhanh thất đa dạng. Đầu những năm 1960, người ta cũng nhận thấy QT dài do Quinidine với các thuốc khác cũng gây nhịp nhanh thất đa dạng chết người,họ gọi đó là cơn ngất Quinidine. Về sau Dessertennes (1966) đặt tên cho loạn nhịp kiểu đó là cơn xoắn đỉnh. Suốt những năm 60-70, sự phát triển những thuốc chống loạn nhịp mới có tính độc đáo về tổng hợp và có đặc tính đồng loại với Lidocain như là Mexiletine và Tocainide. Cả hai đều có tác dụng gây tê cục bộ mạnh ở tế bào. Thuốc rút ngắn thời gian điện thế hoạt động và có tác dụng ngăn chặn những nhát bóp sớm của thất. Nghiên cứu điện sinh lý thấy rằng thuốc chống co giật Diphenylhydantoin cũng có những tác dụng tương tự và được xếp vào loại chống loạn nhịp (Singh BN 1971). Thuốc ức chế dẫn truyền kênh nhanh, có khả năng chống loạn nhịp, Flecainide, Encainide ra đời vào những năm 1970. Những thuốc ấy được xem là có ưu thế trội ngăn ngừa những nhát bóp thất sớm, chứng minh giả thuyết hình thành từ những năm 80 rằng giảm các nhát bóp thất đến sớm ở bệnh nhân sau nhồi máu, có tác dụng giảm loạn nhịp và giảm tử vong chung. Hai mốc quan trọng trong những năm 60 đưa đến những quan niệm mới trong sự tổng hợp và đặc tính hoá những thuốc chống loạn nhịp và điều trị các bệnh tim mạch vào những năm 70. Các chất ức chế bêta như Propranolol được sản xuất năm 1962, sau đó là Sotalol được tổng hợp cùng năm. Hai chất ấy được tổng hợp và có đặc tính bước đầu xem như thuốc điều trị thiếu máu cơ tim và giảm huyết áp. Thuốc được sử dụng phòng rung thất vì tác dụng ức chế kích thích giao cảm ở cơ thất. Hai thuốc khác: Amiodarone, Verapamil được tổng hợp trong năm 1962 như là thuốc chống loạn nhịp nhưng cơ bản là thuốc dãn mạch vành không giống các chất bêta, thuốc có khuynh hướng sản sinh chất co thắt mạch vành. Một số thuốc ức chế bêta: (Propranolol.Sotalol), các chất Amiodarone, Verapamil là những thuốc có tác dụng chống loạn nhịp. Điều tra có hệ thống về đặc tính điện dược lý thấy rằng tất cả thuốc nghiên cứu đều có cơ chế chống loạn nhịp, có tác dụng chống rung và chống loạn nhịp mạnh hơn. Những quan sát ấy làm cơ sở cho sự hiểu biết và xếp loại đầu tiên về cơ chế thuốc chống loạn nhịp. Singh và Vaughan Williams (1970) thấy rằng Sotalol, chất ức chế Bêta mạnh, có đặc tính kéo dài điện thế hoạt động ở thất cũng như ở nhĩ. Những hiệu quả tương tự cũng tìm thấy ở Amiodarone điều trị thời gian dài. Amiodarone và Sotalol đều bắt nguồn từ những đặc tính kết hợp của ức chế kích thích giao cảm, kéo dài thời kỳ tái cực và thời kỳ trơ có hiệu quả. Singh và Vaughan Williams cũng tìm thấy đặc tính dược lý trực tiếp của chúng. Những quan sát thực nghiệm tóm tắt trên làm cơ sở cho quy ước sắp xếp thuốc chống loạn nhịp. Những nghiên cứu liên tiếp đã được tóm tắt ở nhiều ấn phẩm và tạp chí. Năm 1974 Singh và Hauswirh thấy thêm những đặc tính thuốc nhóm I, nên chia thành hai phân nhóm IA, IB, Harrison thêm phân nhóm IC gồm Encainide, Flecainide và Campbell (1983) cung cấp cơ sở điện sinh lý cho mỗi phân nhóm về hiệu quả của mỗi loại thuốc và động lực học của sự lập lại thăng bằng của kênh Natri.

Xếp loại quy ước theo SICILIAN GAMBIT: một quan điểm tổng hợp. Hệ thống xếp loại theo quy ước của thuốc chống loạn nhịp dựa trên tác dụng điện sinh lý trội ở tổ chức cơ tim thích hợp. Chẳng

hạn việc kéo dài thời kỳ trơ bằng ức chế dẫn truyền kênh Na^+, có hoặc không ảnh hưởng lên tái cự được gọi thuốc tác dụng nhóm I, ức chế kích thích giao cảm gọi là thuốc tác dụng nhóm II như thuố ức chế Bêta, thuốc nhóm III có thời gian trơ kéo dài trội hơn, có hoặc không có hiệu quả lên dẫn truyề như Sotalol, Amiodarone. (Singh & Vaughan Williams, 1972) Song hai thuốc ấy có những đặc tính khá được bổ sung điện sinh lý quan trọng. Nhóm IV, ức chế dẫn truyền kênh Calci, có Verapamil. Verapam kết thúc ngay nhịp nhanh do vào lại bằng ức chế kênh dẫn truyền chậm ở nút nhĩ-thất (Heng MR & CS, 1975)

Phân loại thuốc loạn nhịp theo cơ chế tác dụng:

Nhóm I. Thuốc làm chậm dẫn truyền kênh nhanh:

. *Phân nhóm IA*, làm chậm dẫn truyền pha O, kéo dài thời kỳ tái cực, gồm có: Quinidine Disopyramide, Procainamide.

. *Phân nhóm IB*, làm chậm dẫn truyền pha O ít hơn, ít tác dụng lên thời kỳ tái cực: Diphenylhy dantoin, Lidocaine, Mexiletine, Tocainide.

. *Phân nhóm IC*, kìm hãm pha O và làm chậm dẫn truyền đáng kể, ít tác dụng lên thời kỳ tái cực Flecainide, Moricizine?, Propafenone.

Nhóm II. Thuốc tác dụng lên hệ giao cảm: Acebutalol, Betaxolol, Bisoprolol Bucindolol, Carvedilo Esmolol, Metoprolol, Nadolol, Propranolol, Timolol và một số thuốc khác.

Nhóm III. Thuốc kéo dài thời kỳ tái cực: Amiodarone, Azimilide, Bretylium, Dofetilide, Ibutilide Sotatol, Tedisamil.

Nhóm IV. Thuốc chẹn Calcium: Diltiazem, Verapamil, Mifebradil.

Phân loại quy ước này đáp ứng lâm sàng rộng rãi vì nhiều lý do:

1- Cung cấp cơ sở cần thiết để diễn giải những trường hợp tử vong liên quan đến các nhóm thuố khác nhau.

2- Cho phép diễn giải đúng bản chất của phản ứng sinh loạn nhịp của thuốc chống loạn nhịp, tứ là thuốc nhóm I

3. Khung có tính chất hiệu đính, nhấn mạnh sự quan trọng cơ bản về lâm sàng của kích thíc adrenergic trong sự phát sinh phổ rộng của loạn nhịp tim,và

4. Sự phân loại có ảnh hưởng to lớn trong sự tổng hợp và đặc tính hoá của những thuốc mới.

Cuộc tranh luận mới đây về sắp xếp thuốc không làm trệch hướng bản thân sự xếp loại ấy (Sing BN, 1996).

Hệ thống phân loại thuốc chống loạn nhịp do Singh và Vaughan Williams đưa ra (1972, 1989 1991) có giá trị vì giản đơn, đồng nhất, phần lớn các thông số dược động học và điện sinh lý học có nghĩa, (chẳng hạn như thời kỳ trơ có hiệu qủa ở nhĩ và thất, hoặc có tác dụng chống rung hay là là chậm dẫn truyền trong nút nhĩ thất, như là những loại thuốc có tác dụng đối kháng Calci để chấm d nhịp nhanh trên thất do vào lại). Những thông số ấy sau đó được Sicilian Gambit (1991) công thức ho gọi là những "thông số có hại". (Vulnerable paramaters)

Liệu hiệu quả chống loạn nhịp đặc biệt của thuốc có thể xác định tác dụng của nó chỉ dựa trê thông số điện sinh lý đơn thuần, như là ức chế thụ cảm hoặc bơm dòng ion đơn thuần? Những số liệ có sẵn gợi ý rằng mạng tác dụng của thuốc chống loạn nhịp phụ thuộc chặt chẽ vào hiệu quả đươ điều chỉnh trên cơ tim vào những đặc tính kết hợp của thuốc đối với từng người. Dĩ nhiên những tá dụng bổ sung của thuốc và những hiệu quả đồng thời trên nhiều dòng ion có thể là chủ yếu để chấ dứt hay dự phòng loạn nhịp. Vấn đề này đã được nêu lên hơn 20 năm trước đây (Dessertennes, 1966 Những tác dụng của ức chế Bêta như Sotalol,ức chế thụ cảm thể adrenergic như Bretylium và nhiề tác dụng khác bao gồm cả đối kháng adrenergic không cạnh tranh như Amiodarone và dẫn chất đ có tính thuyết phục cao. Vấn đề cũng được minh hoạ bởi những đặc tính chống cholinergic c Disopyramide và Quinidine (Singh BN 1974).Những thuật ngữ về thay đổi thụ cảm thể, về dòng io về bơm, về những mối tương tác và điều chỉnh của chúng bằng những yếu tố ngoài tim thật đáng ư ao, đó có lẽ là vấn đề đang thăm dò chăm chú. Những số liệu có thể xuất phát từ những nỗ lực nh thế cho phép các nhà lâm sàng chọn lọc thuốc chống loạn nhịp đặc biệt theo cơ chế hợp lý hơn v thích hợp hơn. Hiện nay, sự lựa chọn hãy còn trong lĩnh vực nghiên cứu đầy hứa hẹn. Mục tiêu c

nghiên cứu những thuốc chống loạn nhịp dựa trên cơ sở những đặc tính đã biết mà theo thuật ngữ của Sicilian Gambit hiện giờ là mục tiêu không hiện thực, trừ vài trường hợp như ức chế dẫn truyền nút nhĩ - thất bằng chất đối kháng Calci và Adenosine. Một ví dụ nổi bật là sự cố gắng để đặc tính hoá những tác dụng của Amiodarone trong giới hạn hiệu quả của những dòng ion,của những thụ thể bơm: không có tương quan giữa tác dụng của những dòng ion và thành công hay thất bại trong kiểm soát phòng nhịp nhanh thất/rung thất cho đến nay những kết luận vẫn còn mâu thuẫn. Amiodarone là một thuốc rất phức tạp.

Sự bền vững nhất của thuốc và hiệu quả đạt được chỉ ghi nhận khi đã có kinh nghiệm trong kiểm soát nhịp nhanh thất/rung thất và dự phòng những cơn rung nhĩ tái phát. Ngày nay việc phân loại phải giúp ích cho các thầy thuốc lâm sàng chọn lựa, ít nhất cũng nhằm mục đích giảm tỷ lệ tử vong và phòng rung nhĩ tái phát. Nghiên cứu của Sicilian Gambit ít có hữu ích trực tiếp trong lâm sàng có thể trong tương lai sẽ giúp giải thích những tần xuất tử vong khác nhau kết hợp với các nhóm thuốc chống loạn nhịp khác nhau có lẽ ở trong tác dụng hợp chất điện dược lý của thuốc. Trong tương lai gần, dường như sẽ có hai hệ thống cơ chế xếp loại thuốc chống loạn nhịp không cạnh tranh nhau và cũng chẳng loại trừ nhau. Hơn nữa, những số liệu có sẵn gợi lên rằng tiếp cận sử dụng thuốc chống loạn nhịp hợp lý sẽ dẫn đến xem xét những yếu tố quan trọng của cả hai hệ thống xếp loại.

Thay đổi trong sự phát triển của những thuốc chống loạn nhịp mới

Hậu quả chủ yếu của sự xếp loại quy ước các thuốc chống loạn nhịp đã được tổng hợp ở các thuốc chống loạn nhịp mới với nét điện sinh lý giản đơn hơn: Flecainide, Encainide, Propafenone (nhóm IC); Moricizine (chưa được xếp loại), Mexiletine và Tocainide (nhóm IB). Flecainide, Encainide và Moricizine có vai trò quan trọng cố gắng ngăn chặn loạn nhịp tim ở bệnh nhân sống sót sau nhồi máu cơ tim. Mặc dù sự thật rằng những thuốc ấy ngăn được loạn nhịp thất đáng chú ý và chỉ ở những người đáp ứng tốt mới được ghi trong thử nghiệm. Rõ ràng tỉ lệ tử vong thực sự gia tăng có lẽ do phản ứng thuốc gây loạn nhịp. Sự đánh giá phân đôi giữa khả năng ngăn loạn nhịp và gây tử vong như vậy dẫn đến phải xem xét kỹ về tỷ lệ tử vong của thuốc nhóm I ở bệnh nhân có bệnh tim nói chung (Singh BN, 1996) Phần lớn thuốc nhóm I làm tăng tỷ lệ tử vong, không chỉ sau nhồi máu cơ tim mà cả ở những người bị ngưng tim, rung nhĩ (Flaker & CS 1992), ở những người có những nhát bóp thất đến sớm, xuất hiện độc lập, ở những người nhồi máu cơ tim mới (Morganroth, 1991). Có thể nhấn mạnh rằng, ngày nay không có thuốc nhóm I nào được chứng minh là có thể kéo dài có ý nghĩa sự sống sót ở bất cứ bệnh nhân nào có bệnh tim. Ngày nay với những số liệu ấy không thể trả lời được một cách logic rằng liệu thuốc chống loạn nhịp nhóm I còn có vai trò chống loạn nhịp tim? Việc sử dụng có thể chỉ giới hạn làm dịu những triệu chứng do loạn nhịp thất và duy trì nhịp xoang ở bệnh nhân rung nhĩ nhưng không có bệnh tim thực sự. Những liên quan về gia tăng tỷ lệ tử vong do ức chế kênh Natri dẫn đến sự thay đổi vị trí của thuốc chống loạn nhịp, tác động rộng rãi bằng kéo dài đồng nhất thời gian điện thế hoạt động và thời kỳ trơ có hiệu quả. Thuốc nhóm II có tiềm năng ức chế kích thích giao cảm (hiệu quả của nhóm II). Phải nhấn mạnh rằng thuốc chống loạn nhịp nhóm II hiện giờ vẫn tiếp tục sử dụng như là thuốc điều trị chính. Từ những chứng minh vai trò ức chế cơ quan thụ thể của các bêta adrenergic bằng giảm tỷ lệ tử vong ở những người có biểu hiện loạn nhịp nhanh và những người có nguy cơ tử vong cao. Chẳng hạn, chất ức chế bêta được biết là làm giảm tần xuất tử vong ở bệnh nhân có hội chứng QT dài bẩm sinh (Schartz, 1985), ở những người ngừng tim sống sót (Hallstrom 1991) và ở những trường hợp nhanh thất (Steinbeck & CS, 1992) thuốc làm giảm tử vong ở bệnh nhân sống sót sau nhồi máu cơ tim (Yusuf & CS, 1958) và nhiều bệnh suy tim ứ huyết (Packer M & CS, 1996).

Những đặc tính trước hết của Satolol (Singh BN, 1990) và Amiodarone (Kodama & CS, 1997) là đặc biệt đáng chú ý vì chúng ở nhóm III, có xu hướng đối kháng với hệ kích thích giao cảm dù có những cơ chế khác nhau. Do đó không ngạc nhiên khi nói rằng Amiodarone là thuốc lựa chọn tốt nhất để kiểm soát rộng rãi những loạn nhịp thất và trên thất. Vai trò của hai thuốc ấy đều được đề cao hơn

bằng theo dõi những trắc nghiệm được chứng minh tính hơn hẳn nhóm I, ở bệnh nhân có đời sống bị đe doạ vì nhanh thất và rung thất (Mason & CS, 1993). Điều trị có theo dõi bằng máy Holter, thuốc nhóm I được xem là hiệu quả thấp hơn so với Sotalol và Amiodarone (CASCADE, 1993) và so với cấy máy chuyển nhịp chống rung (Wiever & CS, 1995) ở những bệnh nhân sống sót sau khi ngưng tim và những người có triệu chứng nhanh thất. Sotalol và Amiodarone, những chất đối kháng giao cảm mạnh, tác dụng trội bằng cách kéo dài thời gian điện thế hoạt động, (Colatsky & CS, 1990). Trong các phác thảo về thuốc chống loạn nhịp trong tương lai để điều trị nhịp nhanh thất và rung thất, việc cấy máy phá rung cần ưu tiên , nhất là khi phối hợp với các ức chế beta hoặc các thuốc như Sotalol, Amiodarone. Vai trò của các thuốc chống loạn nhịp để kiểm soát nhịp nhanh thất hay rung thất dường như giảm bớt, trong khi đó điều trị kết hợp với cấy máy phá rung dường như gia tăng. Vì vậy thuốc chống loạn nhịp nhóm III cần được phát triển, tương lai của thuốc điều trị loạn nhịp nhóm III có nhiều hứa hẹn.

Những thuốc nhóm III và thuốc điều trị loạn nhịp trong tương lai.

Những thuốc mới hơn có điện dược lý và dược động học đơn giản hơn so với danh sách các thuốc chống loạn nhịp. Các chất ức chế Bêta, Sotalol, Amiodarone ra đời đúng lúc. Các chất ức chế Beta, Sotalol, Amiodarone đều tương đối tinh khiết, kéo dài tái cực và thời kỳ trơ, ức chế có tính chọn lọc nhiều kênh ion trong cơ tim. Amiodarone và Sotalol đều có đặc tính chung là kéo dài thời kỳ tái cực và thời kỳ trơ, đồng thời có tác dụng chống adrénergic chung với các chất ức chế Bêta. Amiodarone có điện sinh lý khác và tác dụng màng cũng như dược động học trội hơn. (Kodama & CS, 1997). Không rõ các đặc tính điện sinh lý nào của Sotalol và Amiodarone liên kết chính xác với tác dụng lâm sàng phòng và chống rung, song sự hiểu biết về cơ chế tác dụng và hiệu quả lâm sàng của "tinh chất" nhóm III (Singh BN & CS, 1994), có thể cho ta hiểu thấu sự kéo dài có ý nghĩa, tự thân kéo dài điện thế hoạt động trong dự phòng rung nhĩ và rung thất.

Ý nghĩa của Sotalol như là thuốc chống loạn nhịp nhóm III.

Sotalol là chất ức chế Bêta, là những hợp chất đồng phân hữu và tả tuyền, chất sau cũng có những đặc tính ức chế bêta, nhưng cả hai chất đồng phân đều có đặc tính thế như nhau về thời gian điện thế hoạt động trong tế bào cơ tim (Kato & CS, 1986) Do đó những đặc tính điều trị chung nhất của Sotalol có thể xem như bắt nguồn từ tác dụng chủ yếu là kéo dài thời kỳ tái cực và thời kỳ trơ trong cơ nhĩ và thât. Tác dụng ức chế Bêta làm chậm nhịp xoang và làm chậm đáp ứng thất ở bệnh rung nhĩ, chuyển nhịp và duy trì nhịp xoang ổn định ở bệnh nhân rung nhĩ do tác dụng của thuốc nhóm III, đề tài của những nghiên cứu lâm sàng. Những số liệu có hệ thống về Sotalol, đều từ điện sinh lý, thuốc làm giảm tỷ lệ tử vong chung, giảm đột tử, giảm chết vì bệnh tim và đặc biệt giảm loạn nhịp nhanh thất tái phát . Thuốc nhóm I gây loạn nhịp tái phát 44% nhưng với Sotalol chỉ 21% ($p < 0,0007$) (Maso & CS, 1993). Sotalol hiệu quả hơn thuốc cùng nhóm bởi vì thuốc gồm những đặc tính của nhóm II và nhóm III, có thể suy ra rằng Sotalol và Amiodarone là thuốc phòng và điều trị nhịp nhanh thất và rung thất trong tương lai. (Singh BN, 1993), tuy vậy so sánh hiệu quả giữa hai thuốc trên lâm sàng vẫn chưa rõ.

Amiodarone thuốc phức hợp nhóm III. Đã từ lâu, người ta nhận biết rằng hiệu quả điện sinh lý của Amiodarone điều trị cấp tính và sau một thời gian dài ngày có sự khác biệt đáng chú ý. Cả hai phương pháp điều trị đều có tác dụng chống loạn nhịp mạnh. (Singh BN, 1993). Tác dụng điện dược lý của thuốc đa dạng nhưng chưa được hiểu biết đầy đủ .(Kodama & CS, 1997) Đặc tính quan trọng của thuốc là có xu hướng gia tăng thời gian điện thế hoạt động ở nhĩ và thất sau thời gian điều trị lâu dài nhưng hiệu quả kém hơn ở sợi Purkinje (Pappo & CS, 1996) và tế bào M (Sicouri & CS, 1997), điều chỉnh QT (Coi & CS, 1995) và không phụ thuộc tái cực. Thuốc có đặc tính làm giảm hoặc loại trừ ngay sau khử cực ở sợi Purkinje và tế bào M. Những kênh ion mà Amiodarone ức chế khi điều trị lâu dài chưa được xác định đầy đủ, mới được chứng minh chẹn kênh Ito và Ik cũng như INa và ICa (Kodama & CS, 1997). Sự ức chế bị huỷ ngay sau khử cực ở tế bào cơ tim tách rời (Takanaka, 1990). Ở người, mặc dù khoảng QT hay QT điều chỉnh dài, nhịp tim chậm đáng kể, thuốc ít có xu hướng gây xoắn đỉnh

(Holsloser & CS, 1994). Amiodarone không ức chế tác dụng gây loạn nhịp của thuốc nhóm I mặc dù Amiodarone ức chế kênh Na tương đối mạnh. Amiodarone tiêm tĩnh mạch có tác dụng kiểm tra huyết động đồng thời kỳ trơ nhịp nhanh thất /rung thất có ý nghĩa so với lidocaine và procainamide, thế trội ít nhất cũng cao như tiêm Bretylium đường tĩnh mạch (Schasnman & CS, 1995). Thuốc ngăn ngừa có hiệu quả các ngoại tâm thu thất và nhịp nhanh thất không bền bỉ. Khống chế được 60-80% nhịp nhanh thất/rung thất khi điều trị kéo dài bằng đường uống mà các thuốc khác thất bại (Singh BN, 1997). Chỉ một số bệnh nhân được sử dụng thuốc với mục đíchdự phòng nhưng chưa có theo dõi lâm sàng lâu dài, đánh giá kết quả có hệ thống (Nasir & CS, 1996) Những đặc tính của thuốc cho phép điều trị lâu dài, ngừa tái phát nhịp nhanh kịch phát trên thất, làm đáp ứng thất chậm trong rung nhĩ và cuồng nhĩ, duy trì nhịp xoang sau khi dùng thuốc hay shock điện. Cùng với Sotalol, Amiodarone là thuốc chủ yếu khống chế nhịp nhanh thất đe doạ tính mạng. Vai trò của hai thuốc ấy có triển vọng đặt ra việc mở rộng chỉ định đặt máy phá rung tạo nhịp, đề phòng tử vong do loạn nhịp ở những quả tim có bệnh.

Những thuốc nhóm III mới hơn:

Thuốc nhóm III thuần khiết bắt nguồn từ quan sát những quan hệ hoạt tính và cấu trúc của những thuốc nhóm III đầu tiên (Sotalol, Amiodarone và Procainamid) (Bramah N Singh, 1998). Mục tiêu là vượt qua điều đã biết,là phức hợp tác dụng phụ của Amiodarone và mức độ tác dụng phụ và gây xoắn đỉnh của các ức chế Bêta khi kết hợp với Sotalol liều cao và ở người bệnh có suy giảm chức năng thận. Thuốc nhóm III thuần khiết có tác dụng chống lại tái cực màng đơn dòng hay đa dòng (Colatsky, 1990). Phần lớn các thuốc ấy có tác dụng ức chế đặc hiệu là trì hoãn sự điều chỉnh dòng Kali (E4031, Dofetilide, Sematilide, MK 499) và d-sotalol, chất đồng phân hữu tuyền của d,l-Sotalol nhất là thành phần nhanh của nó (Ikr) 90.). Một số có tác dụng rộng do ảnh hưởng đến hoạt tính của các kênh ion khác như gia tăng sự bất hoạt của kênh Natri, ví dụ Ibutilide, và ức chế bán chọn lọc của những thành phần chậm (Iks), trì hoãn điều chỉnh dòng kali như trường hợp thuốc Azimilide (Fermini & CS 1995). Tất cả các thuốc ấy đều kéo dài thời kỳ tái cực và thời kỳ trơ có hiệu quả, nâng cao ngưỡng rung thất, làm chậm nhịp nhanh thất do đó phòng ngừa rung thất. Thuốc tương đối tốt trong dự phòng nhịp nhanh thất/rung thất bằng kích thích điện theo chương trình, nhưng chúng không ngừa được nhát bóp thất đến sớm. Thuốc nhóm III thuần tuý không làm giảm sức co bóp cơ tim nhưng thuốc có thể gây xoắn đỉnh với tần xuất thay đổi. (Singh BN, 1997). Do đó người ta còn băn khoăn liệu thuốc chống loạn nhịp chọn lọc có thể có tiềm năng chuyển nhịp hay duy trì nhịp xoang trong những trường hợp rung nhĩ hay không hoặc có thể chuyển nhịp rung thất/ nhịp nhanh thất về nhịp bình thường và từ đó dự phòng tái phát và kéo dài đời sống hay không. Ít ra hai trong các thuốc thuần nhất ấy có tác dụng kết thúc cuồng nhĩ hay rung nhĩ trở về nhịp xoang. Nghiên cứu mù đôi ở 91 bệnh nhân (75 rung nhĩ, 16 cuồng nhĩ), Falk & CS (1997) thấy tần suất chuyển nhịp ở 31% bệnh nhân rung nhĩ với liều 8 pcg/kg Dofetilide tĩnh mạch, 12,5% ở bệnh nhân với liều 4pcg/kg và không thấy chuyển nhịp ở placebo. Ở một nghiên cứu khác tiêm Ibutilide tĩnh mạch cho 200 bệnh nhân rung nhĩ và cuồng nhĩ trong thời gian giữa 3 giờ và 90 ngày, dùng một trong 4 liều (0,005, 0,010, 0,015 và 0,025 mg/kg tiêm trong 10 phút, tần số chuyển nhịp của placebo là 3%, ở nhóm tiêm Ibutilide lần lượt là 12%, 33%, 45% và 46% (Falk & CS, 1997).

Những số liệu ấy chứng minh cho tiên đoán rằng chọn lọc sự tái cực kéo dài ở nhĩ là cơ chế chống rung (Singh & CS, 1997). Những số liệu ở đây liên quan đến những nghiên cứu tiêm tĩnh mạch Ibutilide (Falk & CS 1997) và Dofetilide (Stambler & CS, 1996). Những ấn phẩm chính về sử dụng các thuốc nhóm III thuần khiết trong chuyển nhịp cấp tính rung nhĩ và cuồng nhĩ đã được Roden (1996) và Singh (1997) bình luận và tóm tắt. Tần số chuyển nhịp > 30% các trường hợp rung nhĩ và > 50% các trường hợp cuồng nhĩ mới khởi phát. Tỷ lệ xoắn đỉnh là 2 -3% ở các trường hợp rung nhĩ và 8 -12% ở cuồng nhĩ. Những nghiên cứu về Ibutilide và Dofetilide có tầm quan trọng trong lâm sàng (DIAMOND, 1997). Thuốc có hiệu lực kéo dài điện thế hoạt động và thời kỳ trơ của nhĩ, có thể khôi phục nhịp xoang ở bệnh nhân rung nhĩ và cuồng nhĩ (Nemeth & CS, 1997). Nghiên cứu mù đôi về uống d-Sotalol ở bệnh

nhân sau nhồi máu cơ tim có nguy cơ tử vong cao, phân số tống máuthất trái < 40%, một số có tiền sử suy tim ứ huyết, uống d-Sotalol 100mg, hai lần/ngày, có thể nâng lên liều 200mg, 2lần/ngày. Thử nghiệm phải ngừng sau khi theo dõi 156 ngày ở 3119 bệnh nhân vì tỷ lệ tử vong gia tăng ở số bệnh nhân dùng thuốc, 2,7% ở nhóm chứng, 4,6% ở nhóm d-Sotalol (p =0,005). Song kết quả sơ bộ của những thử nghiệm tương tự về Dofetilide, tỷ lệ tử vong và tần suất xoắn đỉnh tương đối thấp, thuốc có tác dụng duy trì nhịp xoang ở bệnh nhân sau rung nhĩ. Sự khác biệt ấy buộc phải đặt câu hỏi: liệu thuốc gọi là nhóm III có hiệu quả lên màng tế bào cơ tim không, có ức chế được Ikr không, có thể gây loạn nhịp không. Hiện giờ có hai thuốc Tedisamil và Azimilide đang được nghiên cứu.

Tedisamil sản xuất để điều trị chống thiếu máu hơn là đặc tính chống loạn nhịp hay chống rung (Friedrichs, 1996). Nó khác nhiều các phân tử giản đơn hơn như Dofetilide, d-Sotalol và các thuốc khác gọi là "thuần tuý" nhóm III, bởi vì thuốc ức chế phức hợp kết tập những dòng ion của cơ tim tái cực, có đặc tính chống thiếu máu và làm chậm nhịp tim (Lamosgese & CS, 1997). Thuốc có tác dụng ức chế việc điều chỉnh chậm kênh Kali Ikr và ức chế dòng bên ngoài nhất thời Ito. Tedisamil cũng điều hoà những đáp ứng của kênh K^+ (ATP phụ thuộc hay Katp) cái mở (openet) Pinacidil. Về điện sinh lý, Tedisamil có tác dụng kéo dài điện thế hoạt động trong cơ nhĩ và cơ thất tương đương với gia tăng thời gian trơ có hiệu quả , thuốc có tác dụng phá rung và ức chế hiệu quả chống rung ở một số trường hợp loạn nhịp tim. Những số liệu của Friedrichs và CS (1996) cho thấy rằng có tác dụng chống thiếu máu do rung thất, cứu sống 70% chó bị thắt hẹp động mạch vành. Do đó cần xác định lượng Tedisamil có thể có hiệu quả chống loạn nhịp trong lâm sàng hay không nhưng số liệu kết quả chống loạn nhịp ở người còn quá ít.

Azimilide mẫu đầu tiên ức chế Ikr và Iks kết hợp.

Azimilide, thuốc đang phát triển, có tác dụng kéo dài điện thế hoạt động của cơ tim bằng ức chế cả hai kênh Ikr và Iks (Fermini & CS, 1995). Đặc tính này không phụ thuộc tác dụng tái cực do đó ít gây xoắn đỉnh so với thuốc ức chế Ikr. Azimilide có cấu trúc khác thuốc nhóm III có tác dụng rộng bằng ức chế Ikr vì thiếu nhóm methane-sulfonamide.

Ở các tế bào cơ nhĩ và thất của người tách riêng, Azimilide ức chế Iks, Ikr. Thuốc gia tăng thời gian điện thế hoạt động và thời kỳ trơ có hiệu quả ở các tế bào và mô cơ tim tách rời của vài loài động vật có vú. Ở động vật nguyên vẹn,Azimilide được chứng minh là có thể ngăn ngừa loạn nhịp nhĩ và thất và có khả năng dự phòng chết đột ngột vì tắc động mạch vành (Dresler & CS, 1993). Những số liệu lâm sàng có sẵn về hiệuq quả huyết động và điện sinh lý của Azimilide đều tương đương với số liệu nghiên cứu. Chẳng hạn, nghiên cứu ở những người khoẻ mạnh tình nguyện, uống Azimilide liều 200mg/ngày đều dung nạp tốt và có độ tăng khoảng QT trung bìnhlà 24-28%, mặc dù những số liệu cá nhân là 4-42% (Black, 1993). Khoảng QT tăng phụ thuộc liều, nhưng khoảng PR, QRS, tần số tim, huyết áp không tăng có ý nghĩa, chứng tỏ rằng thuốc không có tác dụng của Na hoặc chất đối kháng Ca hoặc những tương tác tự đông có ý nghĩa. Azimilide uống được hấp thu hoàn toàn, đỉnh cao của thuốc trong huyết tương xuất hiện 5 giờ sau khi uống. Mức Azimilide nhanh chóng đạt mức ổn định với liều dung nạp tốt trong ba ngày. Liều uống là liều cân đối về dược lý và dược động học. Liều đầu không cần thiết điều chỉnh theo tuổi, giới hoặc kết hợp với Warfarine. Không có mối tương quan về tuổi với dược động học (Koney & CS, 1997). Không có sự khác biệt về hệ số thanh thải đường uống giữa đàn bà và đàn ông (Clo), mặc dù hệ số thanh thải thận (Clr) ở nữ cao hơn. Hệ số thanh thải thận (Clr) xấp xỉ 10% của tổng hệ số thanh thải Azimilide, do đó không có ảnh hưởng khác biệt về Clr Azimilide giữa đàn ông và đàn bà. Thanh thải của thuốc còn qua quá trình chuyển hoá ở gan. Azimilide không có tương tác lâm sàng với Warfarin hay Digoxin. Hơn nữa, thuốc có thể dùng để điều trị cho người có bệnh gan hay thận, so sánh với người bình thường không ghi nhận có sự khác biệt nào. Azimilide có những đặc tính điện dược lý học có giá trị trong:

1. Chuyển nhịp cấp tính cuồng nhĩ và rung nhĩ, duy trì nhịp xoang sau điều trị bằng thuốc hay chuyển nhịp bằng sốc điện các rối loạn nhịp ấy.

2.Giảm số lần yêu cầu đánh sock ở những bệnh nhân cấy máy chuyển nhịp phá rung để điều trị nhịp nhanh thất/rung thất và nếu có thể ngăn ngừa nhịp nhanh thất ở một số bệnh nhân, và

3. Ức chế Iks và Ikr, (vai trò đầu tiên của thuốc nhóm III), ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim mới để giảm nguy cơ chết đột ngột vì loạn nhịp tim. Những nghiên cứu thích hợp đang bắt đầu phác hoạ vai trò chung của Azimilide trong kiểm soát nhịp tim.

Tóm lại: Thuốc chống loạn nhịp hiện thời đang có sự thay đổi với thành tựu mới và khi công kích với cắt bỏ bằng tần số điện cùng với chớp điện bằng sóng cao tần và cấy máy để điều trị loạn nhịp nhĩ và thất. Cần phải chỉnh hướng lại thuốc chống loạn nhịp, và chính bản thân nó đã trải qua nhiều thay đổi. Nhiều thử nghiệm thuốc chứng minh rằng một số thuốc điều trị làm tăng tử vong hơn là giảm, do đó ít sử dụng thuốc chẹn kênh Natri, gia tăng độ tin cậy ở các chất ức chế beta và phức hợp thuốc nhóm III như Sotalol, Amiodarone. Nhiều tác dụng phụ của thuốc dẫn đến nghiên cứu một số thuốc có đặc tính ức chế kênh ion giản đơn hơn. Song ức chế riêng lẻ Ikr lại tìm thấy chất trung tính như Dofetilide hay có hại như d-Sotalol, tác dụng gây chết ở người sống sót sau nhồi máu cơ tim. Mặt khác những thuốc ấy được chứng minh là có hiệu quả chống rung nhĩ, do đó sự chú ý tập trung vào những loại thuốc có xu hướng chẹn hơn một kênh ion, chẳng hạn như thuốc Tedisamil và Azimilide. Azimilide là thuốc đầu tiên của nhóm III ức chế hai thành phần điều chỉnh chậm dòng Kali. Đặc tính ấy kết hợp với nhiều đặc tính điện sinh lý có thể có nhiều hứa hẹn trong kiểm soát loạn nhịp nhĩ và thất, gia tăng sống sót ở bệnh nhân có nguy cơ cao chết đột ngột vì loạn nhịp tim.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1 - Bramal N, Singh: Antiarrhythmic drugs - Am. J Cardiol, 1998, 81 (6A) : 30 - 130.

2 - Cam A, J : The Azimilide post - infa survival evaluation trial - Am J. Cardiol - 81:6A; 1998,

3 - Karam R et al: Azimilide Dihydrochloride, a novel antiarrhythmic agent - Am J. Cardiol - 1998.

4 - Cooklin M et al: Implication and treament of atrial tibrillation after cardiothoracic surgery - curr. Opin Cardiol - 1998.

5 - Jung F et al: Treatment strategies for atrial fibrillation Am J. Med 104, 1998.

6 - Journal of American College Cardiology - 1997.

Rối loạn lipid máu ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát

Huỳnh Văn Minh* - Nguyễn Công Cảnh**
Huỳnh Quang Huy** - Trinh Quang Thứ** - Lê THị Hữu Phận**

Đặt vấn đề

Tăng huyết áp (THA) là một bệnh gây nhiều tai biến chết người như tai biến mạch não, nhồi máu cơ tim, suy thận... trong đó xơ vữa động mạch vừa là hậu quả đồng thời là nguyên nhân sâu xa. Bên cạnh đó , sự rối loạn lipid máu là một trong những yếu tố chủ yếu gây xơ vữa động mạch do đó việc phát hiện rối loạn lipid máu ở bệnh nhân tăng huyết áp chắc chắn sẽ giúp cho việc điều trị và dự phòng sớm tai biến do tăng huyết áp gây ra.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

1. Đối tượng: gồm 2 nhóm:

- Nhóm chứng: gồm 24 người trên 40 tuổi không bị THA, không có những tình trạng sinh lý và bệnh lý kèm theo ảnh hưởng đến sự rối loạn lipid máu.

- Nhóm bệnh: gồm 65 bệnh nhân nội trú tại Khoa Tim mạch BVTW Huế từ tháng 12/1997 đến tháng 4/1998. Bệnh nhân trên 40 tuổi, bị THA nguyên phát , không mắc các bệnh kèm theo ảnh hưởng đến chuyển hoá lipid.

2. Phương pháp:

- Xác định THA bằng đo HA theo khuyến cáo TCYTTG và phân độ theo Uỷ ban Cộng lực Quốc gia Hoa Kỳ 1993 (JNC. V)

- Định lượng bilan lipid gồm cholesterol toàn phần (CT), Triglycerid (TG), HDL - cholesterol (HDL-C) và tính LDL -Cholesterol (LDL-C) theo công thức Friedelwald LDL -C =CT - (HDL-C) - TG/2.19. Tính các chỉ số TC/HDL-C và LDL-C/HDL-C. Phương pháp như sau:

Xét nghiệm	Phương pháp	Phản ứng
- CT	Enzymatic colorimetric test	CT - enzymatic color
-HDL-C	Enzymatic colorimetric test after phosphotungstic acid	AO.1370 Biotrol CT HDL-EAO 1366-Biotrol
-TG	Enzymatic colorimetric test	TG enzymatic AO.2570 Biotrol

- 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).

Xét nghiệm	Trị số bình thường
- TC	≤ 5.2 (mmol/l)
- TG	≤ 2.3 (mmol/l)
- HDL-C	≥ 0.9 (mmol/l)
-LDL-C	≤ 3.12 (mmol/l)

- Phân loại rối loạn lipid máu theo phân loại quốc tế và phân loại Fredrickson
- Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học thông thường.

* Bộ môn Nội - Trường Đại học Y Huế
** SVY6 Nội khoá 92-98

Kết quả nghiên cứu

Bảng 1: *Số bệnh nhân có rối loạn lipid theo giới*

Số trường hợp nghiên cứu	Nam (n=36)	Nữ (n=29)	Chung (n=65)
Số trường hợp rối loạn lipid	12/36	18/29	30/65
Tỉ lệ	33.3%	62.1%	46.2%

Nhận xét:

- Trong số bệnh nhân THA, số người có rối loạn lipid chiếm tỷ lệ khá cao: 46 .2%
- Tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn lipid ở nữ (62.1%) cao hơn nam (33.3%, có ý nghĩa thống kê.

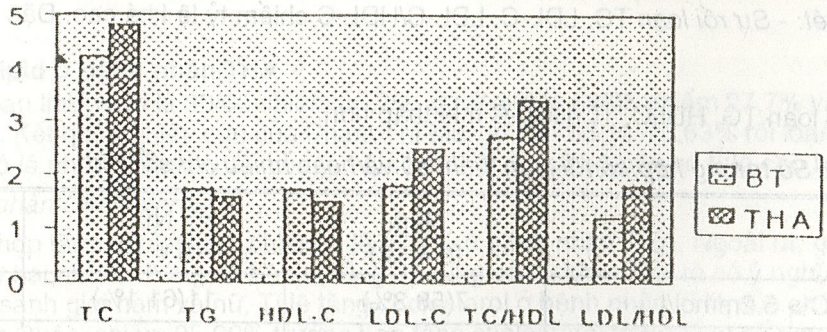
Bảng 2: *Kết quả chỉ số sinh hoá lipid người bình thường và THA*

	Bình thường (n=24)	THA (n=65)	p
Cholesterol	4.2 ± 0.38	4.8 ± 1.12	P < 0.05
Triglycerid	1.7 ± 0.30	1.5 ± 1.14	P < 0.05
HDL-Cholesterol	1.7 ± 0.37	1.5 ± 0.54	P < 0.05
LDL-Cholesterol	1.8 ± 0.44	2.5 ± 0.90	P < 0.05
TC/HDL-Cholesterol	2.7 ± 0.68	3.4 ± 1.14	P < 0.05
LDL-C/HDL-C	1.2 ± 0.49	1.8 ± 0.89	P < 0.05

Nhận xét:

- Các chỉ số Cholesterol, TG, HDL-C, LDL-C, CT/HDL-C, LDL-C/HDL-C ở người THA và người bình thường khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05)

Biểu đồ 1: *Kết quả các chỉ số lipid ở người bình thường và THA.*



Bảng 3: *So sánh chỉ số sinh hóa theo giới người bình thường và THA*

		Nam		Nữ	
Cholesterol (TC)	Bình thường (1)	4.2 ± 0.38	p (1) (2) < 0.05	4.2 ± 0.40	p (1) (2) < 0.05
	THA (2)	4.6 ± 1.05		5.0 ± 1.18	
Triglycerid (TG)	Bình thường (1)	1.7 ± 0.32	p (1) (2) < 0.05	1.7 ± 0.30	p (1) (2) < 0.05
	THA (2)	1.4 ± 0.11		1.7 ± 1.15	

HDL - Cholesterol	Bình thường (1)	1.7 ± 0.39	p (1) (2) < 0.05	1.7 ± 0.37	p (1) (2) < 0.05
	THA (2)	1.6 ± 0.46		1.4 ± 0.39	
LDL Cholesterol	Bình thường (1)	1.7 ± 0.42	p (1) (2) < 0.05	1.8 ± 0.47	p (1) (2) < 0.05
	THA (2)	2.4 ± 0.75		2.8 ± 1.01	
Tỉ số TC/HDL-C	Bình thường (1)	2.7 ± 0.55	p (1) (2) < 0.05	2.7 ± 0.76	p (1) (2) < 0.05
	THA (2)	3.0 ± 0.83		3.8 ± 1.27	
Tỉ số LDL-C/HDL-C	Bình thường (1)	1.2 ± 0.49	p (1) (2) < 0.05	1.2 ± 0.51	p (1) (2) < 0.05
	THA (2)	1.6 ± 0.59		2.2 ± 0.19	

Nhận xét:

- Các chỉ số Cholesterol, HDL-C, LDL-C, TC/HDL-C, LDL-C ở 2 giới nam và nữ của người THA so với người bình thường khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05)

- Triglycerid ở nam THA và người bình thường có sự khác biệt về ý nghĩa thống kê (p<0,05)

Bảng 4: Số trường hợp rối loạn các chỉ số lipid theo giới

	Nam (n = 36)	Nữ (n = 29)	Chung (n = 65)
TC > 5.2 mmol/l	7(19.4%)	11(37.9%)	18(27.7%)
TG > 2.3 mmol/l	5(13.9%)	7(24.1%)	12(18.5%)
HDL - C < 0.9 mmol/l	1(2.8%)	2(6.9%)	3(4.6%)
LDL - C > 3.12 mmol/l	6(16.7%)	10(34.5%)	16(24.6%)
LDL-C/HDL > 2.23	5(13.9%)	10(34.5%)	15(23.1%)
TC/HDL-C > 4.45	1(2.8%)	7(24.1%)	8(12.3%)

Nhận xét: - Sự rối loạn TC, LDL-C, LDL-C/HDL-C chiếm tỷ lệ khá cao. Đặc biệt ở nữ cao so với nam.

- Sự rối loạn TG, HDl-C, TC/HDL-C tỉ lệ thấp hơn.

Bảng 5: *Số trường hợp có rối loạn 1 chỉ số và/hoặc nhiều chỉ số lipid*

	Nam (n = 12)	Nữ (n = 18)	Chung (n = 30)
TC > 5.2mmol/l	7(58.3%)	11(61.1%)	18(60%)
TG > 2.3 mmol/l	5(41.7%)	7(38.9%)	15(40%)
HDL - C < 0.9 mmol/l	1(8.3%)	2(11.1%)	3(10%)
LDL - C > 3.12mmol/l	6(50%)	10(55.6%)	16(53.3%)
TC + TG	3(25%)	4(22.2%)	7(23.3%)
TC + LDL -C	4(33.3%)	8(44.4%)	12(40%)
Tg + LDL - C	1(8.3%)	3(16.7%)	4(13.3%)
TC + TG + LDL -C	1(8.3%)	3(16.7%)	4(13.3%)

Nhận xét: - Số người có thay đổi TC là nhiều nhất. Sau đó đến LDL -C, rồi đến thay đổi đồng thời TC+LDL -C.

- Ở nữ sự thay đổi 1 và /hoặc nhiều chỉ số đều cao hơn nam

Bảng 6: *Tỷ lệ các nhóm rối loạn lipid theo phân loại quốc tế.*

	Nam (n = 9)	Nữ (n = 14)	Chung (n = 23)
Nhóm A	4(44.4%)	7(50%)	11(47.8%)
Nhóm B	1(11.1%)	0(0%)	1(4.4%)
Nhóm C	1(11.1%)	3(21.4%)	4(17.4%)
Nhóm D	3(33.3%)	4(28.6%)	7(30.4%)
Nhóm E	0(0%)	0(0%)	0(0%)

Nhận xét: Sự rối loạn lipid thường gặp ở các nhóm A, B, C, D trong đó nhóm A chiếm tỷ lệ cao nhất rồi đến nhóm D.

Bảng 7: *Phân loại rối loạn lipid theo phân loại FREDRICKSON*

	Nam (n = 7)	Nữ (n = 9)	Chung (n = 16)
Typ I	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Typ IIa	3(42.9%)	5(55.6%)	8(50%)
Typ IIb	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Typ III	3(42.9%)	4(44.4%)	7(43.8%)
Typ IV	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Typ V	1(14.3%)	0(0%)	1(6.3%)

Nhận xét: Trong 6 typ rối loạn lipid typ IIa, chiếm tỷ lệ cao nhất.

BÀN LUẬN

1. Tỉ lệ rối loạn lipid ở bệnh nhân THA

Số người có rối loạn lipid máu là 30/65 chiếm 46,2%, ở nữ giới là 18/65 chiếm 27,7% và nam giới là 12/65 chiếm 18,5%. Kết quả nghiên cứu của Phạm Thị Mai có đến 63,11-70,63% rối loạn lipid máu ở bệnh nhân THA . Có lẽ những bệnh nhân của tác giả hầu hết ở cán bộ nên có tỉ lệ cao hơn?

- Rối loạn thành phần Cholesterol

Có 18/65 trường hợp tăng cholesterol chiếm tỉ lệ 27,7% ở bệnh nhân THA. Ngoài ra, giá trị trung bình của cholesterol ở hai nhóm chứng và bệnh (bảng 3) cũng có sự khác biệt rõ có ý nghĩa thống kê (p<0,05) kể cả khi so sánh giới nam và nữ. Tỉ lệ tăng cholesterol ở bệnh nhân THA của chúng tôi xấp xỉ tỉ lệ dân di cư Trung Quốc, chiếm 25-30% trường hợp tăng cholesrerol trong tổng số người có THA, và dân di cư vùng Urban thuộc vùng Afro-Caribbean có 30% trường hợp tăng cholesterol trong tổng số người có THA. Tuy nhiên, ở dân di cư ấn Độ thì lại cao hơn, đến 30-35% trường hợp tăng cholesterol. Kết quả của chúng tôi cũng tương đối phù hợp với kết quả nghiên cứu của MacMahon và cộng sự 1985 , theo đó tỉ lệ tăng cholesterol ở bệnh nhân THA từ 28-43% nhưng so với Peter H Winocour nghiên cứu ở những vùng địa lý và các dân tộc khác nhau kết quả cho thấy người bản xứ Châu Âu tỷ lệ tăng cholesterol máu ở người THA đến 40% còn người bản xứ Trung Quốc và Afro-Caribbean thì chiếm tỉ lệ quá khiêm tốn, dưới 5%.

So với các nghiên cứu trong nước tỉ lệ tăng cholesterol máu ở bệnh nhân THA trong nghiên cứu chúng tôi thấp hơn. Trương Thị Xuân Bình nghiên cứu trên đối tượng là CBCN ngành đường sắt tỉ lệ tăng cholesterol ở người bệnh THA là 64,8%. Nghiên cứu của Trần Thanh Hà và Phạm Khuê (6) kết quả tỉ lệ < 50 %.

Rối loạn thành phần triglycerid

Có 12/65 trường hợp tăng triglycerid máu chiếm 18,5%, nam có 5/36 trường hợp chiếm 13,9%, nữ có 7/92 trường hợp chiếm 24,1%. Nhưng so sánh kết quả của Trương Thị Xuân Bình thì chỉ có 10% bệnh nhân THA có tăng triglyceride máu. Như vậy, kết quả của chúng tôi có phần trội hơn.

Rối loạn thành phần HDL-C

Có 3/65 trường hợp có HDL-C thấp hơn 0,9 mmol/l chiếm 4,6%. Nam có 1/36 trường hợp chiếm 2,8%, nữ có 2,29 trường hợp chiếm 6,9%; một tỷ lệ quá thấp. So sánh với kết quả của Trương Thị Xuân Bình chỉ có 4/350 trường hợp giảm HDL-C (chiếm 1,4%) kết quả nghiên cứu của chúng tôi có phần cao hơn. Mặt khác dựa vào bảng 4, kết quả chỉ số HDL-C của hai nhóm chứng và bệnh khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Khi so sánh tách rời theo giới giữa nhóm bệnh và nhóm chứng đối với cả nam lẫn nữ cũng có kết quả tương tự với $p < 0,05$.

Rối loạn thành phần LDL-C

Có 16/65 trường hợp tăng LDL-C chiếm 24,6%. Nam có 6/63 trường hợp chiếm 16,7%, nữ có 10/29 trường hợp chiếm 34,5% là một tỷ lệ tương đối có ý nghĩa. Khi so sánh giá trị trung bình của chỉ số LDL-C ở nhóm bệnh và nhóm chứng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P<0,05$). So sánh với kết quả nghiên cứu của Trương Thị Xuân Bình thì kết quả của chúng tôi cao hơn 24,6% so với 6,57%.

Các chỉ số xơ vữa động mạch

Trong qúa trình nghiên cứu theo kết quả từ bảng 4 chúng tôi thấy có 8/65 trường hợp tăng tỉ lệ số TC/HDL-C chiếm 12,3%, nam có 1/36 trường hợp chiếm 2,8% . Nữ có 7/29 trường hợp chiếm 24,1%. Theo kết quả bảng 2 so sánh 2 giá trị trung bình của 2 nhóm bệnh và chứng, có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$). Kết quả tách ra so sánh theo giới hai nhóm bệnh và chứng ở tỷ số TC /HDL-C này giữa nam bình thường và bệnh lý có sự khác biệt có ý nghía thống kê ($P < 0,05$), ở nữ cũng có kết quả tương tự.

Với nghiên cứu của Trần Triệu Sơn thì có sự tương đồng 10% so với 12,3% của chúng tôi. Khi so với kết qủa nghiên cứu của Trương Thị Xuân Bình kết quả chúng tôi có phần cao hơn (12,3% so với 5,4%).

Tương tự tỉ số TC/HDL-C có tỉ số giá trị thứ cấp LDL-C/HDL-C. Theo kết qủa nghiên cứu ở bảng 4 có 15/65 trường hợp có rối loạn tỉ số này (chiếm 23,1%), trong đó nam có 5/36 trường hợp (chiếm 13,9%), nữ có 10/29 trường hợp (chiếm 34,5%). Mặt khác từ bảng khi so sánh kết quả trung bình chung của 2 tỉ số giữa nhóm chứng và nhóm bệnh chúng tôi thấy có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Khi tách ra so sánh theo giới ở bảng 3 chúng tôi thấy ở nam và nữ đều có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) . Tóm lại qua nghiên cứu này chúng tôi thấy có mối liên quan giữa THA và rối loạn Lipid máu đứng đầu là cholesterol và sau đó LDL-C rồi đến LDL-C/HDL-C, Triglycerid, TC/HDL-C; HDL-C (bảng 4). Mặt khác khi nghiên cứu số người rối loạn một và nhiều chỉ số của bilan lipid máu (bảng 5) chúng tôi thấy có 4 người rối loạn một lúc 3 chỉ số cholesterol, triglyceride và LDL-C. Còn lại thì chỉ có rối loạn 1 hoặc 2 chỉ số của bilan lipid. Khi nhìn một cách tổng quát chúng tôi thấy có 30/ 65 người có rối loạn 1 và nhiều chỉ số lipid máu (chiếm 60%) . Vậy chúng tôi có thể kết luận rằng: THA và rối loạn lipid máu có sự liên hệ với nhau chiếm hơn 50% số bệnh nhân THA có rối loạn lipid máu trong nghiên cứu của chúng tôi.

2. Sự rối loạn lipid máu theo nhóm và typ

2.1 Theo phân loại quốc tế và Fredrickson:

Từ bảng 6, chúng tôi nhận thấy có sự rối loạn lipid máu ở nghiên cứu này phần lớn thuộc nhóm A. Cụ thể nhóm A có 11/23 trường hợp chiếm 47,8% rồi tiếp đến là nhóm D có 7/23 trường hợp chiếm 30,4% sau đó là nhóm C có 4/23 trường hợp chiếm 17,4%. Cuối cùng là nhóm B có 1 /23 trường hợp chiếm 4,4%.

Kết quả này tương đối phù hợp với kết quả của Phạm Thị Mai. Tỷ lệ rối loạn lipid máu chủ yếu thuộc nhóm A và nhóm D là nhiều nhất. Sau đến nhóm C,B, cuối cùng là nhóm E. So với kết quả của G.Assmann (Ed). (31) có kết quả: A chiếm 37,4% -D chiếm 20,4% - B chiếm 14,8% -E chiếm 8,3%-C chiếm 2,5%. Kết quả này phù hợp với chúng tôi ở hai nhóm A và D nhưng ở các nhóm C,B,E thì có sự khác nhau . Điều này có thể giải thích như sau:

Ở nhóm C, B, E theo phân loại của WHO thì có giá trị chỉ số TG cao phù hợp với người Châu Âu vì có chế độ ăn khác với người Việt Nam.

Mặt khác khi nhìn vào bảng 7 chúng tôi nhận thấy theo phân loại của Fredrickson, rối loạn lipid máu ở nghiên cứu chúng tôi thuộc typ IIa là nhiều nhất. Cụ thể có 8/16 trường hợp (chiếm 50%) trong đó nam có 3/7 trường hợp (chiếm 42,9%) nữ có 5/9 trường hợp (chiếm 55,6%) , kết quả này rất phù hợp với lý thuyết của Fredrickson, sau đó đến typ III có 7/16 trường hợp (chiếm 43,8%). Nữ có 4/9 trường hợp (chiếm 44,4%) . Nam có 3 /7 trường hợp (chiếm 42,9%), rồi đến typ V có 1/16 trường hợp (chiếm 6,3%).

So sánh với kết quả Phạm Thị Mai, rối loạn lipid máu ở bệnh nhân THA thuộc vào typ IIa là nhiều nhất đến IIb sau đó đến typ IV. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả của chúng tôi, rối loạn lipid máu chủ yếu thuộc typ IIa. So với kết quả của Trần Quang Hiếu và cộng sự thì kết quả rối loạn lipid máu phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên có nhiều tác giả tin rằng để phân loại chính xác hơn cần tiến hành thêm một số xét nghiệm nữa, chẳng hạn như điện di protein.

KẾT LUẬN

Bằng các xét nghiệm về sinh hoá bilan lipid kết hợp với các chỉ số nhận nhân trắc dinh dưỡng và các yếu tố nguy cơ kèm theo ở bệnh nhân THA. Chúng tôi rút ra một số kết luận:

1) Có sự rối loạn lipid máu ở bệnh nhân THA chiếm tỉ lệ 46,1%. Sự rối loạn này có sự khác biệt rõ rệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, đứng hàng đầu là cholesterol 27,7%.

2) Sự rối loạn lipid máu ở người THA:

- Chủ yếu thuộc nhóm A cao nhất, đến nhóm D sau đến C, B theo phân loại của tổ chức Y tế Thế giới.

- Chủ yếu thuộc typ IIa là nhiều nhất chiếm 50% còn lại thuộc typ III chiếm 43,8%, typ V chiếm 6,3% theo phân loại Fredrickson.

Qua sự phát hiện tình trạng rối loạn lipid máu ở người bệnh THA, chúng tôi thấy nên triển khai -rộng rãi các xét nghiệm về bilan lipid máu tối thiểu đối với bệnh nhân THA nhằm phát hiện sớm tình trạng tăng lipid máu mà có thái độ kịp thời ngăn chặn được những biến chứng do rối loạn lipid máu gây ra.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Trương Thị Xuân Bình và cộng sự* - Nghiên cứu các chỉ số sinh hóa lipid máu ở CBCNV có tăng huyết áp tại bệnh viện Giao thông V Đà Nẵng.

2. *Trần Thanh Hà và Phạm Khuê* - Nhận xét về mối liên quan giữa tăng huyết áp và tăng cholesterol máu ở người có tuổi-Tạp chí y học thực hành số 2 (250) tháng 3-4 năm 1982.

3. *Trần Quang Hiếu, Trương Thị Thu Hằng, Nguyễn Thị Thanh Hà* - Nhận xét bước đầu về kết quả điều trị rối loạn lipid máu ở bệnh nhân cao huyết áp và tiểu đường typ II bằng Lipanthyl - Hội thảo chuyên đề Fournier về rối loạn lipid máu - kinh nghiệm lâm sàng.

4. *Phạm Thị Mai và cộng sự* - Rối loạn lipoprotein máu ở những người có các yếu tố nguy cơ, Y học thực hành số 6 trang 35-40.

5. *Trần Triệu Sơn* - Lipid và lipid máu - TP. HCM tháng V-1997.

6. *Eaton -CB, Feldman-HA et al. Prevalance* of Hypertension, Dyslipidemic Hypertension-Journal - Article. Medicine - 1994

7. *Hait R Bugagnami Miet.* Appreciation du risque cardivovasculaire lie› à l›atherosclerose: LDL, HDL-Cholesterol ou apolipoprotein. La Nouvelle Press Med. 1982; 11-19.

Vỡ tim do chấn thương kín tại bệnh viện chợ Rẫy

Nguyễn Công Minh*

I. Phần mở đầu

Chấn thương kín vỡ tim là dạng chấn thương ngực đặc biệt cực mạnh như xe cán ngang người, đập ngực trực tiếp vào vật cản với tốc độ nhanh; chiếm 20% số nạn nhân chấn thương ngực kín và chiếm đến 70% số nạn nhân đa thương mà phải nằm tại phòng săn sóc đặc biệt. Tại Mỹ, năm 1991 trong một cuộc khảo sát tử thiết trên các nạn nhân chết mà chưa kịp can thiệp phẫu thuật thì đã có đến 50% tổn thương tim - màng tim (10). Cũng tại Mỹ, năm 1997, trong một báo cáo trên 546 nạn nhân chấn thương ngực nặng thì vỡ tim chiếm 64%.

Tại bệnh viện chợ Rẫy từ trước đến nay chúng tôi có 5 trường hợp chấn thương kín vỡ tim được chẩn đoán và phẫu thuật. Chẩn đoán và xử trí vỡ tim có gì đặc biệt?

Đó là mục tiêu tìm hiểu của lần nghiên cứu này.

II. Vài nét tổng quan và lịch sử

Từ ngày xưa, vỡ tim được xếm là một tai biến trầm trọng dẫn đến tử vong nhanh chóng nhất trong chấn thương ngực kín. Thảm hoạ này được khảo sát đầu tiên bởi SENAC năm 1778. Mặc dù vỡ vách liên thất được HEWETT mô tả năm 1847, nhưng mãi cho đến năm 1959, CAMPBELL và cộng sự lần đầu tiên thành công khâu vá vách liên thất do chấn thương kín vỡ tim tại Viện Đại học Y khoa Minnesota. Gần đây khuynh hướng ngoại khoa tập trung chú ý vào phần vỡ van tim trong chấn thương kín mặc dù ADAM, năm 1927 (11) đã mô tả tỉ mỉ triệu chứng lâm sàng của thương tổn này theo một diễn biến tự nhiên của nó.

Thực tế thống kê của các khảo sát tử thiết và một số ít nạn nhân còn sống sót đã được mổ cấp cứu, các nhà lâm sàng học đã phân loại tổn thương tim từ nhẹ đến nặng như sau:

1/ Chấn thương dập cơ tim

Nạn nhân chấn thương dập cơ tim có thể không có triệu chứng (TC) gì cả .... Và trong một số trường hợp TC đau trước xương ức hoặc cơn đau thắt ngực không điển hình; TC rối loạn nhịp có thể tiến triển thuận lợi; ECG có thể bị ảnh hưởng 1 thời gian ngắn sau chấn thương, nhưng cũng có thể tồn tại lâu hơn từ 12 - 24 giờ, những bất thường này có thể thoáng qua hoặc kéo dài tuỳ thuộc vào tình trạng tổn thương cơ tim với những thay đổi của sóng Q tương tự như trong trường hợp nhồi máu cơ tim. Gia tăng chỉ số men tim [myocardial isoenzyme (M.I.) và Creatinin kinase (C.K)] sau chấn thương là dấu hiệu quan trọng để chẩn đoán chấn thương cơ tim. Tuy nhiên ECG và Creatinine Kinase vẫn chưa phải là TC đặc hiệu để đánh giá tổn thương cơ tim. Chụp xạ hình mạch máu (Radionucleic angiogram) mới là một chỉ điểm quan trọng trong chẩn đoán tổn thương này.

2/ Chấn thương vỡ vách liên thất

Ít gặp hơn. Vỡ vách liên thất khiến dòng máu đổ từ trái sang phải. Trong đa số trường hợp, TC lâm sàng biểu hiện ngay sau chấn thương; Nếu lỗ rách nhỏ, tình trạng huyết động học chưa thay đổi. Nếu lỗ rách to, sẽ có TC tăng áp động mạch phổi và suy sụp cung lượng tim.

3/Chấn thương rách van nhĩ thất

Nếu vỡ cấu trúc dưới van (tensor apparatus) của phần trước lá van, TC lâm sàng xuất hiện ngay sau chấn thương.

Van 3 lá thường bị tổn thương nhiều nhất và thường đi kèm với tổn thương nhánh động mạch vành phải nơi đổ vào thất phải: TC lâm sàng thường mơ hồ phải trải qua nhiều tuần lễ mới phát hiện được.

Rách "cấu trúc dưới van" của van 2 lá hiếm khi xảy ra: TC tăng áp tĩnh mạch phổi xuất hiện sớm thậm chí TC phù phổi cấp xảy ra. Đôi khi tổn thương gây suy van 2 lá đòi hỏi phải can thiệp phẫu thuật bán cấp từ 1-2 tuần sau chấn thương.

4/ Chấn thương vỡ lá van động mạch chủ

Van động mạch chủ hiếm khi vỡ và nếu vỡ 2 lá của van, phù phổi cấp xẩy ra ngay. Tuy nhiên trong một số trường hợp, sau một thời gian nào đó, TC phù phổi mới xuất hiện, do cơ chế tự bù trừ được sau tổn thương.

* BS.PTS. Giảng viên chính, BM Ngoại Lồng ngực - Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

5/ Chấn thương kín vỡ tim

Trong đa số các trường hợp, nếu có vỡ màng ngoài tim đi kèm, hội chứng sốc mất máu xẩy ra, thường tử vong sớm. Hội chứng chèn ép tim cấp có thể diễn ra nhanh chóng và trầm trọng, đôi khi xuất hiện từ vài giờ đến nhiều ngày sau khi bị thương ... Chấn thương khu trú trên một nhánh của động mạch vành hoặc tạo thành huyết khối làm tắc nghẽn động mạch vành cũng thường gặp, gây nhồi máu cơ tim cấp tính.

III. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Từ trước đến nay, tại BV Chợ Rẫy chúng tôi chỉ có 5 nạn nhân chấn thương kín vỡ tim có chỉ định mổ. Trong lần nghiên cứu này chúng tôi chỉ chú ý đến vết thương vỡ tim phải can thiệp cấp cứu. Các trường hợp vỡ tim do hoại tử cơ tim giai đoạn muộn, (sau 24 giờ); các trường hợp nhồi máu cơ tim cấp do tắc nghẽn động mạch vành sau chấn thương tim; hoặc các trường hợp dập cơ tim được theo dõi lâu dài sau chấn thương không nằm trong lô nghiên cứu của chúng tôi.

IV/ Tư liệu lâm sàng

Chỉ trong vòng 3 năm (9/1996 đến 6/1998 chúng tôi có 5 nạn nhân chấn thương kín vỡ tim có chỉ định mổ cấp cứu. Trong đó 4 sống, 1 chết.

1 - Nguyên nhân: 4 ca do tai nạn lưu thông xe đụng dập trực tiếp (không do xe cán ngang người). 1 ca ngã xuống giếng sâu.

2 - Tuổi: Nhỏ nhất là 20 tuổi và lớn nhất là 47 tuổi.

3 - Giới: 3 nam và 2 nữ, tỷ lệ Nam/Nữ là 3/2.

4 - Thời gian từ lúc bị thương cho đến khi có hội chứng chèn ép tim cấp:

Trung bình là 3 giờ (Sớm nhất là 30 phút và lâu nhất là 14 giờ). Thực tế ngay sau khi bị thương đa số nạn nhân (3 ca) đều trong tình trạng tỉnh táo, dấu hiệu sinh tồn còn tốt ... nhưng trong quá trình di chuyển, chiếu chụp cận lâm sàng ... mới có xuất hiện dấu hiệu chèn ép tim cấp, lúc đó có chỉ định mổ khẩn cấp.

5 - Các triệu chứng lâm sàng lúc nhập viện cấp cứu:

Có 2 ca chuyển đến viện trong tình trạng không mạch, huyết áp, nhưng tỉnh táo, có làm siêu âm ở tuyến trước xác định là có tràn dịch màng ngoài tim.

+ Hội chứng chèn ép tim cấp (vài giờ sau khi bị thương): 3/5 ca có dấu hiệu chèn ép tim cấp lúc nhập cấp cứu BV chợ Rẫy; 2/5 ca xuất hiện tamponade sau vài giờ. Khi có tamponade, tất cả trong tình trạng vật vã, mặt tím sẫm, tĩnh mạch cổ nổi, mạch và huyết áp đều bắt không được, tiếng tim nghe xa xăm mặc dù nạn nhân còn tỉnh táo, chưa kịp đo CVP.

+ Tổn thương phối hợp:

- Hội chứng PURTSCHER hay hội chứng ngạt thở do chấn thương (2): (Phù mặt, da tím vùng đầu mặt cổ, xung huyết kết mạc và niêm mạc lưỡi còn gọi là hội chứng mặt nạ bầm máu): 3 ca, đều do xe đụng trực tiếp.

- 1 ca ngã xuống giếng và 1 ca có hội chứng tamponade ngay khi bị thương: không có các triệu chứng trên.

Liệt chi dưới do gẫy trật cột sống: 1 ca ngã xuống giếng.

6 - Chẩn đoán lâm sàng:

+ Chẩn đoán lâm sàng đa số đều đúng trước mổ: qua cơ chế chấn thương, dấu hiệu chèn ép tim cấp và kết hợp với ECHO tim ... có từ trước đó.

1 ca được chẩn đoán là tổn thương mạch máu lớn có kèm theo tràn máu màng phổi (phải) lượng nhiều, HC chèn ép tim không rõ ràng nhưng có HC chèn ép trung thất cấp rõ.

Khám lâm sàng kết hợp với X quang: 3 ca xe đụng đều có dấu hiệu gẫy xương sườn và 5/5 ca khám thấy có tiếng lạo xạo gẫy sụn sườn vùng quanh xương ức.

+ Chọc hút màng ngoài tim (5/5) ngay sau khi HC tamponade đột ngột xảy ra: 3 ca rút ra được 10-20 ml máu. 2 ca không rút ra được gì cả.

+ ECHO tim ngay sau khi nhập viện cấp cứu: 2 ca đều có tràn máu màng ngoài tim lượng vừa, 3 ca có dấu hiệu ép thất phải.

+ ECG: 2 ca không thay đổi biên độ điện thế trên các chuyển đạo, không có dấu hiệu thiếu máu cấp ngay sau khi nhập viện cấp cứu. Tuy nhiên rất tiếc, khi diễn tiến thành chèn ép tim cấp thì đã không còn kịp làm ECG để đánh giá.

+ Tất cả đều có X quang ngực thẳng tư thế nằm: Chỉ có 1 ca là có bóng tim (phải) mất giới hạn các cung tim. 1 ca thấy bóng trung thất dãn rộng hơn so với phim ban đầu của tuyến trước sau khi bị thương, ngay trước khi BN rơi vào tình trạng tamponade.

7 - Chọn đường mổ và phương pháp vô cảm:

+ 1/5 ca nhập viện trọng tình trạng tamponade nặng. Chỉ trong vòng 8 phút sau khi nhập cấp cứu, mặt nạn nhân tím sẫm dần, diễn tiến nặng quá nhanh, BN được đưa lên phòng mổ và tiến hành mổ ngay trên cáng. Chúng tôi chủ trương không xử dụng thuốc tiền mê, úp mas, bóp bóng thật nhẹ để thở qua oxy liều cao, không gây tê (vì nạn nhân không còn biết gì), không đốt điện. Mở ngực ở liên sườn 5 trái, tim căn to gần như không còn đập nữa. Sau khi mở màng ngoài tim, giải phóng tamponade, chúng tôi đặt nội khí quản và bóp bóng ngay (gây mê toàn diện). BN tỉnh ngay 3 giờ sau mổ và ra viện ngày thứ 6.

4/5 ca còn lại, tình trạng tamponade không nặng hoặc được chọc hút máu màng ngoài tim trước nên gây mê nội khí quản an toàn.

+ 1/5 ca mở xương ức; 3/5: mở ngực trái qua liên sườn 5 và 1/5 ca mở ngực (phải). Chúng tôi sử dụng Satinski để kẹp thành tim vỡ, và khâu vắt bằng chỉ số 1 hoặc 1.O.

8 - Thương tổn giải phẫu bệnh lý:

+ 2 ca vỡ tiểu nhĩ (P) - 1 ca vỡ nhĩ phải và rách tĩnh mạch phổi bên phải kèm theo tràn máu màng phổi bên phải.

+ 2 ca vỡ tim tâm nhĩ và tiểu nhĩ (P): Trong đó 1 ca tử vong sau mổ 6 giờ và 1 ca bị rối loạn tâm thần do mất nhiều máu (8 đơn vị) trong lúc phẫu thuật.

9 - Khi mổ cấp cứu số lượng máu chứa trong màng ngoài tim:

Khoảng từ 150-250 ml máu loãng lẫn máu cục trong lúc tim gần như ngưng đập ngay sau khi mở ngực.

Lượng máu truyền trong lúc mổ: 2 ca vỡ tâm nhĩ: 4-8 đơn vị

2 ca vỡ tiểu nhĩ: 2 đơn vị

10-kết quả phẫu thuật:

+ 2 ca vỡ tiểu nhỉ có dự kiến trước, chuẩn bị sẵn sàng "bộ dụng cụ mổ tim" trước khi mở màng bao tim, cho nên kết quả tốt.

+ 1 ca vỡ tiểu nhĩ và rách dài xuống tâm nhĩ: Vì đây là ca đầu tiên, sự chậm chạp trong khâu chuẩn bị dụng cụ đã khiến mất máu quá nhiều trong lúc mổ.

+ 1 ca rách rộng tiểu nhĩ, nhĩ (P) và cả phần lớn thành tĩnh mạch chủ không tạo hình được, vì chỉ khâu đơn thuần nên làm hẹp nơi tĩnh mạch chủ đổ vào tim. Trước khi chết, áp lực tĩnh mạch trung tâm đo được trên 30cm nước kèm theo phù nề và tím mặt tăng lên sau mổ. Huyết áp tụt dần từ sau mổ cho đến lúc chết.

+ 1 ca vỡ tâm nhĩ và rách tĩnh mạch phổi phải, có HC chèn ép trung thất cấp, phát hiện chậm. Vì thế đã tốn đến 9 đơn vị máu cho suốt quá trình hồi sức lẫn thời gian trong khi mổ, kết qủa tốt.

Kết qủa

- 2 ca vỡ tiểu nhĩ va 1 ca vỡ tâm nhĩ và tĩnh mạch phổi: ra viện tốt.

- 2 ca vỡ tâm nhĩ: 1 chết; 1 bị rối loạn tâm thần nhẹ sau khi ra viện. Chúng tôi theo dõi 4 ca còn sống cho đến tháng 11/1998: 1 ca loét mông do liệt. 1 ca hết rối loạn tâm thần sau 10 tháng điều trị tâm thần và 1 ca tốt, sinh hoạt bình thường.

V. Phần bàn luận

1- Cơ chế chấn thương

Khi tim bị ép lại đột ngột giữa cột sống và xương ức, áp suất trong các buồng tim tăng lên đến 1 giới hạn nào đó , gây tổn thương các cấu trúc khác của tim, như vách liên thất cầu cơ, van 2 lá, 3 lá đến vỡ động mạch chủ và vỡ tim... thường tử vong. Tổn thương van tim rất hiếm gặp.

Ở những chấn thương kém mãnh liệt hơn, có thể gây nên dập cơ tim. Tổn thương có khi chỉ là điểm xuất huyết ở lớp thượng tâm mạc hoặc lớp nội mạc cho đến dập toàn bộ thành tim. Khảo sát xạ hình mạch máu (Radionucleic angiography) cho thấy rằng mặt trước thất phải là vị trí thường bị tổn thương nhất trong chấn thương ngực kín (11).

Trong 5 ca của chúng tôi đều là vỡ nhĩ phải và tiểu nhĩ phải. Nặng hơn nữa nếu vỡ nhĩ trái hoặc thất phải . Vỡ tâm thất có lẽ nạn nhân đã chết từ những phút ban đầu . Các công trình nghiên cứu của các tác giả trên thế giới về vỡ tâm thất cũng cho kết quả sống sót hiếm hoi (18).

Đặnh Hanh Đệ và Cs (1) trên giải phẫu tử thi và kết quả phẫu thuật tại BV Việt Đức trong 32 năm (từ 1957-1988), có 15 nạn nhân chấn thương kín vỡ tim: 7 ca còn sống lúc đến viện, mổ 6 ca, sống 1 ca. (Tất cả đều vỡ tâm thất, trong đó có 1 ca chết vì HC. viêm phổi hít; 1 ca chết ngay trên bàn mổ do thương tổn quá nặng; 1 ca không chẩn đoán ra được do điều kiện cận lâm sàng lúc bấy giờ, BN chết trong tình trạng tamponade nặng). STAHL R.D và cs (17) năm 1997 có báo cáo 1 trường hợp duy nhất tại Mỹ được cứu sống. Thương tổn bao gồm vỡ cầu cơ của van 3 lá và vỡ van 2 lá. Nạn nhân được xử trí cấp cứu với hệ thống tuần hoàn ngoài cơ thể để thay cả van 2 lá và van 3 lá .

2- Biểu hiện lâm sàng

Lâm sàng trong vỡ tim có thể thay đổi từ những TC mơ hồ không gợi ý đến HC choáng mất máu (do lỗ rách to gây chảy máu ồ ạt qua các khoang lân cận) hoặc HC chèn ép tim cấp.

Trong đa số các trường hợp, nạn nhân thường chết trước khi đến viện hoặc nhập viện trong tình trạng choáng nặng (do kết hợp cả sốc mất máu và chèn ép tim cấp). Nhưng cũng có vài trường hợp nhập viện trong tình trạng huyết áp ổn định (WISNER 1995 (18))

HC chèn ép tim cấp (Tamponate) thường gặp trong vết thương tim hơn và chỉ gặp trong một số trường hợp vỡ tim, rách động mạch vành hoặc rách phần lên của động mạch chủ (10).

Thương tổn có thể từ đụng dập đến vỡ tim. Vỡ thất (trái) tử vong cao vì áp suất trong tâm nhĩ chỉ bằng 1/6 áp suất tâm thất cùng bên và áp suất tiểu nhĩ lại càng thấp hơn nữa (8). Tuy nhiên nếu màng tim còn nguyên vẹn, dấu hiệu chèn ép tim cấp giúp nạn nhân đến viện sớm hơn và theo các báo cáo gần đây cho thấy những nạn nhân chỉ có thể cứu sống được nếu nạn nhân đến viện, dấu sinh tồn của nạn nhân vẫn còn "bắt" được (10).

Nếu lỗ vỡ nhỏ, nạn nhân có thể sống sót và vết thương tự lành trong tình trạng tốt như 1 khảo sát cổ điển của CABRIOLANUS năm 1604 (11)

Tất cả 5 nạn nhân của chúng tôi đều có làm ECHO tim sau khi bị thương, hoặc ở tỉnh hoặc tại BV Chợ Rẫy (đều có tràn dịch màng ngoài tim) và được theo dõi sát. Vì lẽ đó nếu không có phương tiện siêu âm được trang bị như hiện nay, có lẽ khi xuất viện dấu hiệu chèn ép tim cấp thì chúng ta không còn trở tay kịp.

3/5 nạn nhân chấn thương kín vỡ tim của chúng tôi do xe đụng dập trực tiếp vào ngực gây Hội chứng chèn ép trung thất cấp còn gọi là HC PURTSCHER.

Khi có hiện tượng chèn ép tim cấp đi kèm, các TC trên càng nổi bật hơn nữa. Thực vậy, trong cơ chế chấn thương ấy, tĩnh mạch chủ trên tạm thời bị ngưng trệ, áp suất tăng lên đột ngột khiến dòng máu dội ngược lại vùng đầu mặt cổ làm tê liệt hệ mao quản và tĩnh mạch vùng này (2)

Trong đa số các trường hợp đều có TC chấn thương ngực phía trước kèm theo gẫy xương ức hoặc gẫy sườn cung bên. Khám lâm sàng trong lúc sơ cứu ban đầu thường không phát hiện, HC chèn ép tim cấp có thể tiến triển trong 1 đến 2 giờ sau khi bị thương và chẩn đoán trở nên khó khăn mơ hồ khi có dấu HA tụt xảy ra (15). (4/5 ca của chúng tôi có HC tamponade xảy ra 4 -24 giờ sau khi bị thương).

Loạn nhịp chỉ hay loạn nhịp thất có thể xảy ra. Nếu có tiếng cọ màng tim thì đó là TC đặc hiệu của tràn dịch màng ngoài tim . Nếu không có tiền căn bệnh tim mà có loạn nhịp thất sau chấn thương thì hãy nghĩ đến tổn thương cơ tim. Tổn thương dập tim thay đổi từ dạng xuất huyết thượng tâm mạc đến dập toàn bộ cơ tim dẫn đến viêm màng ngoài tim và tràn dịch màng ngoài tim sau này... (Tại BV Chợ Rẫy, chúng tôi gặp nhiều trường hợp như vậy)

Vỡ tâm thất đôi khi xảy ra nhiều tháng sau chấn thương dập tim. Do đó nếu không có các XN đặc biệt thì sẽ khó chẩn đoán.

FRAZEE và cộng sự (16) đã tổng kết kinh nghiệm trên 219 nạn nhân đến chấn thương ngực cho thấy 20% có men tim gia tăng (KPK-MB) trong 24 giờ. Trong nhóm này có 60% trường hợp có dập tim nhưng ECHO bình thường và 40% có ECHO bất thường . Với nạn nhân có ECHO bất thường được điều trị như nhồi máu cơ tim nội thành, nhóm này thường có loạn nhịp và đa số hồi phục sau 1 thời gian ngắn.

Trên thực tế, thống kê của WISNER (17) năm 1995 thì vẫn chưa có một nghiệm pháp nào là tiêu chuẩn lý tưởng để chẩn đoán chính xác tổn thương cơ tim hoặc chấn thương kín vỡ tim trong các tình huống cấp cứu nếu không có HC tamponade hoặc HC sốc mất máu xảy ra.

3- Đánh giá hội chứng. Chèn ép tim cấp (HC.Tamponade)

Biểu hiện lâm sàng của HC chèn ép tim cấp thay đổi tuỳ theo nguyên nhân và tuỳ theo giai đoạn cũng như tốc độ tạo dịch nhanh hay chậm trong màng bao tim (12). Chìa khoá để chẩn đoán choáng do chèn ép tim cấp ở nạn nhân bị thương căn cứ vào (5,9,10,8,15,16,12):

- Triệu chứng choáng; da tái nhạt, lạnh, ẩm ướt, tiểu ít, huyết áp hạ. Huyết áp tâm thu < 100mmHg
- Tĩnh mạch cổ nổi
- Tiếng tim xa xăm, tim đập nhanh, giảm cường độ mạch (pulse presse)
- Dấu hiệu mạch nghịch thường. CVP tăng cao trên nạn nhân bị choáng

Choáng chấn thương mà HA tụt, tĩnh mạch cổ không nổi, không thể kết luận là không có chèn ép tim cấp, chỉ cần bồi phụ đủ dịch thì các TC trên sẽ thực hiện rõ ra (8). Nếu sốc vẫn không cải thiện sau một đợt "hồi sức thử với 200ml dịch Lactate›s ringer trong vòng 10 phút" (A fluid challenge test dose) thì hãy nghĩ đến HC tamponade hoặc rối loạn chức năng cơ tim (9,5). (2/5 ca của chúng tôi , được tiến hành nghiệm pháp trên, cho kết qủa đúng như vậy , 2/5 ca phải đưa mổ khẩn cấp không thực hiện nghiệm pháp trên.)

Trong cấp cứu, chẩn đoán "chèn ép tim cấp" chỉ dựa trên lâm sàng, cơ chế tổn thương, tình trạng huyết áp tụt mà không giải thích được sau khi đã hồi sức đúng và đủ. WILLIAM CURRERI (5) khuyên rằng " hãy nghĩ đến chèn ép tim cấp khi BN có HA tụt sau khi đã hồi sức tốt từ 5-10 phút". Trong khi đó chỉ có 1/3 nạn nhân bị chèn ép tim cấp có đầy đủ tam chứng BECK kinh điển (HA tụt, tiếng tim xa xăm, tĩnh mạch cổ nổi).

Chỉ cần 150ml máu chảy vào trong màng ngoài tim khiến cho thì tâm trương không thể dãn nở được, gân nên dãn tĩnh mạch cổ, sốc, tím tái... (10)

Trong trường hợp có "chèn ép tim cấp" hay "các thể sốc có chèn ép tim cấp" , dấu hiệu mạch nghịch thường chỉ có thể có khi huyết áp tâm thu trên 10 mmHg với nhịp thở tự nhiên và dấu hiệu thở kussmaul›s có thể có khi hít sâu vào (8)

Trên phim X quang ngực thẳng: không thể dựa vào bóng tim dãn rộng. Vì thực tế khó đánh giá , (trừ trường hợp có chèn ép tim mãn tính).

Triệu chứng đặc hiệu là bóng tim hình bầu nước (bottle of water) do đáy tim dãn rộng theo chiều ngang trên X quang ngực thẳng tư thế đứng, nhưng cũng ít gặp. Trong nhiều trường hợp, chẩn đoán vẫn còn nghi ngờ thì ECHO tim là phương tiện giúp ta có chẩn đoán nhanh nhất (8).

Chẩn đoán phân biệt

Trong lúc khẩn cấp làm sao nhanh chóng loại trừ được (8,5):

- Tràn khí màng phổi có chèn ép cấp (tension pneumothorax)
- Thoát vị hoành có chèn ép trung thất cấp.
- Giúp thở với áp suất dương.

a/ Với tension pneumothorax: Tình trạng chèn ép trung thất cấp, đôi khi khó phân biệt với tamponade vì:

Sự tiết Adrenalin của hệ TK giao cảm khiến cho da tái lạnh, ẩm ướt mồ hôi, mặc dù tĩnh mạch nông có thể bị dãn do áp suất tĩnh mạch tăng lên .

Tiểu tiện ít, huyết áp tụt do choáng nặng

Phải chẩn đoán và chọc hút tức khắc mà không cần chờ đợi X quang (8).

Nếu có X quang ngực thẳng, khí đẩy bóng trung thất lệch về phía bên đối diện cùng với bệnh cảnh lâm sàng của tràn khí màng phổi.

b/ Thoát vị hoành nên căn cứ vào X quang ngực thẳng

c/ Trong lúc hồi sức, nếu giúp thở với áp suất dương và lượng khí lưu thông lớn có thể gây ra hiện tượng chèn ép trung thất, khiến ta dễ lầm lẫn. (8).

5-/ Vai trò của chọc hút trong HC chèn ép tim cấp

Chọc hút ngay màng ngoài tim với kim số 16 hay số 18, có gắn monitoring giúp ta theo dõi tránh chạm phải cơ tim. Nhưng theo F.A. CRAWFORD (4), gắn monitoring không cần thiết trong lúc khẩn cấp xử trí tổn thương tim.

+ Kỹ thuật: Chọc bên trái mũi kim hướng lên trên và ra sau làm 1 góc 45 độ so với mũi ức và nghiêng 45% so với đường giữa hướng về vai trái.

+ Ý nghĩa: Nhằm 2 mục đích chẩn đoán và điều trị: Trong 15% trường hợp chọc hút không ra gì cả , vì máu cục . Vị trí chọc hút dưới mũi ức ngày nay được đa số các tác giả trên thế giới chấp nhận và thủ thuật mở cửa sổ dưới mũi ức tại phòng mổ giải áp chờ mở ngực là động tác được khuyến khích (10).

Trong 20 năm gần đây , thủ thuật chọc hút hoặc mở cửa sổ màng ngoài tim ở liên sườn 4 bên trái không còn được nhắc tới vì nhiều tai biến.

Nếu tình trạng nguy ngập thì phải mở ngực khẩn cấp để khâu lại vết rách ở tim...

Chỉ cần hút ra 1 lượng từ 10-15 ml máu ở BN đe doạ chết (mạch, huyết áp không bắt được) thì huyết áp tâm thu lên đến 70-80 mm Hg và nạn nhân trở nên tỉnh táo hẳn ra. Chọc hút ra được 20ml máu màng ngoài tim thì diễn tiến của các dấu sinh tồn cải thiện ngay trước mắt. Nếu chọc hút được 50ml, chắc chắn tình trạng huyết động học sẽ trở lại bình thường. Nếu hút ra được 50ml máu mà tình trạng huyết động học chưa được cải thiện, chắc chắn là không chọc đúng vào khoang màng ngoài tim trong điều trị tamponade (8,15)

Từ thực tế của các báo cáo gần đây của các y văn thế giới: một kinh nghiệm hết sức quí giá là chọc hút màng ngoài tim cho 1 tỷ lệ cứu sống cao nhất. ISAACS (16) đã chứng minh rằng nếu lượng dịch màng ngoài tim tăng theo cấp số cộng thì áp suất trong màng ngoài tim tăng theo cấp luỹ thừa. Và chỉ cần áp suất ấy tăng trên 15-17 mm Hg thì trên thực tế cung lượng tim đã không còn nữa.

Chọc hút màng tim là 1 động tác hết sức quan trọng và quyết định trong giai đoạn hồi sức ban đầu. Một điều ghi nhận là có đến 1/4 BN này sẽ tái lập lại tình trạng chèn ép tim cấp sau lần chọc hút ban đầu, và trong các trường hợp đó phải mở ngực khẩn cấp.

Chọc hút trong điều trị bảo tồn tổn thương tim do chấn thương kín hoặc vết thương ngày nay không phải là phương pháp chọn lựa (1,3,4,5,8,9,10,11,12,13,15,16,17)

6- Vấn đề gây mê hồi sức trong hội chứng Tamponade

HC chèn ép tim cấp thường gặp trong vết thương tim, trong có đến 65-80% là có tổn thương cơ tim, bởi vì màng ngoài tim là 1 màng không co dãn được (non distensible), áp suất trong màng ngoài tim tăng lên từ từ dẫn đến hậu quả là ngăn cản sự dãn nở của cả 2 thất trong thời kỳ tâm trương dần dần đưa đến suy sụp cung lượng tim (3,5,16).

Điều quan trọng là phải làm giảm đi dần chèn ép tim cấp trước khi dẫn mê (induction) trong quá trình gây mê toàn thân (nội khí quản). Bởi vì lượng khí mê được đưa vào phổi gây nên dãn mạch máu ngoài biên và làm giảm chức năng cơ tim đưa đến tụt huyết áp trầm trọng, dễ dẫn đến ngưng tim hoàn toàn (3,5)

Hầu hết các thuốc dẫn mê đều gây ra dãn mạch trực tiếp hoặc gián tiếp và làm giảm chức năng tưới máu của tim cho cơ thể (cardiac performace). Vì lẽ đó dẫn mê chỉ có thể thực hiện được khi tamponade được giải phóng, hoặc chọc hút hoặc mở cửa sổ màng ngoài tim trước khi gây mê toàn diện.

Sử dụng các thuốc co mạch mạnh và thuốc tăng lực cơ tim (như Epinephrine...) đôi khi cũng cần thiết để ngăn các thuốc dẫn mê dãn mạch hoặc các thuốc ức chế cơ tim . thực ra tác dụng ức chế cơ tim có thể trực tiếp gây ra bởi thuốc mê hoặc là hậu quả của sự suy sụp hệ giao cảm trong tình trạng ngủ sâu sinh lý của quá trình gây mê (3).

Tuy nhiên để tránh tất cả tác dụng phụ của thuốc trong tình trạng nguy ngập của tamponade, theo một số tác giả gây mê hồi sức tim mạch, KETAMINE hoặc ETOMIDATE với PANCURONIUM có lẽ là thuốc dẫn mê tốt nhất, giúp duy trì nhịp tim và sức căn của thành mạch (vascular tone) trong tamponade nặng (3,14)

Có một điều cần lưu ý trên BN có HC tamponade là nếu giúp thở với áp suất dương cùng lượng khí lưu thông lớn có thể làm nặng thêm TC sốc de chèn ép tim cấp vì gây chèn ép tĩnh mạch chủ và tim (phải) và chèn ép mạng vi mao quản phổi của phế nang...) (8) Vì vậy với gây mê nội khí quản, động tác bóp bóng mạnh để đưa khí vào phổi có thể gây ngưng tim đột ngột, nếu tình trạng tamponade chưa cải thiện.

Vì lẽ đó nên chuẩn bị sẵn sàng " gây mê nội khí quản" để giảm đi thời gian chết từ khi giải phóng tamponade đến khi bắt đầu bóp bóng với áp lực dương trong vô cảm toàn thân (3)

Sau khi giải phóng tamponade, cung lượng tim (P) tăng mạnh và có thể dẫn đến phù phổi cấp nếu thất trái chưa phục hồi được hoàn toàn trong tình trạng tiền tải gia tăng đột ngột. (3)

Chúng tôi không có dùng KETAMINE trong gây mê và hồi sức mà chỉ chọc hút trước khi dẫn mê hoặc chấp nhận giải phóng tamponade trước.

Vấn đề hồi sức khi có đe doạ tổn thương cơ tim đi kèm:

a/ Những nạn nhân có rối loạn nhịp tim sau chấn thương kín (mà trước đó không có) hãy nghĩ đến tổn thương dập nát cơ tim, phải song song theo dõi và điều chỉnh nhồi máu cơ tim bằng monitoring suốt 48 giờ. Sau đó phải theo dõi tiếp (bằng ECG, chỉ số men tim, xạ hình mạch máu...) mà không cần monitoring nữa (17) .

b/ HEPARINE liệu pháp để giảm khả năng hình thành huyết khối trong tim hay trong động mạch vành tim (chú ý khả năng chảy máu do tổn thương phối hợp).

c/ LIDOCAIN hay PROCAINAMIDE truyền tĩnh mạch để chống loạn nhịp

d/ DIGOXIN nếu có suy cơ tim hay loạn nhịp nhanh trên thất xảy ra (9).

7- Xử trí vỡ tim và vấn đề mở cửa sổ màng ngoài tim

Trong cả chấn thương kín lẫn vết thương tim có HC Tamponade nặng mà chọc dò khoang màng tim không ra máu; hoặc trong trường hợp nghi ngờ có VT tim mà không có ECHO chẩn đoán, mở cửa sổ màng ngoài tim là động tác được đề cập đến. Đó là một trong những bước thao tác cấp cứu điều trị tamponade và đó còn là một thủ thuật thăm dò, tránh mở ngực trắng, (nếu không có máu trong màng ngoài tim thì chắc chắn tim không có vấn đề gì cả) (15,4). Trong một số trường hợp có chỉ định mở bụng kết hợp thì thao tác mở cửa sổ này lại càng nhẹ nhàng và hết sức cần thiết.

Mở cửa sổ màng ngoài tim cũng bằng con đường dưới mũi ức. Trong lần nghiên cứu này , cả 5 trường hợp, chúng tôi không còn ca nào mở cửa sổ màng ngoài tim.

Trong chấn thương kín:

Có tràn máu màng ngoài tim mà không có HC tamponade, có thể là do rách sướt màng tim hoặc cơ tim đơn thuần và máu đã tự cầm: theo dõi sát, hồi sức nội khoa (7,17). Nếu cần, nên phẫu thuật cắt rộng màng ngoài tim sớm tránh viêm màng ngoài tim co thắt sau này.

Khi có HC tamponade nặng (Có thể là hoặc vỡ tim thật sự hoặc rách chảy máu không thể tự cầm), phải mổ khẩn cấp và đồng thời chuẩn bị hệ thống tim phổi nhân tạo , nếu có, phòng khi cần đến; một điều hoàn toàn khác với xử trí cấp cứu vết thương tim (đại đa số không cần đến tuần hoàn ngoài cơ thể).

Trong phẫu thuật, mở xương ức cho hiệu qủa tốt nhất vì nó cho phép xử lý tốt nhất các buồng tim. Và một thực tế là gần như hầu hết các trường hợp vỡ tim đều nằm ở mặt trước, hiếm khi vỡ các cấu trúc phía sâu của trung thất. Vì lẽ đó mở ngực trái không thể xử lý tốt các buồng tim phải (9,10,16,11) hơn nữa không thể đánh giá vỡ buồng tim nào để chọn đường mở ngực thích hợp.

Có tác giả (1,10,8,15,16) thích mở ngực ở liên sườn 4 hoặc 5 trái (khi cần thiết có thể mở ngang qua xương ức để giải quyết tổn thương bên phải). Và theo các tác giả ấy đường mổ này cho phép giám sát được tất cả buồng tim và các cấu trúc ở vùng trung thất sau.

Trong thực tế cả 2 đường mổ trên thường được sử dụng trong cấp cứu tuỳ theo sở trường của phẫu thuật viên. (Chúng tôi có 1/5 mở xương ức; 3/5 mở ngực trái, 1/5 mở ngực phải).

Khi mở màng bao tim, thủ thuật dùng ngón tay "bịt ngay lỗ rách để cầm máu" thường không hiệu quả vì đa số lỗ rách to. Nếu vỡ nhĩ hoặc tiểu nhĩ nên dùng kẹp mạch máu (Satinski) kẹp. Nếu vỡ tâm thất đôi khi phải sử dụng ống Foley kéo bong bóng để tạm thời cầm máu (18) (Cả 5 ca, chúng tôi đều dùng satiski để kẹp tiểu nhĩ hoặc tâm nhĩ.

Nếu lỗ rách to, đòi hỏi phải tạo hình, cần phải có hệ thống tuần hoàn ngoài cơ thể.

Kỹ thuật khâu thành tim cũng giống như xử trí vỡ cơ tim do biến chứng nhồi máu cơ tim. Sử dụng chỉ loại nào thì không quan trọng, vấn đề là nhanh chóng chọn kim khâu "không gây chấn thương" có kích thước thíc hợp, kim không quá to để lại lỗ rỉ máu sau khâu nhưng cũng phải đủ rộng để khâu được lớp cơ tim. Có tác giả đề nghị dùng mảnh độn để tránh kéo xé rách cơ tim (cả 5 ca chúng tôi chưa dùng mảnh độn ấy).

VI.Kết luận

Vỡ tim do chấn thương kín là một thương tổn hiếm gặp trong cấp cứu chấn thương vì đa số chết trước khi đến viện. Một vài trường hợp đến viện do HC chèn ép tim cấp hoặc HC sốc mất máu . Đôi

khi vết rách đã tự cầm và nạn nhân nhập viện trong tình trạng mạch huyết áp ổn định cho đến khi cục máu bong ra .

. Chẩn đoán vỡ tim chủ yếu dựa vào cơ chế chấn thương và ECHO tim cấp cứu.

. Khi đã chẩn đoán được vỡ tim, phải can thiệp khẩn cấp (mở ngực hoặc mở xương ức) để khâu lại vết rách thành tim. Trong các trường hợp đặc biệt như tổn thương vách liên thất, van nhĩ thất, van động mạch chủ..., cần đến hệ thống tuần hoàn ngoài cơ thể.

. Ở các trường hợp không mổ, cần phải theo dõi lâu dài, trên 6 tháng với chỉ số men tim, E.C.G. và xạ hình mạch máu... hầu tránh nhồi máu cơ tim hoặc vỡ tim thứ phát sau này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đặng Hanh Đệ: Góp phần chẩn đoán và điều trị vết thương tim. Tóm tắt tập hợp các công trình bảo vệ tương đương học vị PTS, Bộ Y tế, Hà nội 1991

2. Nguyễn Công Minh: HC ngạt thở do chấn thương hay HC PURTSCHER trong chấn thương ngực kín. Ngoại khoa tập XXIII, Số 5, Tổng hội Y học VN, Hà Nội 1993: 1-8.

3. CAMPHELL D.B. and LARACH D.R: Management of Cardio - thoracic surgical Emergencies. The practice of Cardiac Anesthesia, Ed. By Federick A. Hensley and Donald E. Martin, U.S.A. 1990: 525-545

4. CRAWFORD F.A.: Penetrating cardiac injuries. T. of surg. David C. Sabiston, 15 Ed. W. B.Saunders Co., Philadelphia 1991: 1851-1855

5. CURRERI P.W.: Cardiactamponade - Heart injury. Essentials of surg. DC. Sabiston, WB Saunders Co Philadelphia, 1987: 182-183, 188-189

6. DAVIS R.D.; OLDPHAN H.N. and SABISTON D.C: Hemorrae-Mediastinum, Mediastinal tamponade. Surg. of the chest, Sabiston - Spencer, 6-Ed. W.B Saunder Co. Philadelphia 1995: 579- 581

7. DOUGLAS, J.M. Cardiac tamponade - the pericardium. Surg. of the chest, Sabiston -Spencer, W.B Saunder Co. Philadelphia 1995: 1365- 1386

8. HOLCROFT J.W. and BLAISDELL F.W.: Cardiac compressive shock , causes and management of circulatory collapse. T. of surg. David C. Sabiston, 14 Ed. W. B. Saunders Co., Philadenlphia 1991: 43-44

9. HOOD R.M. Cardiac and great vessel injuries due to Blunt trauma- Trauma to the chest. Surg. of the chest, Sabiston-Spencer, 5-Ed. W.B Saunder Co. Philadenlphia 1990: 396 -397

10. JURKOVICH G.J. and CARRICO C.J: Blunt cardiac injury-Trauma, T. of surg.. David C. Sabiston, 15 Ed . W. B. Saunders Co., Philadenlphia 1997: 296 -311.

11. KIRKLIN, J.W. and BARRATT-BOYES, B.G: Cardiac trauma. Cardiac surg.

2th Ed . Churchill Livingstone Inc. New york: 1993: 1627- 1633

12. LAUGHLIN J.S.Mc.: Cardiac tamponade - Surgical disorders of the pericardium

Essentials of surg. DC. Sabiston, WB Saunders Co Philadenlphia, 1987: 1046-1047

13. McKIERNAN T.L: Cardiac temponade - The pericardium. Critical Care, 3 th Ed. Edited by Joseph M. Civetta, Robert W. Taylor, and Robert R. Kirby, Lippincott - Raven Publishers, Philadenlphia, PA 1997: 1803-1808

14. REVES J.G. et al. : Cardiac tamponade - Anesthesia and supportive care for cardiotho racids surgery. Surg. of the chest, Sabiston-Spencer, 6 -Ed. W.B Saunder Co. Philadenlphia 1995: 117-130.

15. SHIRES G.T. et al. : Cardiac tamponade. P. of Surg.6.Ed. Schwartz Shires - Spencer, Mc. Graw-Hill Book Co.N.Y. 1989: 219

16. SPRAY T.L.: Tamponade-surgical disorders of the pericardium. T. of surg. David C. Sabiston, 14 Ed. W.B. Saunders Co. , Philadelphia 1991: 1817-1818

17. STAHL R.D.; LIU J.C; WALSH J.F.: Blunt cardiac trauma: Atrioventricular valve disruption and ventricular defect. The Ann. Of Thorac. Surg. 64, 1997: 1466-1468

18. WISNER, D.H: Cardiac and great vessel injuries due to Blunt trauma -Trauma to the chest. Surg. of the chest, Sabiston-Spencer, 6-Ed. W.B. Saunder Co. Philadelphia 1995: 471-473.

Nghiệm pháp atropin trong chẩn đoán hội chứng nút xoang bệnh lý

Th. S **Phạm Quốc Khánh.**
Viện tim mạch Việt Nam
BS. **Nguyễn Thành Nam.**
Viện giám định Y khoa Trung ương
BS. **Nguyễn Hồng Hạnh**
Bệnh viện tỉnh Quảng Ninh

I. Đặt vấn đề

Hội chứng nút xoang bệnh lý (NXBL) còn gọi là suy yếu nút xoang (SYNX) thường gặp ở người lớn tuổi và thường là do sự kết hợp bất thường của bản thân nút xoang và sự kết hợp của các yếu tố nội sinh và ngoại sinh như hệ thống thần kinh tự động, hệ thống nội tiết, cơ nhĩ và cung cấp máu cho chức năng nút xoang.

Hội chứng NXBL phổ biến nhất là tự phát hoặc do thuốc, vữa xơ động mạch, xơ hoá lan toả cơ nhĩ, bệnh Collagen, bệnh nhiễm trùng, bệnh màng tim.

Trong NMCT thành sau và dưới có thể gây suy yếu nút xoang với các hình thái phổ biến là nhịp chậm xoang hoặc ngừng xoang.

Hội chứng NXBL cũng thường gặp, một nghiên cứu tại Bỉ ở những người trên 50 tuổi tỷ lệ gặp là 0,17% (6). Tuổi càng cao tỷ lệ gặp càng nhiều, tỷ lệ gặp ở nam và nữ bằng nhau.

Ở Việt Nam, theo báo cáo của Nguyễn Mạnh Phan tỷ lệ suy yếu nút xoang ở những bệnh nhân bị chậm xoang là 66,6% (3), theo báo cáo của Phạm Quốc Khánh tỷ lệ suy yếu nút xoang trong số những bệnh nhân nhịp chậm xoang là 57% (2).

Hội chứng NXBL là một loại loạn nhịp tim nguy hiểm có thể đe doạ đến tính mạng bệnh và có thể biểu hiện một số triệu chứng trên lâm sàng như nhịp tim chậm, rung nhĩ, tim nhanh trên thất, blốc xoang nhĩ, blốc nhĩ thất, và triệu chứng nặng nề như ngừng xoang.

Việc chẩn đoán hội chứng này có thể dựa vào lâm sàng, điện tâm đồ, nghiệm pháp gắng sức, đáp ứng nhịp tim với atropin hoặc isoproterenol tiêm tĩnh mạch.

Để chẩn đoán chính xác suy yếu chức năng nút xoang hiện nay người ta dựa vào thăm dò điện sinh lý học chức năng nút xoang. Phương pháp này đòi hỏi cần có phương tiện hiện đại và là một thăm dò chẩy máu và cần có một đội ngũ cán bộ được đào tạo tốt, do đó phương pháp này chỉ có thể áp dụng được ở các trung tâm tim mạch lớn.

Để có phương pháp hỗ trợ cho chẩn đoán ở các nơi không có điều kiện kỹ thuật cao, ngoài việc xem xét các triệu chứng lâm sàng, điện tâm đồ thì phương pháp dùng các thử nghiệm thuốc để đánh giá chức năng nút xoang là rất quan trọng và cần thiết. Đây là một phương pháp đơn giản hữu hiệu cho chẩn đoán nhanh suy yếu chức năng nút xoang.

Một trong những phương pháp sử dụng thuốc là nghiệm pháp atropin, phương pháp này ngoài việc hỗ trợ cho chẩn đoán suy yếu nút xoang còn giúp cho xem xét chẩn đoán phân biệt suy yếu nút xoang thực sự và suy yếu nút xoang do cường phế vị để tìm ra các biện pháp điều trị thích hợp. Theo báo cáo của Phạm Quốc khánh (2) thấy tỷ lệ nghiệm pháp atropin dương tính 75% ở bệnh nhân XYNX, nhưng báo cáo này mới dựa trên nghiên cứu còn hạn chế.

Cho đến nay ở Việt Nam chưa có một báo cáo đầy đủ và chi tiết nào về sử dụng nghiệm pháp atropin trong chẩn đoán suy yếu chức năng nút xoang.

Do đó mục đích của nghiên cứu này là:

- Nghiên cứu về giá trị của nghiệm pháp atropin trong chẩn đoán suy yếu chức năng nút xoang.
- Tìm hiểu khả năng áp dụng phương pháp này cho chẩn đoán suy yếu chức năng nút xoang ở tuyến cơ sở.

II Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

1. Đối tượng: Gồm 79 người được chia làm 2 nhóm.

1.1 Nhóm bệnh nhân suy yếu nút xoang gồm những người được thăm dò điện sinh lý học chức năng nút xoang có kết luận là bất thường.

1.2 Nhóm người bình thường gồm những người có chức năng nút xoang dựa trên các tiêu chuẩn thăm dò điện sinh lý học tim có kết luận bình thường, thăm khám lâm sàng bình thường, điện tâm đồ thông thường bình thường.

2. Phương pháp nghiên cứu:

- Các bệnh nhân đều được làm thăm dò điện sinh lý học chức năng nút xoang.
- Bệnh nhân được ngừng các thuốc có ảnh hưởng đến nhịp tim, thời gian ngừng thuốc bằng 5 lần thời gian bán huỷ thuốc.
- Máy điện tâm đồ theo dõi nhịp tim loại Cardiofax của Nhật Bản sản xuất.
- Tiến hành làm nghiệm pháp atropin tại phòng điện tâm đồ theo các bước.

. Mỗi người được tiêm tĩnh mạch 1mg atropin trong vòng 2 phút.

.Khi tiến hành tiêm atropin thì ghi điện tâm đồ theo các giai đoạn thời gian sau:

Ngay trước khi tiêm atropin, khi tiêm atropin được 1/2mg, ngay sau tiêm atropin, sau tiêm atropin 2 phút, 5 phút, 10phút, 15 phút, 20 phút, 25 phút, 30 phút.

- Đánh giá kết quả nếu sau tiêm atropin trong vòng 30 phút mà tần số tim tăng trên 90 ck/ph thì được coi là nghiệm pháp atropin âm tính. Nếu sau tiêm atropin trong vòng 30 phút mà nhịp tim vẫn dưới 90 ck/ph thì được coi là nghiệm pháp atropin dương tính.
- Các kết quả nghiên cứu được so sánh giữa nhóm bình thường và nhóm bệnh nhân suy yếu nút xoang theo phương pháp toán thống kê.

III Kết quả và bàn luận

1. Tuổi và giới:

1.1. Nhóm người có chức năng nút xoang bình thường: 36 người gồm 25 nam, 9 nữ, tuổi trung bình: 39 cao nhất: 70, thấp nhất : 21

1.2 Nhóm suy yếu nút xoang: 43 bệnh nhân gồm 26 nam, 17 nữ, tuổi trung bình : 47, cao nhất: 70, thấp nhất: 23

2. Đáp ứng với nghiệm pháp atropin.

Bảng 1: *Đáp ứng tần số tim ở người bình thường khi tiêm 1 mg atropin tĩnh mạch.*

	Thay đổi nhịp tim khi tiêm atropin (n=36 bệnh nhân)									
Tần số tim trung bình trong 1 phút	trước tiêm	tiêm 1/2mg	ngay sau tiêm	sau 2 phút	sau 5 phút	sau 10 phút	sau 15 phút	sau 20 phút	sau 25 phút	sau 30 phút
	60 ±6	58 ±6	69 ±14	87 ±12	86 ±12	86 ±10	86 ±10	85 ±9	84 ±9	83 ±10

Ở bảng trên cho thấy sau khi tiêm 1/2 mg atropin tĩnh mạch trong 1 phút tần số tim giảm giảm đi so với trước khi tiêm atropin và sau đó tăng lên trở lại ở giai đoạn kết thúc tiêm 1 mg atropin, tiếp đó tần số tim tiếp tục tăng dần và đạt cao nhất thường vào 2 phút sau tiêm atropin, trung bình 87 ± 12 chu kỳ trong một phút. Sau đó tần số tim giảm dần đi. Nghiên cứu này cũng phù hợp với công bố của một số tác giả là sau khi tiêm atropin tinh mạch sẽ có tác dụng hai pha, lúc đầu có thể ức chế nhịp tim và sau đó kích thích tăng tần số tim (9).

Bảng 2: *Đáp ứng tần số tim khi tiêm 1 mg atropin tĩnh mạch ở người suy yếu nút xoang độ 1.*

	Thay đổi nhịp tim khi tiêm atropin (n=12 bệnh nhân)									
Tần số tim trung bình trong 1 phút	trước tiêm	tiêm 1/2mg	ngay sau tiêm	sau 2 phút	sau 5 phút	sau 10 phút	sau 15 phút	sau 20 phút	sau 25 phút	sau 30 phút
	55 ± 8	52 ± 8	54 ± 8	71 ± 11	77 ± 16	76 ± 12	76 ± 12	76 ± 12	71 ± 19	73 ± 9

Trong bảng này cho thấy tần số tim của người SYNX độ 1 thường là nhịp chậm xoang, sau khi tiêm 1/2 mg atropin cũng có biểu hiện pha ức chế nhịp tim làm tần số tim chậm đi và sau đó tần số tim tăng dần lên để đạt tần số tim tối đa trung bình 77 ± 16 thường vào từ phút thứ 5 đến thứ 10 và

sau đó giảm dần đi. ở những bệnh nhân này, tốc độ tăng dần tần số tim lên để đạt tới tần số tối đa chậm hơn so với đáp ứng ở người bình thường.

Bảng 3: *Đáp ứng tần số tim ở người SYNX độ 2 khi tiêm 1 mg atropin tĩnh mạch.*

Thay đổi nhịp tim khi tiêm atropin (n=5 bệnh nhân)										
Tần số tim trung bình trong 1 phút	trước tiêm	tiêm 1/2mg	ngay sau tiêm	sau 2 phút	sau 5 phút	sau 10 phút	sau 15 phút	sau 20 phút	sau 25 phút	sau 30 phút
	57 ±7	51 ±6	67 ±18	72	73 ±11	70 ±12	66 ±8	68 ±8	67 ±11	65 ±6

ở bảng này cho thấy người SYNX độ 2 thường có nhịp chậm xoang. Khi tiêm atropin cũng có biểu hiện pha ức chế nhịp tim chậm đi và sau đó biểu hiện nhịp tim tăng dần để đạt tới tối đa trung bình 73 ± 11 thường vào phút thứ 5 và sau đó giảm dần đi.

Bảng 4: *Đáp ứng tần số tim ở người SYNX độ 3 khi tiêm 1mg atropin tĩnh mạch.*

thay đổi nhịp tim khi tiêm atropin (n=26 bệnh nhân)										
Tần số tim trung bình trong 1 phút	trước tiêm	tiêm 1/2mg	ngay sau tiêm	sau 2 phút	sau 5 phút	sau 10 phút	sau 15 phút	sau 20 phút	sau 25 phút	sau 30 phút
	51 ±9	52 ±9	60 ±13	67 ±13	71 ±13	69 ±13	65 ±14	63 ±15	61 ±14	61 ±14

Bảng 4 cho thấy ở người SYNX độ 3 tần số tim thường đạt cao nhất vào phút thứ 5 sau tiêm atropin, trung bình là 71 ± 13 thấp hơn tần số tim tăng tối đa của người SYNX độ 1 và độ 2. Người SYNX độ 3, khi tiêm atropin thường không có đáp ứng của pha ức chế nhịp tim, đây cũng là điểm khác với người SYNX độ 1 và độ 2 là vẫn có pha ức chế nhịp tim sau khi tiêm atropin.

Bảng 5: *Tần số tim đạt tối đa sau khi tiêm atropin.*

Tần số tim trung bình đạt tối đa (ck/ph)			
người bình thường	SYNX độ 1	SYNX độ 2	SYNX độ 3
87 ± 12	77 ± 16	73 ± 11	71 ± 13

Bảng 5 cho thấy ở người bình thường tần số tim đạt tối đa cao nhất và ở người SYNX với mức độ SYNX càng nặng thì tần số tim đạt tối đa càng thấp.

Bảng 6: *Mức độ trung bình tăng tần số tim tối đa so với tần số tim trước khi tiêm atropin.*

mức độ trung bình tăng tần số tim (ck/ph)			
người bình thường	SYNX độ 1	SYNX độ 2	SYNX độ 3
31 ± 8	24 ± 12	21 ± 9	21 ± 12

Bảng 6 cho thấy ở người bình thường sau khi tiêm 1 mg atropin tần số tim tăng trung bình 31 ± 8 ck/ph so với tần số tim trước khi sử dụng thuốc và ở người SYNX càng nặng thì tăng tần số tim càng ít.

Bảng 7: *Tỷ lệ nghiệm pháp atropin dương tính (%)*

Tỷ lệ nghiệm pháp atropin dương tính (%)			
người bình thường	SYNX độ 1	SYNX độ 2	SYNX độ 3
39%	75 %	80%	88,5%

Bảng 7 cho thấy ở người bình thường có 39% có nghiệm pháp atropin dương tính, có nghĩa là tần số tim tối đa sau khi tiêm atropin dưới 90ck/ph. ở người SYNX độ 1 tỷ lệ dương tính là 75%, SYNX độ 2 tỷ lệ dương tính là 80%, SYNX độ 3 tỷ lệ dương tính là 88,5%. Bảng này cho thấy độ nhậy của nghiệm pháp atropin cho chẩn đoán SYNX là từ 75% đến 88,5% tuỳ theo mức độ nặng của bệnh và độ đặc hiệu của nghiệm pháp là 61 %.

3. Biến chứng

Các bệnh nhân hầu như không có các biến chứng nặng nề, nhưng hầu hết có các biểu hiện tác dụng phụ của thuốc như cảm giác tim đập nhanh, khô miệng, giãn đồng tử. Các tác dụng phụ này nhanh chóng mất đi.

Qua các số liệu trên cho thấy nghiệm pháp atropin là một xét nghiệm tốt cho chẩn đoán suy yếu nút xoang và là một xét nghiệm đơn giản có thể áp dụng tốt cho các tuyến cơ sở.

IV Kết luận

- Nghiệm pháp atropin cho chẩn đoán suy yếu nút xoang đạt độ nhậy từ 75% đến 88,5% và độ đặc hiệu 61%.

Nghiệm pháp atropin cho chẩn đoán suy yếu nút xoang là một xét nghiệm đơn giản có thể áp dụng một cách dễ dàng kể cả ở các tuyến cơ sở.

V. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Phạm Quốc Khánh, Trịnh Xuân Hội, Nguyễn Ngọc Tước, Trần Đỗ Trinh*: Chỉ định và cấy máy tạo nhịp nhĩ lâu dài căn cứ trên kết quả thăm dò điện sinh lý hệ thống dẫn truyền tim-Tạp chí tim mạch học số 2/1995.

2. *Phạm Quốc Khánh, Trần Văn Đồng, Trần Đỗ Trinh, nguyễn Tước*: Thăm dò điện sinh lý học tim bằng kích thích nhĩ qua đường tĩnh mạch - Tạp chí tim mạch học số 3, 1995, tr37-45.

3. *Nguyễn Mạnh Phan*: Kích thích tim qua thực quản và những ứng dụng trong chẩn đoán, điều trị-Luận án PTS khoa học chuyên ngành Nội khoa, 1985.

4. *Marriott Conover*: advanced concepts in arrhythmias-the CV Mosby Company, 1989.

5. *M.Irene Ferrer*: the sick sinus syndrome - Futura publishing Comapny, 1972.

6. *Kastor: Arrhythmias* - WB Saunder Company, 1994.

7. *Mark Josephson*: Clinical cardiac electrophysiology techniques and interpaetation, USA, 1993.

8. *Zipes and Jalife:* Cardiac electrophysiology from cell to bedside- W. B.Saunder company, USA, 1995.

9. *Drug evaluations -6th edition*: American Medical Association, Chicago, Illinois, 1986.

Sự biến đổi nồng độ magnesium máu và rối loạn nhịp tim

Lê Thị Yến
Bệnh viện Trung ương Huế

I. Đặt vấn đề

Ion magnesium đóng vai trò quan trọng trong sự hình thành điện sinh lý tế bào cơ tim. Nhờ Mg^{++} có tác dụng hoạt hoá enym Na-K-ATPase là enym hoạt hoá hoạt động bơm Natrium - Kalium qua màng tế bào. Vì vậy sự hằng định về nồng độ của ion magnesium là đảm bảo cho hoạt động bình thường của tế bào cơ tim.

Từ 1869 Jolget-Cahours đã mô tả tác dụng làm chậm tần số tim trên động vật của magnesium. 1935 Zvillnger đã xoá được ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh kịch phát trên thất bằng sulfát magnesium (1). Sau đó ion magnesium đã được dựa vào lâm sàng để điều trị rối loạn nhịp. Nhưng một thời gian hầu như rất ít được sử dụng do sự xuất hiện nhiều loại thuốc chống loạn nhịp mới. Gần đây nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh mối liên quan giữa giảm Mg^{++} máu với xuất hiện rối loạn nhịp và các rối loạn nhịp này mất đi khi sử dụng Mg^{++}.

Ở nước ta một số cơ sở như: Bệnh viện thống nhất thành phố Hồ Chí Minh đã dùng sulfát magnesium để dự phòng rối loạn nhịp trong nhồi máu cơ tim. Bệnh viện Trung ương Huế đã dùng sulfát magnesium để xoá ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh kịch phát thất, nhịp nhanh kịch phát trên thất. Tuy nhiên điều trị chưa dựa trên nồng độ ion Mg^{++} máu của các trường hợp rối loạn nhịp tim. Vì vậy chúng tôi tiến hành tìm hiểu sự thay đổi nồng độ ion Mg^{++} huyết thanh trong một số trường hợp rối loạn nhịp tim.

II. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

1. Đối tượng: Gồm nhóm bệnh và nhóm chứng.

a. Nhóm bệnh: Gồm 71 bệnh nhân rối loạn nhịp có tuổi trung bình là 55 ± 33.

27 nam và 44 nữ.

b. Nhóm chứng : 26 người khoẻ mạnh không dùng chất gì làm thay đổi Mg^{++} máu.

2. Phương pháp: Lập bảng theo dõi cho đối tượng được chọn.

Đo ECG 12 chuyển đạo thông lệ

Định lượng nồng độ Mg^{++} huyết thanh bằng máy Hitachi - Boeringer-Mannheim 704.

Chọn bệnh theo 5 nhóm: Nhóm nhồi máu cơ tim (NMCT), nhóm bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ (BCTTMCB), nhóm suy tim (ST), nhóm tăng huyết áp(THA), nhóm vô căn(VC).

Các rối loạn nhịp được phân thành: Ngoại tâm thu thất (NTTT), Rung nhĩ (RN): Hội chứng nút xoang bệnh lý (HCNXBL); Blốc nhĩ thất (BLNT); Nhịp nhanh kịch phát trên thất (NNKPTT); Nhịp nhanh kịch phát thất (NNKPT); Nhịp chậm xoang(NCX); Nhịp bộ nổi(NBN).

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

III. Kết quả

Bảng 1. *Phân bố rối loạn nhịp trong các nhóm:*

Nhóm	Số trường hợp(n)	tỷ lệ %	Thuộc nhóm				
			NMCT	BTTMCB	THA	ST	VC
1.NTTT	26	36.62	9	3	8	3	3
2.RN	20	28.17	2	2	4	10	2
3.HCNXBL	8	11.27			2		6
4.BLNT	5	7.04	1				4
5.NNKPTT	4	5.63					4
6.NNKPT	3	4.2	1	1			1

7.NCX	3	4.2		1		2
8.NBN	2	2.82	1		1	

Bảng 2. *So sánh nồng độ Mg^{++} huyết thanh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.*

Nhóm	Số trường hợp	Nồng độ trung bình mmo l/l	Độ lệch chuẩn (SD)	p
Chứng NMCT	26 14	0.87 0.67	0.09 0.23	p < 0.001
Chứng THA	26 14	0.87 0.84	0.09 0.08	p > 0.05
Chứng BTTMCB	26 7	0.87 0.67	0.09 0.15	p > 0.05
Chứng ST	26 14	0.87 0.74	0.09 0.11	p > 0.05
Chứng VC	26 22	0.87 0.	0.09 0.13	p > 0.05

Bảng 3. *So sánh nồng độ Mg^{++} huyết thanh giữa nhóm chứng và các loại rối loạn nhịp*

Nhóm	Số trường hợp	Nồng độ trung bình mmol/l	Độ lệch chuẩn (SD)	p
Chứng RN	26 20	0.87 0.72	0.09 0.13	p < 0.01
Chứng NBN,BLNT,NCX	26 10	0.87 0.78	0.09 0.08	p > 0.05
Chứng HCNXBL	26 8	0.87 0.87	0.09 0.08	p > 0.05
Chứng NTTT	26 26	0.87 0.72	0.09 0.17	p < 0.01
Chứng NNKPT, NNKPTT	26 7	0.87 0.74	0.09 0.22	p > 0.05

IV Bản luận

Nồng độ ion magnesium trung bình là 0,7-1.05 mmol/l; nếu từ 0,5-0,7 mmol/l là thiếu vừa phải, còn < 0,5 mmol/l là thiếu nặng.

Bảng 1 cho thấy các rối loạn nhịp được sắp xếp từ cao tới thấp trong đó cao nhất là NTTT 36.62% và thứ 2 là rung nhĩ 28.17% Bảng 1 còn cho thấy NTTT đa số thuộc nhóm NMCT 64.28%. Điều này phù hợp với Vũ Đình Hải và Trần Đỗ Trinh chỉ ghi điện tâm đồ thông thường đã có thể thấy ngoại tâm thu thất ở 8% bệnh nhân NMCT nhưng nếu monitor ngắn (3 phút) có thể thấy ở 14%, monitor dài (1 giờ) sẽ thấy tới 70%(2). Bản thân ngoại tâm thu thất không có gì nguy hiểm nhưng tỷ lệ tử vong của bệnh nhân có ngoại tâm thu thất rất cao vì có thể chuyển sang nhanh thất và rung thất chết người(2). NTTT là biểu hiện của một điểm tổn thương giải phẫu của cơ tim hoặc chỉ là một rối loạn chức năng sinh lý liên quan đến rối loạn điện giải trong đó có ion Mg^{++} nhiều công trình nghiên cứu mới đây cho thấy Magnesium không chỉ điều trị rối loạn nhịp mà còn ngăn ngừa rối loạn nhịp trong NMCT (4), (9) do có tác dụng như một chất ức chế Ca^{++}(10), có tác dụng chống đông(11). Ngăn ngừa rối loạn nhịp tim sau phẫu thuật tim(8).

Bảng 3 cho thấy có nồng độ Mg^{++} huyết thanh của nhóm NTTT thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (p<0.01).

Bảng 1 cho thấy rung nhĩ chiếm đa số trong nhóm suy tim, 50% và nguyên nhân gây suy tim ở đây có hẹp van 2 lá chiếm đến 71.42% điều này phù hợp với Tsintsadze: 41%, Xigal: 83%(2). Rung nhĩ do hẹp van 2 lá đa số là mạn tính chúng tôi không nghĩ rung nhĩ này có liên quan đến sự thay đổi nồng độ Mg^{++} huyết thanh mà là do cơ chế vào lại. 2 trường hợp rung nhĩ thuộc nhóm NMCT và 2 trường hợp thuộc nhóm BCTTMCB đều có nồng độ Mg^{++} huyết thanh dưới 0,5 mmol/l và cả 4 trường

hợp này đều có tính kịch phát điều này phù hợp với G.Gajos, K.Solarska 1989(5),nồng độ Mg^{++} huyết thanh giảm trong rung nhĩ kịch phát.

Bảng 3 cho thấy có nồng độ Mg^{++} huyết thanh của nhóm rối loạn nhịp RN thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (p<0,01).

Bảng 2 cho thấy có nồng độ Mg^{++} huyết thanh của nhóm NMCT thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (p< 0,001). Các nhóm còn lại : BCTTMCB, THA, ST, VC có nồng độ Mg^{++} huyết thanh thấp hơn nhóm chứng nhưng không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

Trong các nhóm này nhóm ST là nhóm có dùng lợi tiểu nhất là nhóm Furosemide là một trong những yếu tố gây giảm Mg^{++} huyết thanh do giảm tái hấp thu Mg^{++} ở nhánh lên quai Henle tới 65% và ST còn gây giảm Mg^{++} máu do tăng Aldosterone thứ phát.

Nhóm NMCT không dùng lợi tiểu nhưng có nồng độ Mg^{++} huyết thanh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (p<0,001). Một số tác giả giải thích sự thiếu hụt này như sau A.Sarkis và L.Gui Ze bệnh viện Brousais Paris(3) trong giai đoạn cấp của nhồi máu cơ tim có sự tăng tiết ACTH, Renin và Aldosterol làm giảm Kalium và Magnesium.

H. Sanvad Rasmussen 1986(6) cho rằng trong giai đoạn cấp của NMCT có sự di chuyển ion Mg^{++} từ ngoại bào vào nội bào và gắn với acide béo tự do làm giảm lượng Mg^{++} ion hoá là phần Mg^{++} có hoạt tính sinh học; Leszek Ceremuinski 1993 (7) rối loạn nhịp thất muộn sau nhồi máu cơ tim liên quan đến giảm Mg^{++} huyết thanh do tăng mất Mg^{++} qua nước tiểu.

Những loạn nhịp thuộc nhóm tăng huyết áp và nhóm vô căn có nồng độ Mg^{++} huyết thanh không thay đổi so với nhóm chứng (p<0.05). ở nhóm này đánh giá chưa chính xác vì số lượng bệnh của nhóm này ít.

‹Các loại rối loạn nhịp còn lại: HCNXBL, BLNT, NNKPTT, NCX, NBN đa số điều thuộc nhóm vô căn và có nồng độ Mg^{++} huyết thanh không thay đổi so với nhóm chứng (p>0,05).Theo Trần Đỗ Trinh ngày nay người ta xếp các loại rối loạn nhịp này vào cùng một nhóm gọi là rối loạn hoạt động xoang do xơ hoá đường dẫn truyền(2).

V. Kết luận

1. Nồng độ Ion magnesium huyết thanh giảm trong 2 loại rối loạn nhịp là ngoại tâm thu thất và rung nhĩ.

2. Nồng độ Ion magnesium huyết thanh giảm trong các rối loạn nhịp thuộc nhóm bệnh nhồi máu cơ tim.

3. Ngoại tâm thu thất là loại rối loạn nhịp chiếm đa số (64.28%) trong các rối loạn nhịp thuộc nhóm nhồi máu cơ tim.

4. Rung nhĩ là loại rối loạn nhịp chiếm đa số (50%) trong các rối loạn nhịp thuộc nhóm suy tim.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Nguyễn Địch* - khái niệm về loạn nhịp tim, cơ chế-chẩn đoán và điều trị-Nhà xuất bản y học 1990.

2. *Vũ Đình Hải, Trần Đỗ Trinh*- rối loạn nhịp tim- Nhà xuất bản Y học 1982.

3. *Sackis et L. Guize*. Hôpital Broussair, 75014 Paris. Déplétion en magnésium: causes et consequences Cardiovasculaire.

4. *Bhargava- B, Chandra-S, Agarwal- VV, Kaul- U, vashishth - S,Wasir- HS.*

Adjunctive magnesium infusion therapy in acute myocardial infarction.

5. *G.Gajos, K.Solarska*, Medical School of Jagielllonian University, Krakow Poland. The importance of Magnesium depletion in en stage heart disease and the efficacy of its acute intravenous suplementation.

6. *H.Sandvad Rasmussen, MD; P. Aurup,MD; S. Hojberg, MD, E.Kehn Jensen, MD; P. McNair, MD.*

Magnesium and acute myocardial infarction Transient hypomagnesemia not induced by renal magnesium loss in patients with acute myocardial infarcion.

7. *Leszek, ceremuzynski M.D, Ph. O and Nguyen Van Hoa, M.D Departement of cardiology, Postgraduate, medical School, Warsaw, Poland: ventricular arrhythmias late after myocardial infarction are related to hypomagnesemia and magnesium loss: Preliminary trial of corrective therapy.*

8. *Michael R.England, MD; George Gordon. MD; Michael Salem, MD; Bart chernow, MD.*

Magnesium administration and dysrhythmias after cardiac surgery.

9. *Rahbani- LE, antman-Em. 10/1996: The role of magnesium therapy in acte myocardial infarction.*

10. *Serebruany - VL; Herzog-WR; Guybel-PA.* Plasma fibronectin during myocardial ischemia-reperfusion: effects of Magnesium diltiazem, and a novel Mac-1 inhibitor.

11. *Ravn-HB; Kristensen-SD; Hjortdal-VE;thygesen-K; Husted-SE.*

Early administration of intravenous magnesium inhibits arterial thrombus formation (12-1997).

So sánh hiệu quả giảm dày thất trái của Indapamide SR 1.5 mg với Enalapril 20 mg (live)

D.J. Sheridan
Đơn vị NHLI, Bệnh viện St Mary, Luân đôn, Uỷ ban phối hợp châu Âu.
P. GOSSE
Khoa tim, Cao huyết áp, Bệnh viện Saint-André, Bordeaux, Pháp,
Uỷ ban đánh giá siêu âm tim chung.

Dày thất trái là một yếu tố nguy cơ quan trọng của tử vong sớm do nguyên nhân tim mạch vì vậy giảm dày thất trái cần là một mục tiêu điều trị.Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi LIVE nhằm đánh giá hiệu quả của indapamide dạng phóng thích kéo dài 1,5 mg với enalapril 20 mg trong giảm chỉ số khối cơ thất trái (LVMI) sau 12 tháng điều trị (HA tâm thu nằm>160 mmHg và < 210 mmHg) trên những bệnh nhân có dày thất trái, LVMI trên 100 g/m^2 ở nữ và trên 12O g/m^2 phái nam, với mức giảm huyết áp tương đương nhau. Prazosin 5mg được thêm từ tháng thứ 3 cho những bệnh nhân không đáp ứng. Một uỷ ban đánh giá siêu âm tim chung sẽ xem xét ngẫu nhiên tất cả các kết quả siêu âm tim. Từ 11/1994 đến 2/1998, 505 bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu. Thời gian điều trị trung bình là 9 + 4 tháng cho 414 bệnh nhân. Mức giảm huyết áp tâm thu và tâm trương tương đương nhau cho cả hai nhóm: IDP (-25 ± 16/-13 ± 10mmHg) và ENL (-25 ± 17/-12 ±10 mmHg) (P<0,001), test một hay hai chiều (khoảng tin cậy 90%). Khoảng tương đương ±8 mmHg (sSPB) và ± 4 mmHg (sDPB).

Số liệu siêu âm ở mẫu bệnh nhân nghiên cứu theo từng nhóm

Mean ± SD variable	IDP SR 1.5 mg n= 205		ENL 20 mg n=206		Khác biệt giữa 2 nhóm Giá trị P		
Tính chất nền							
Tuổi	55 ± 11		54 ± 11		NS		
Giới tính(%)	59%		54%		NS		
BMI (kg/m^2)	27 ± 3		24±3		NS		
sSBP (mm Hg)	171.7 ± 11.1		171.8 ± 10.7		NS		
sDBP (mm Hg)	101.0 ± 6.8		101.6 ± 6.8		NS		
LVMI (g/m^2)	144 ± 40		138 ± 36		NS		
Thay đổi so với giá trị nền	Trong nhóm				Khác biệt giữa 2 nhóm		
	IDP SR 1.5 mg	Gtrị p(1)	ENL 20 mg	GTrị P (1)	D IDP- ENL	CI	GTrị P (2)
LVMI (g/m^2 (%)	-8.4 ± 31 (-5.8%)	< 0.001	-1.9 ± 2.8 (-1.4%)	NS	-4.30	-8.6; -0.0	< 0.05
PWTd (mm (%)	-0,2 ± 1.1 (-2.0 %)	<0.01	-0.2 ± 1.1 (-1.6%)	<0,05	-0.0	-0.2; 0.2	NS
IVSTd (mm (%)	-0,2 ± 1.3 (-1.8%)	<0.05	0.0 ± 1.2 (0.1%)	NS	-0.2	-0.4; 0.1	NS
LVIDd (mm (%)	-0,9 ± 4.2 (-1.7%)	<0.01	-0.2 ± 3.9 (-0.3%)	NS	-0.5	-1.2; 0.2	NS

(1) Trong cùng nhóm, Test student t-test hai chiều cho theo cặp (2) Giữa các nhóm, test Student t-test một chiều cho LVMI, hai chiều cho các thông số siêu âm khác (90% CI cho LVMI, 95% CI cho các thông số siêu âm khác) điều chỉnh với giá trị nền; LVMI: chỉ số khối thất trái; IVSTd: chiều dày vách liên thất kỳ tâm trương; PWTd chiều dày thành sau kỳ tâm trương; LVIDd : đường kính trong thất trái kỳ tâm trương; sSBP: huyết áp tâm thu khi nằm ; sDBP: huyết áp tâm trương khi nằm; CI: khoảng tin cậy; NS: không có ý nghĩa; IDP: indapamide; ENL: enalapril; D: khác biệt giữa hai phương thức điều trị

KẾT LUẬN

Theo uỷ ban đánh giá siêu âm tim chung, với mức huyết áp giảm tương đương nhau, indapamie SR 1.5 mg giảm độ dày thành sau cơ thất và độ dày vách liên thất hiệu quả hơn enalapril 20 mg.

Sử dụng Fracxiparine® trong điều trị cơn đau thắt ngực không ổn định

Dr.E Gurfinkel, Carrdiological & Surgial Institute of the Favaloro Foundation, Argentina
Người dịch: BS. **Trương Thọ Lộc**

Chúng tôi đã thực hiện một nghiên cứu ngẫu nhiên trên 219 bệnh nhân để kiểm tra lại giả thuyết heparine trọng lượng phân tử thấp có khả năng làm giảm các biến cố thiếu máu cục bộ ở những bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không ổn định. Trong thử nghiệm này, các bệnh nhân sẽ được phân ngẫu nhiên để chọn một trong ba phác đồ điều trị sau đây: Nhóm A:asprin 200 mg /ngày; nhóm B: aspirin 200 mg / ngày + heparine thường 5000 UI tiêm bolus, 400 IU/kg và nhóm C: aspirin 200 mg / ngày + Fraxiparine 214 ICU / kg tiêm dưới da 2 lần mỗi ngày.

Các tiêu chuẩn đánh giá chính trong thời gian nằm viện bao gồm: các cơn đau thắt ngực tái phát, chuyển dạng sang nhồi máu cơ tim cấp, các phẫu thuật tái tạo mạch máu khẩn cấp như phẫu thuật bắc cầu hay chỉnh hình mạch vành, các biến chứng xuất huyết nặng và tử vong. Các tiêu chuẩn đánh giá phụ gồm thiếu máu cơ tim im lặng, chảy máu nhẹ. Tất cả các thông số này đều được kiểm với phép kiểm chi bình phương.

Kết quả: Có sự giảm đáng kể tỉ lệ các tiêu chuẩn đánh giá chính ở nhóm sử dụng Fraxiparine và aspirin. Các cơn đau thắt ngực tái phát chỉ xảy ra trên 21% bệnh nhân ở nhóm này so với 37% ở nhóm aspirin đơn thuần và 44% ở nhóm heparine và aspirin. Ở nhóm Fraxiparine + aspirin không có bệnh nhân nào chuyển sang nhồi máu trong khi nhóm aspirin đơn thuần có 6 và nhóm heparine + aspirin có 4 bệnh nhân. Việc đòi hỏi phẫu thuật mạch vành khẩn cấp chỉ có 1 bệnh nhân ở nhóm Fraxiparine so với 9 bệnh nhân ở nhóm aspirin và 7 bệnh nhân ở nhóm heparine.

	Đau ngực tái phát			Chuyển sang nhồi máu cơ tim		
	n	%	p	n	%	p
ASPIRIN ĐƠN THUẦN	27	37	0.03	7	9.5	0.01
HEPARINE +ASPIRIN	31	44	0.002	4	6	0.5
FRAXIPARINE +ASPIRIN	14	21	-	0	–	0.1
	Phẫu thuật tái tạo mạch vành			Tai biến xuất huyết nặng		
	n	%	p	n	%	p
ASPIRIN ĐƠN THUẦN	9	10	0.01	0	-	0.2
HEPARINE + ASPIRIN	7	10	0.8	2	3	0.4
FRAXIPARINE +ASPIRIN	1	1.5	0.07	0	-	-

Có 2 trường hợp chảy máu nặng ở nhóm heparine. Nhóm Fraxiparine + aspirin có các kết quả nhìn chung tốt hơn hẳn so với hai nhóm kia. Thời gian nằm viện của nhóm Fraxiparin cũng thấp hơn của nhóm aspirin và nhóm heparin.

Nghiên cứu này đã chứng minh rằng việc điều trị bằng aspirin cùng với Fraxiparine trong giai đoạn cấp của các cơn đau thắt ngực không ổn định thì tốt hơn hẳn so với chỉ điều trị bằng aspirin đơn thuần hay aspirin kết hợp với heparine thường.

Tỷ lệ đáy đỉnh (trough/peak) của thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn dòng canxi sử dụng một lần một ngày

Faiez Zannad, Agnès Matzinger, và Jérome Larché

Các thuốc được sử dụng một lần một ngày có thể giúp tăng khả năng tuân thủ điều trị tăng huyết áp, nếu các thuốc này có thời gian tác dụng kéo dài. Hiệu quả về thời gian tác dụng đối với các thuốc chống tăng huyết áp có thể không phụ thuộc hoàn toàn vào dược động học của thuốc (nồng độ trong huyết tương). Do vậy nên phải xác định tác dụng đáy đỉnh dựa trên huyết áp. Người ta gợi ý là tỷ lệ đáy đỉnh lớn trên 50% tạo được khả năng khống chế huyết áp tối ưu. Bởi vì có rất ít các thông tin về tỷ lệ đáy đỉnh của nhiều thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn dòng canxi và còn đang chờ đợi những thử nghiệm so sánh tiến cứu với phương pháp thích hợp, chúng tôi đã phân tích các nghiên cứu đã được báo cáo có sử dụng theo dõi Holter huyết áp dựa trên khoảng thời gian tác dụng hạ huyết áp trong điều trị thời hạn dài của các thuốc ức chế men chuyển và chẹn dòng canxi đang có trên thị trường. Chúng tôi đã chọn được 24 nghiên cứu về thuốc ức chế men chuyển và 34 nghiên cứu về thuốc chẹn dòng canxi các phương pháp nghiên cứu tương đồng. Tỷ lệ đáy đỉnh trung bình được tính sau khi lập lại đường cong về mức độ thay đổi huyết áp theo thời gian.

Kết quả: các thuốc ức chế men chuyển sử dụng một lần một ngày có tỉ lệ đáy đỉnh trung bình cao trên 50% là: Fosinopril (64%), ramipril (50% tới 63%), và trandolapril (50% đến 100%). Các thuốc ức chế men chuyển khác được nghiên cứu cho tỷ lệ đáy đỉnh trung bình xấp xỉ 50%: [enalapril (40% đến 64%), cilazapril (10% đến 80%), lisinopril (30% tới 70%)] hoặc thấp hơn 50% [captopril (25%), benazepril (40%), perindopril (35%), quinapril (10% tới 40%), và moexipril (0% tới 9%)] (Bảng 1). Các thuốc chẹn dòng canxi sử dụng một lần một ngày có tỷ lệ đáy đỉnh trung bình trên 50% là: amlodipine (50% tới 100%), lacidipine (40% tới 100%, nifedipine Coat-Core (50% tới 69%), nifedipine GITS (60% tới 94%), cũng như các thuốc diltiazem giải phóng chậm khác (20% tới 80%) và verapamil (45% tới100%), trái lại felodipine ER (30% tới 45%), các thuốc isradipine giải phóng chậm (10% đến 80%) và nitrendipine (10% tới 80%) có tỉ lệ thấp dưới 50% (Bảng 2). Mặc dù phân tích y văn hồi cứu này có thể có một số hạn chế về lí thuyết, nó cho gợi ý là không phải tất cả các thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn dòng canxi dùng một lần mỗi ngày đều cho tỷ lệ đáy đỉnh trên 50%. Điều này có thể có ý nghĩa quan trọng trong áp dụng điều trị lâm sàng.

Các nghiên cứu dược lực học không luôn có được các phương pháp đơn giản và thích hợp cho khả năng dự đoán tin cậy số liệu về thời gian-tác dụng cho các thuốc điều trị tăng huyết áp. Một cách để thể hiện các số liệu về tác dụng của thuốc lên huyết áp trong 24 giờ, trong khoảng thời gian giữa các liều và ngay trước khi sử dụng một liều tiếp theo là xác định tỷ lệ đáy đỉnh của thuốc đó. Tác dụng đáy là mức độ giảm huyết áp quan sát thấy ở cuối khoảng cách giữa hai lần uống thuốc, ngay trước khi uống liều tiếp theo. Bởi vì các thuốc sử dụng một lần mỗi ngày thông thường được sử dụng vào buổi sáng nên tác dụng đáy (trough) thường xảy ra vào lúc này, mà vào thời gian này huyết áp lại tăng lên đột ngột trong quá trình thức dậy - nguy cơ về các sự cố tim mạch cao nhất. Do vậy, chống tăng huyết áp "có ý nghĩa" phải bao gồm khống chế huyết áp rõ rệt ở vị trí tác dụng đáy. Tác dụng đỉnh là giảm huyết áp tối đa sau khi sử dụng một thuốc. Nó có thể, nhưng không nhất thiết, phù hợp với thời gian (T max) mà ở đó nồng độ thuốc trong huyết tương ở mức cao nhất (C max). Nhìn chung tác dụng đỉnh xảy ra tương đối sớm trong khoảng thời gian giữa các liều, thường dưới 8 giờ sau khi sử dụng thuốc. Khi tác dụng của thuốc rõ rệt, tác dụng đỉnh có thể kết hợp với một vài tác dụng phụ.

Mặc dù có tác dụng đáy có thể tăng lên bằng cách tăng liều thuốc, điều này tạo ra sự nguy hiểm về tác dụng đỉnh quá mức với các tác dụng phụ liên quan và đáp ứng tụt áp sớm. Để thuận lợi hơn cho điều trị, người ta gợi ý là các thuốc chống tăng huyết áp sử dụng một lần một ngày phải có tỷ lệ đáy đỉnh tác dụng lên huyết áp > 50%. Thực sự, trái với tác dụng đáy, thông thường tỷ lệ đáy đỉnh không thể tăng lên đơn thuần bằng cách tăng liều sử dụng. Ví dụ, trong một nghiên cứu lâm sàng về sử dụng liều với benazepril, người ta thấy là, mặc dù tác dụng đáy liên quan đến liều thuốc, tỷ lệ đáy đỉnh còn dưới 40% trên một giới hạn rộng về liều thuốc (5 tới 40 mg) sử dụng một lần một ngày.

Bảng 1: *Huyết áp tâm trương và tỷ lệ đáy đỉnh của các thuốc ức chế men chuyển từ các thử nghiệm*

Thuốc	Tác giả (số tài liệu tham khảo)	HA tâm trương trung bình trước điều trị (mmHg)	Tỷ lệ đáy đỉnh(%)
Benazepril	Porcellati (59)	100	40
Captopril	Mann (60)	97	25
Cilazapril	Kraft (61)	103	80
	Lacourciere (62)	93	<10
		93	50
	Prager (63)	(1)93	47
		(2)92	66
Enalapril	Gourlay (64)	104	40
	Silagy (65)	76	79
	Takabatak (66)	103	50
	Verdecchia (67)	104	60
	Whelton (68)	100	40
Fosinopril	Omboni (69)	93	64
Lisinopril	Decesaris (70)	104	60
	Gourlay (64)	104	70
	Graettinger (3)	104	40
	Herpin (71)	102	40
	Mann(60)	97	65
	Whelton (72)	100	30
	Whelton (68)	99	35
	Zachariah (73)	108	50
Moexipril	White (74)	(1)88	00
		(2)88	09
Perindopril	Santoni (75)	105	35
Quinapril	De Cesaris (70)	105	30
	Lacourciere (76)	111	<10
	Palatini (46)	105	40
			90
Ramipril	Perticone (36)	103	63
	McCarron (77)	103	50
Trandolapril	Cesarone (78)	99	86
		99	100
	Kownator (79)	103	100
	Mancia (80)	91	50

Bảng 2: *Huyết áp tâm trương trước điều trị và tỷ lệ đáy đỉnh của các thuốc chẹn dòng canxi từ các thử nghiệm lâm sàng.*

Thuốc	Tác giả (số tài liệu tham khảo)	Ha tâm trương trung bình trước điều trị (mmHg)	Tỷ lệ đáy đỉnh (%)
Amlodipine	Grandinetti (28)	96	70
	Herber (29)	98	50
	Lacourciere (30)	101	50
	Lund-Johansen (31,32)	111	65
	Mroczek (33,34)	99	50
	Waeber (35)	91	55
	Perticone (36)	103	100
Felodipine	Fariello (37)	95	40
	Hwang (38)	103	30
	Porcellati (39)	86	45
Isradipine	Celis (40)	103	40
	Christensen (41)	109	<10
	Diemont (42)	96	60
		(2a)99	35
		(2b)99	35
	Fogani (7)	90	80
		90	45
	Lacouciere (43)	89	20
	Lohmann (44)	98	40
	Waeber (45)	105	80
Lacidipine	Platini (6, 46)	102	40
	Zito (47)	86	> 100
Nifedipine	Rizzoni (48)	92	50
		92	69
	Zanchetti (49)	(1)94	60
		(2)91	94
Nitrendipine	Asmar (50)	103	70
	Fogani (51)	87	<10
	Grandinetti (28)	96	60
	Lohmann (44)	98	50
	Meilhac (8)	102	80
		102	65
	Mengden (52)	102	20
	Waeber (35)	102	25
Diltiazem	Dupont (53)	101	20
	Kelly (54)	102	80
	Massie (55)	101	50
	Whelton (56)	100	50
		101	60
		99	50
		100	50
Verapamil	Carr (57)	(1)103	> 100
	Novo (58)	(2)108	> 100
		94	45

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lipicky RJ: Trough / peak ratio: The rationale behind the United States Food and Drug Administration recommendations. J Hypertens 1994; 12 (suppl 8): S17 - S19

2. Weinberger MH, Black HR, Lasseter KC, et al; Diurnal blood pressure in patients with mild-to-moderate hypertension treated with once-daily benazepril hydrochloride. Clin Pharmacol Ther 1990; 47: 608-617.

3. Graettinger WF, Lipson JL, Klein RC, et al: Comparison of antihypertensive therapies by noninvasive techniques, chest 1989; 96:74-79

4. Neutel JM, Schapner H; Cheung DG, et al: Antihypertensive effects of betablockers administered once daily: 24-hour measurements. Am Heart J 1990; 120: 166 - 171.

5. Rose M, McMahon FG: Some problems with antihypertensive drug studies in the context of the new guide-lines. Am J Hypertens 1990;3: 151 - 155.

6.Palatini P, Penzo M, Guzzardi G, et al: Ambulatory blood pressure monitoring in the assessment of hypertensive treatment: 24- hour blood pressure control with lacidipine once a day. J Hypertens 1991 (suppl); 9: S61- S66.

7. Fogari R, Malacco E, Tettamanti F, et al: Evening vs morning isradipine sustained release in essential hypertension: a double-blind study with 24 hour ambulatory monitoring. Br J Clin Pharmacol 1993; 35: 51 - 54.

8. Meilhac B, Mallion JM, CArré A, et al: Etude de L›influence de l›horaire de la prise sur l› effet antihypertenseur et la tolerance de la nitrendipine chez des patients hypertendus essentiels légers à modérés. Intérêt de L› enregistrement ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures (in French). Therapie 1992; 47: 205-210.

9. Gould BA, Masnn S, Davies AB: Does placebo lower blood pressure? Lancet 1981; ii: 1377 - 1381.

10. Conway J, Johnston J , Coaats A, et al: The use of ambulatory blood pressure monitoring to improve the accuracy and reduce the numbers of subjects in clinical trials of antihypertensive agents. J Hypertens 1988; 6: 111-116.

11. Raftery EB: Understanding hypertension. The contribution of direct ambulatory blood pressure monitoring, In: Weber MA, Drayer JIM (eds.): Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Darmstadt, Springer-Verlag, 1984, pp 105 - 106.

12. Weber MA: Documentation of the effective length of action of antihpertensive treatment. Am J Cardiol 1990; 66: 43C-48C.

13. Mancia G. Omboni S,Parati G, et al: Limited reproducibility of hourly blood pressure values obtained by ambulatory blood pressure monitoring : Implications for studies on antihypetensive drugs. J Hypertens 1992; 10: 1531 - 1535.

14. Gerin W, Rosofsky M, Pieper C, et al: A test of reproducibility of blood pressure and heart rate variability using a controlled ambulatory procedures. J Hypertens 1993; 11: 1127 -1131.

15. White WB: Analysis of ambulatory blood pressure data in an antihypertensive trial. J Hypertens 1991; (suppl 1) : S27 - S32.

16. Morgan T, Anderson A: Clinical efficacy of perindopril in hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol 1992; 19 (suppl 19): 61 - 65.

17. Litter WA. Honour AJ Carter RD.et al Sleep and blood pressure. Br Med J 1975; 3: 346 - 384.

18. Gosse Ph, Campello G, Roudaut R, et al: High night blood pressure in treated hypertensive patients : not harmless? Am J Hypertens 1988; 1: 195 - 19.

19. O› Brien E, Sheridan J, O› Malley K: Dippers and non- dippers. Lancet q9888; ii: 397.

20. Linsell CR, Lightman SL, Mullen PE, et al Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. J Clin Endocrinol metab 1985; 60: 12310 - 1215.

21. Agnoli A, Manfredi M, Mossuto L,et al: Rapport entre les rythmes nycthéméraux de la tension artérielle et la pathogénie de l› insuffisance vasculaire cérébrale (in French) Rev Neurol 1975;; 131: 597 - 606.

22. Marler JR, Price TR, Claark GL, et al: Morning increase in onset of ischemic stroke. Stroke 1989; 20: 473 - 476.

23. Muller JE, Tofler GH, Stone PH: Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular diseases. Circulation 1989; 79: 733 - 743.

24. Myers A, Dewar HA: Circumstances attending 100 sudden deaths from coronary artery disease with coroner›s necropsies. Br Heart J 1975; 37: 1133 - 1143.

25. Bainbridge AD, Herlihy O, Meredith PA, et as: A comparative assessment of amlodipine and felodipine ER pharmacokinetic and pharmadynamic indices: Eur. J Clin pharmacol 1993; 45:425-430.

26. Meredith PA, Rekd JL: Differences between calcium, antagonists : duration of action and trough / peak ratio. J Hypertens 1993 ; 11 (suppl 1) : S 21 - S26.

27. Zannad F: Trandolapril : how does it differ from other angiotensin converting enzyme inhibitors? Drugs 1993; 46 (sup0l 2): 172 - 182.

28. Grandinetti O, Feraco E: Middle term evaluation of amlodipine vs nitrendipine: efficacy, safety, and metabolic effects in edderly hypertensive patients. Clin Exp Hypertens 1993; 15 (suppl 1): 197 - 210.

29. Heber ME, Bridgen G, Al-Khawaja I et al:L 24 hour blood pressure control with the once daily calcium antagonist, amlodipine. Br J Clin Pharmacol 1989; 27: 395 - 396.

30. Lacourcie›re Y, Poerier L, Provencher LP: Comarison of the effects of amlodipine and captopril on clinic and ambulatory blood pressure. J Hum Hypertens 1992; 6 (suppl 1) : S25 - S28.

31. Lund-Johansen P, Omvik P, White W, et al: Long-term haemodynamic effects of amlodipine at rest and during exercise in essentisal hypertension. J Hypertens 1990; 8: 1129 - 1136.

32. Lund- Johansen P, Omvik P , Whiite W, et al: Long-term haemodynamic effects of amlodipine at rest and during exercise in essential hypertension. Cardiology 1992; 80 (suppl 1): 37 - 45.

33. Mroczek Wj, Burris JF, Allenby KS: A double-blind evaluation of the effect of amlodipine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12 (suppl 7) : S79-S84.

34. Mroczek Wj, Burris JF, Klein J : A double-blind evaluation of the effect of amlodipine on ambulatory blood pressure. Postgrad Med J 1991; 67 (suppl 5)P: S24-S27.

35. Waeber B, Borges ET, Christeler P , et al: Amlodipine compared to nitrendipine in hypertensive patients; the effects on tolerance in relationship to the onset of action. Cardiology 1992: 80 (suppl 5):46 - 53.

36. Perticone F, Pugliese F, Ceravolo R, Mattionli PL: Amlodipine versus ramipril in the treatment of mild to moderate hypertension: evaluation by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Cardiology 1994; 85: 36 - 46.

37. Farillo R, Boni E, CLorda L, et al: Extended release felodipine in essential hypertension. Variations in blood pressure during whole-day continuous ambulatory recording. Am J Hypertens 1991; 4: 27 - 30.

38. Hwang YS, Yen HW, Wong EC: Efficacy of once-daily felodepine monotherapy in systemic hypertension. Am J CArdilo 1992; 69: 271 - 247.

39. Porcellati C, Verdechia P, Gatteschi C, et al: Ambulatory blood pressure monitoring during sustained treatment with conventional and extended-release felodipine in mild-to-moderate hypertension. Eur J Clin Pharmacol 1989; 37: 555-557.

40. Celis H, Staessen J, Fagard R, et al: Does isradipine modified release 5 mg once daily reduce blood pressure for 24 hours? J Cardiovasc Phanrmacol 1993; 22: 300 - 304.

41. Christensen HR, Kamp0mann JM, Simonsen K: A randomized comparison of isradipine slow release given once daily with isradipine twice daily on 24 hour blood pressure in hypertensive patients. J Hum Hypertens 1991; 5: 121-127.

42. Diemont WL, Stegeman CJ, Beekman J, et al: Antihypertensive effect of isradiine administered once or twice daily on ambulatory blood pressure. Am J Cardiol 1990; 65: 467-472.

44. LohmannFW, Welzel D, Burger KJ: Zirkadiane antihypertensive Wirkung und Vertraglichkeit einer re-tardierten Form von Esradipin im intraindividuellen Vergleich mit Nitrendipin (in German). Arzneimittel-forschung 1993; 43:522-525.

45. Waeber B, Soret P, Poget Pn, et al: Evaluation de l› efficacité antihypertensive de l›isradipine SRO par enregistremint tensionnel en ambulatoire (in French). Schwiez Rundsch Med Prax 1992; 81:L 1514-1517.

46. Palatini P: Can an angiotensin-converting enzyme inhibitor with a short half-life effectively lower blood pressure for 24 hour? Am Heart J 1992; 5: 1421-1425.

47. ZZZito M, Abate G, cervone C, et al: Effects of antihypertensive therapy with lacidipine on ambulatory blood pressure in the elderly. J Hypertens 1991; 9 (suppl): S79-S83.

48. Rizzoni D, Zulli R, BianchiL, Amigoni S, Agbiti-Rosei E: Evaluation of the antihypertensive effect of nifedipine retard 20 mg and nifedipine coat-core 30-60 mg by non invasive ambulatory blood pressure monitoring. Eur J Clin Res 1993; 4: 117 - 125.

49. Zanchetti A, Bianchi L, Bozza M, et al, and the Italian Nifedipine GITS Study Group: Antihypertensive effects of nifedipine GITS on clinic and ambulatory blood pressures in essential hypertensives. High Blood Pressure 1994; 3:45 - 56.

50. Asmar R, Benetos A, Brahimi M, et al: Arterial and antihypertensive effects of nitrendipine: a double-blind comparison versus placebo. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20:858-863.

51. Fogari M, Tettamanti F, Zoppi A, et al: Nitrendipine 20 mg once daily versus nicardipine slow release 40 mg twice daily in mild essential hypertension: Evaluation by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Clin Exp Hypertens 1992; A14:587 - 591.

52. Mengden T, Battig B, Schubirt M, et al: Comparison of casual, ambulatory and self-measured blood pressure in a study of nitrendipine vs bisoprolol. Eur J Clin Phar-macol 1992; 42: 569 - 575.

53. Dupont AG, Coupez JM, Jensen P, et al: Twenty-four hour ambulatyory blood pressure profile of a new slow-relaease formulation of diltiazem in mild to moderate hypertension. Cardiovasc Drugs Ther 1991; 5: 701 - 707.

54. Kelly JG, Devane JG, Geoghegan B: Pharmacokinetic properties and antihpertensive efficacy of once-daily diltiazem. J Cardiovasc Pharmacol 1991; 17: 957 - 963.

55. Massie BM, Der E, Herman TS, et al: 24 hour efficacy of once-daily diltiazem in essential hypertension. Clin Cardiol 1992; 15: 365-368.

56. Whelton A, Eff J, Magner DJ: Sustained antihypertensive activity of Diltiazem SR: double blind, placebo-controlled study with 24 hour ambulatory blood pressure monitoring. J Clin Pharmacol 1992; 32:808-818.

57. Carr AA, Bottini PB, Prisnat LM, et al: Once daily verapamil in the treatment of mild-to-moderate hypertension: a double-blind placebo-controlled dose ranging study. J Clin Pharmacol 1991;31:144-150.

58. Novo S, Alaimo G, Abrignani M, et al: Non invasive blood pressure monitoring evaluation of verapamil slow release 240 mg antihypertensive effectiveness. J Cardiovasc Pharmacol 1989; 13 (suppl 4): S38-S41.

59. Porcellati C, Verdecchia P, Schillaci G, et al: Long-term effects of benazepril on ambulatory blood pressure, left ventricular mass, diastolic filling and aortic flow in essential hypertension. Intern J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1991; 29:187-197.

60. Mann S, O›Brien K: Once daily lisinopril and captopril in hypertension: a double blind comparison using ambulatory monitoring. NZ Med J 1994: 107:391-394.

61. Kraft L, Stumpe KO, Schneeweiss A: Antihypertensiver Effekt von einmal taglich 2,5 mg Cilazapril bei Patien-ten, die auf ACE-Hemmer ansprechen: beurteilung durch ambulante 24 stundige Blutdruckuberwachung (in German). Cardiology 1993;82 (suppl 2): 78-82.

62. Lacourcie›re Y, Poirier L, Pyzyk M: 2,5 und 5 mg Cilazapril einam taglich verglichen mit Plazebo bei Hypertonie. Eine Vergleichsstudie mit ambulantem 24 Stunden-Monitoring (in German). Cardiology 1993;82 (suppl 2): 78-82.

63. Prager G, KleinP, Schmitt M, Prager R: Antihypertensive efficacy of cilazapril 2.5 and 5.0 mg once-daily versus placebo on office blood pressure and 24-hour blood pressure profile. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 24 (suppl 3): S93-S99.

64. Gourlay S, Mc Neil J, Forbes A: Differences in the acute and chronic antihypertensive effects of lisinopril and enalapril assessed by ambulatory blood pressure monitoring. Clin Exp Hypertens 1993; 15:71 - 89.

65. Slagy CA, McNeil JJ, McGrath BP: Crossover comparison of atenolol, enalapril, hydrochlorothazide and isradiine for isolated systolic systemic hypertension. Am J Cardiol 1992: 70: 1299 - 1305.

66. Takabatake T, Ohta H, Yamamoto Y, et al: Effect of atenolol or enalapril on diurnal changes of blood pressure in Japanese mild to moderate hypertensives: a double-blind, randomised crossover trial. J Hum Hyp-ertens 1991; 5:199 - 204.

67. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M: Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Circulation 1990;81:528-536.

68.I Omboni S, Ravogli A, Fogari R, et al: Effects of once-a-day fosinopril on 24 hour ambulatory blood pressure in mild and moderate essential hypertension. High Blood Pressur 1994;3:103-107.

70. De Cesaris R, Ranieri G, Andriani A, et al: A single-blind comparison of the efficacy and tolerability of lisinopril and quinapril in the treatment of essential hypertension. Acta Therapeutica 1991;17:69 -78.

71. Herpin D, Conte ED: Assessment of the hypertensive effect of lisinopril using 24 hour ambulatory monitoring. J Hum Hypertens 1989; 3: 11 - 15.

72. Whelton A, Miller WE, Dunne B, et al: Once daily lisinopril compared with twice daily captopril in the treatment of mild-to moderate hypertension: Assessment of office and ambulatory blood pressure. J Clin Pharmacol 1990; 30:1074 -1080.

73. Zachariah PD, Sheps SG, Schwartz GL, et al: Antihypertensive efficacy of lisinopril-ambulatory blood pressure monitoring. Am J Hypertens 1988;1:274 279.

74. White WB, Whelton S, Fox AAL, et al: Tricenter assessment of the efficacy of the ACE inhibitor, moexipril, by ambulatory blood pressure monitoring. J Clin Pharma-col 1995;p35:233-238.

75. Santoni JP, Asmar RG, Bizot-Espiard JG, et al: Enregis-trement ambulatoire de la pression arte›rielle lors d›un traitemeent par le perindoril. Ejjet sur la pression sys-tolique et implications he›modynamiques (in French). Arch Mal Coeru 1989: 82:51 - 56.

76. Lacourcìere Y, Lefebvre J, Provencher P, et al Comparison of quinapril and atenolol as single drugs or in combination with hydrochlorothiazide in moderate to severe hypertensives, using automated ambulatory monitoring. Br J Clin Pharmacol 1993; 35: 121 - 127.

77. McCarron D and the Ramiopril Multicenter Study Group: 24 hour blood pressure profiles in hypertensive: patients administered ramipril or placebo once daily: Magnitude and duration of hypertensive effects. Clin Cardiol 1991; 14: 73 - 742.

78. Cesarone MR, De Sanctis MT, Laurora G, et al: Effects of trandolapril on 24-hour ambulatory blood pressure in patients with mild-to-moderate essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 23 (suppl 4): S65-S72.

79. Kownator S, Dutrey-Dupagne C, Vaur L, et al: Durée d› action du trandolapril chez l›hypertendu le›ger à mode›re›, e›value››e par mesure ambulatoire de la lpression arte›rielle (in French). The›rapie 1994; 49: 89-93.

80. Mancia G, De Cesaris R, Fogari R, et al: Evaluation of the antihypertensive effect of once-a-day trandolapril by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Am J Cardiol 1992;70:60-66.

81. Zanchetti A, on behalf of the Italian Nifedipine GITS study group: Trough / peak ratio of blood pressure response to dihydropyridine calcium antagonists. J Hyp-ertens 1994;12 (suppl 8):S97-S106

Nghiên cứu ảnh hưởng của một số yếu tố sinh lý lên các thông số Doppler đánh giá chức năng tâm trương thất trái ở người khoẻ mạnh

Bs. **Lê Thị Thiên Hương**[1]
PTS. **Lê Thị Thanh Thái**[2]
PGS. PTS. **Đặng Vạn Phước**[3]

I. Đặt vấn đề

Trong khoảng 10 năm gần đây, vai trò của rối loạn chức năng tâm trương trong các bệnh lý tim mạch khác nhau đã được đề cập đến ngày càng hiều. Cùng thời gian đó, siêu âm tim Doppler khảo sát dòng máu qua van hai lá đã được chứng minh là một phương pháp thăm dò không xâm lấn rất hữu ích trong việc đánh giá chức năng tâm trương thất trái.

Như với bất kỳ một kỹ thuật chẩn đoán mới nào, sự hiểu biết về các thông số siêu âm bình thường và các yếu tố ảnh hưởng đến chúng ở người khoẻ mạnh là vô cùng cần thiết. Trên thế giới, đã có nhiều công trình nghiên cứu về vấn đề này. Tuy nhiên, ở Việt Nam, đây còn là vấn đề tương đối mới và còn ít nghiên cứu. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu dòng máu qua van hai lá và thời gian thư giãn đồng thể tích (là những tiêu chuẩn quan trọng trong việc đánh giá chức năng tâm trương thất trái) bằng Doppler xung với mục đích (1) xác định giá trị bình thường và (2) ảnh hưởng của một số yếu tố sinh lý trên các thông số này.

II. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

1 Đối tượng

Đây là những người đến kiểm tra sức khoẻ tại phòng khám xuất cảnh bệnh viện Chợ Rẫy từ 1/1998 đến 1/1999.

Tiêu chuẩn lựa chọn: (1) tiền sử bình thường, (2) đo huyết áp và khám lâm sàng bình thường, (3) ECG 12 chuyển đạo lúc nghỉ bình thường, (4) X quang ngực thẳng bình thường, (5) siêu âm tim kể cả siêu âm Doppler màu bình thường với cửa sổ siêu âm tốt.

Mẫu nghiên cứu gồm 182 người (69 nam, 113 nữ) được chia thành 6 nhóm tuổi (bảng 1).

2 Phương pháp nghiên cứu

+ Siêu âm 2 D và M-mode:

Được thực hiện trên máy siêu âm SIEMENS AU 3 với đầu dò 2.5 Mhz. Các thông số siêu âm M-mode được đo theo quy ước ASE.

+ Siêu âm Doppler:

Phổ Doppler qua van hai lá được thực hiện từ mặt cắt bốn buồng nhìn từ mỏm tim với cửa sổ Doppler xung ở giữa hai mép van, song song với dòng van hai lá.

Mặt cắt năm buồng từ mỏm với cửa sổ Doppler xung ở giữa đường ra của động mạch chủ và lá trước van hai lá dùng để đo thời gian giãn đồng thể tích.

+ Các thông số siêu âm:

(1) Khoa tim mạch - BV Chợ Rẫy.
(2) Trưởng khoa Tim mạch - BV - Chợ Rẫy
(3) Phó Giám đốc BV Chợ Rẫy - Chủ nhiệm bộ môn Nội - Trường ĐHYD. TP. HCM.

M-mode: đường kính nhĩ trái, đường kính thất trái cuối tâm trương và cuối tâm thu, bề dày của vách liên thất và thành sau thất trái, khối cơ thất trái, phân suất rút ngắn.

Doppler: vận tốc đỉnh của sóng E (E), vận tốc đỉnh của sóng A (A), tỷ lệ E/A, thời gian giảm tốc của sóng E (EDT), thời gian của sóng A (A duration), thời gian thư giãn đồng thể tích (IVRT).

Các trị số siêu âm là giá trị trung bình củ 3 lần đo.

+ Phương pháp phân tích thống kê: các số liệu được sử lý bằng phần mềm Epi Info 6.

III Kết quả

1. Trị số bình thường

	< 20t (n=11)	20-29t (n=33)	30-39t (n=50)	40-49t (n=42)	50-59t (n=27)	≥ 60t (n=19)	Tổng số (n=182)
E (cm/s)	95±11	86±11	80±12	77±7	74±10	70±10	79±12(50–114)
A(cm/s)	52±10	51±10	56±9	59±8	62±11	68±11	57±11(31–87)
E/A	1.92±0.49	1.75±0.42	1.45±0.24	1.31±0.12	1.21±0.17	1.05±0.21	1.42±0.36 (0.68–2.89)
EDT (ms)	148±13	163±14	170±13	180±14	183±12	199±23	175±19 (130–239)
A duration (ms)	105±13	116±13	120±11	126±10	129±10	134±14	122±14 (86–152)
IVRT (ms)	53±7	63±10	68±7	74±7	77±7	83±7	74±11(45–90)

Bảng 1: *Giá trị bình thường của các thông số siêu âm đánh giá chức năng tâm trương thất trái.*

2. Phân tích đơn biến (bảng 2)

	Hệ số tương quan (r)	Ý nghĩa thống kê (p)
E (cm/s)	-0.51	0.0001
A (cm/s)	0.50	0.0001
E/A	-0.69	0.0001
EDT (ms)	0.64	0.0001
A duration (ms)	0.52	0.0001
IVRT (ms)	0.68	0.0001

Bảng 2: *Phân tích đơn biến - mối tương quan thông số siêu âm đánh giá chức năng tâm trương thất trái với tuổi.*

IVRT: Giá trị trung bình của IVRT tăng hằng định với tuổi, thay đổi từ trị số tối thiểu 53±7 ms tới trị số đa 83 ± 7 ms (p <0.0001).

Các thông số đổ đầy thất trái

+ *Vận tốc sóng E và A:* Vận tốc đỉnh của sóng E và sóng A thay đổi nghịch chiều nhau. Tuổi càng tăng, vận tốc đỉnh của sóng E càng giảm trong khi vận tốc đỉnh của sóng A càng tăng. Vận tốc đỉnh của sóng E giảm từ 95±11 cm/s ở lứa tuổi <20 tới 70±10 cm/s ở lứa tuổi ≥ 60 (p<0.0001), trong khi vận tốc đỉnh của sóng A tăng từ 52±10 cm/s ở lứa tuổi <20 tới 68±11 ở lứa tuổi <20 tới 1.05 ± 0.21

ở lứa tuổi > 60 (p <0,0001).Hậu quả là tỷ lệ E/A cũng giảm dần theo tuổi, từ 1,92 ± 0,49 ở lứa tuổi <20 tới 1,05 ± 0,21 ở lứa tuổi ≥ 60 (p<0,0001)

+ *Thời gian giảm tốc của sóng E:* Tăng dần theo tuổi chứng tỏ tốc độ giảm tốc chậm dần, từ 148 ± 13 ms ở lứa tuổi <20 tới 199 ± 23 ms ở lứa tuổi ≥ 60 (p<0,0001).

+ *Thời gian của sóng A:* tăng dần theo tuổi, từ 105±13 ms ở lứa tuổi <20 tới 134±14 ms ở lứa tuổi ≥ 60 (p<0.0001).

3. Phân tích đa biến (bảng 3)

- Các phân tích đa biến xác nhận tuổi là yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng lên các thông số siêu âm đánh giá chức năng thất trái ở người bình thường.
- Phái chỉ ảnh hưởng tới vận tốc đỉnh của sóng A và tỷ lệ E/A : phái nam có vận tốc đỉnh sóng A lớn hơn và tỷ lệ E/A nhỏ hơn so với nữ.
- Nhịp tim chỉ ảnh hưởng không đáng kể đến sóng A và tỷ lệ E/A.
- Huyết áp tâm trương cũng ảnh hưởng không đáng kể lên sóng A và tỷ lệ E/A.
- Phân suất rút ngắn ảnh hưởng khiêm tốn lên sóng E và IVRT.
- Khối cơ thất trái ảnh hưởng rất ít lên sóng E và IVRT.
- Diện tích da chỉ ảnh hưởng lên tỷ lệ E/A.

Chúng tôi không tìm thấy mối tương quan giữa huyết áp tâm thu, chỉ số khối lượng cơ thể (BMI), đường kính nhĩ trái, đường kính thất trái cuối tâm trương và bề dày thành thất với các thông số siêu âm đánh giá chức năng tâm trương thất trái.

		Tuổi	Phái	Nhịp tim	HA tâm trương	Phân suất rút ngắn	Khối cơ thất trái	Diện tích da
E (cm/s)	r^2	-050	NS	NS	NS	0.15	-0.23	NS
	p	0.0001	NS	NS	NS	0.04	0.002	NS
A (cm/s)	r^2	0.42	0.30	0.16	0.22	NS	NS	NS
	p	0.0001	0.0001	0.003	0.03	NS	NS	NS
E/A	r^2	-0.63	-0.33	- 0.16	-0.20	NS	NS	-0.21
	p	0.0001	0.0001	0.03	0.007	NS	NS	0.006
EDT (ms)	r^2	0.65	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	p	0.0001	NS	NS	NS	NS	NS	NS
A duration	r^2	0.52	NS	NS	NS	NS	0.20	NS
	p	0.0001	NS	NS	NS	NS	0.006	NS
IVRT (ms)	r^2	0.69	NS	NS	NS	-0.17	NS	NS
	p	0.001	NS	NS	NS	0.02	NS	NS

Bảng 3: *Phân tích đa biến - ảnh hưởng của tuổi, phái, nhịp tim, huyết áp tâm trương, diện tích da, phân suất rút ngắn và khối cơ thất trái lên các thông số siêu âm đánh giá chức năng tâm trương thất trái*

r^2: Hệ số tương quan; p: Ý nghĩa thống kê.

NS: p > 0.05 (không có ý nghĩa thống kê).

IV Bàn luận

Nghiên cứu của chúng tôi chứng tỏ rằng tuổi là yếu tố quan trọng hàng đầu ảnh hưởng lên các thông số siêu âm đánh giá chức năng tâm trương thất trái ở người bình thường. Phái tính, nhịp tim, huyết áp tâm trương, diện tích da, phân suất rút ngắn, khối cơ thất trái giữ vai trò không quan trọng lên các thông số này.

So sánh với các nghiên cứu trước

Giá trị trung bình và độ lệch chuẩn trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như của một số tác giả nước ngoài.

Tuổi: Nhiều nghiên cứu đã xác nhận rằng tuổi là yếu tố tác động mạnh mẽ nhất lên các thông số siêu âm đánh giá chức năng âm trương thất trái. Cơ chế của các thay đổi chức năng tâm trương theo tuổi chưa được giải thích một cách đầy đủ. Những biến đổi quan sát được từ phổ Doppler gợi ý đến sự giảm tốc độ trương giãn của thất trái. Chúng cũng tương tự như các biến đổi thường gặp trong các bệnh lý với tần suất cao ở người lớn tuổi: thiếu máu cơ tim, tăng huyết áp, tiểu đường. Hơn nữa, cấu trúc giải phẫu của tim cũng thay đổi theo tuổi tác: bề dày thành thất và đường kính nhĩ trái tăng ở người có tuổi. Tuy nhiên qua các phân tích đa biến ta thấy rằng ở người bình thường những thay đổi về chức năng tâm trương hầu như độc lập với các biến đổi lâm sàng như nhịp tim, khối cơ thất trái, chức năng tâm thu thất trái. Điều này đã được chứng minh qua nghiên cứu của Kitzman và nghiên cứu Framingham.

Phái: Trong nghiên cứu này, qua phân tích đa biến, phái có ảnh hưởng tới vận tốc đỉnh của sóng A và tỷ lệ E/A tương tự như nghiên cứu của Voutilainen và cộng sự. Một số nghiên cứu khác lại nhận thấy sự thay đổi của vận tốc đỉnh sóng E theo phái tính. Các nghiên cứu khác không tìm thấy sự khác biệt giữa hai phái.

Diện tích da: Cũng có tác động tuy nhỏ lên tỷ lệ E/A. Một số nghiên cứu cũng đề cập đến vấn đề này với những ý kiến trái ngược nhau.

Chỉ số khối lượng cơ thể: ở người khoẻ mạnh, chỉ số khối lượng cơ thể không phải là yếu tố quan trọng ảnh hưởng lên chức năng tâm trương. Nghiên cứu của chúng tôi cũng không tìm thấy mối tương quan này. Tuy nhiên theo Voutilainen và cộng sự, chỉ số khối lượng cơ thể có tác động độc lập tuy là ít lên các thông số chức năng tâm trương thất trái. Các nghiên cứu khác không phân tích yếu tố này.

Nhịp tim và huyết áp: Nhịp tim có ảnh hưởng tương đối nhỏ lên các thông số Doppler trong nghiên cứu của chúng tôi. Một số tác giả không tìm thấy mối liên hệ nào giữa nhịp tim và các thông số Doppler của van hai lá. Tuy nhiên một số nghiên cứu khác lại chứng tỏ nhịp tim là yếu tố quan trọng ảnh hưởng lên sự đổ đầy thất.

Huyết áp tâm thu không có tác động độc lập lên phổ Doppler. Huyết áp tâm trương có ảnh hưởng phần nào lên vận tốc đỉnh của sóng A và tỷ lệ E/A. Kết quả này tương tự như kết quả của Voutilainen và cộng sự. Trong một số nghiên cứu không phải huyết áp tâm trương mà chính là huyết áp tâm thu lại có ảnh hưởng, tuy yếu, lên tỷ lệ E/A. Các nghiên cứu khác đều không tìm thấy mối liên hệ giữa huyết áp và các thông số Doppler ở người bình thường.

Kích thước, khối cơ và chức năng tâm thu thất trái, kích thước nhĩ trái: Khối cơ thất trái chỉ ảnh hưởng ít lên vận tốc đỉnh của sóng E và thời gian của sóng A. Một số nghiên cứu cũng cho thấy mối tương quan yếu giữa khối cơ thất trái và sóng A hoặc tốc độ đổ đầy đỉnh. Phân suất rút ngắn ảnh hưởng không đáng kể lên vận tốc đỉnh của sóng E và IVRT. Theo nghiên cứu Framingham, phân suất rút ngắn ảnh hưởng lên vận tốc đỉnh của sóng E và tỷ lệ E/A. Nghiên cứu của Mantero và cộng sự nhận thấy chức năng tâm thu thất trái ảnh hưởng yếu lên đa số các thông số Doppla của van hai lá. Các tác giả khác không ghi nhận bất kỳ mối tương quan nào giữa các thông số Doppler của van hai lá với kích thước thất trái, khối cơ thất trái, chức năng tâm thu thất trái hoặc kích thước nhĩ trái.

V. Kết luận

Chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt về giá trị bình thường của các thông số Doppler đánh giá chức năng tâm trương thất trái ở người Việt Nam so với các nghiên cứu nước ngoài. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận rằng ở người Việt Nam tuổi là yếu tố rất quan trọng ảnh hưởng lên chức năng tâm trương thất trái. Một số yếu tố khác chỉ ảnh hưởng lên một vài thông số Doppler và vai trò không nổi bật như tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1/ Benjamin ej, Levy D, Anderson KM, et al : Determinants of Doppler indexes of left ventricular diastolic function in normal subjects (the Framingham Heart Study) Am J Cardiol 1992, 70:508-15

2/ Voutilainen S,Kuparim, Hippelainen M, et al : Factors influencing Doppler indexes of left ventricular filling in healthy persons Am J Cardiol 1991; 68:653-59

3/ Bryg RJ, Williams GA,Labovitz AJ : Effect of aging on left ventricular diastolic filling in normal subjects J Am Soc Echocardiogr 1987;59:971-74

4/ Sagie A,Benjamin EJ,Galderisim,et al : Reference values for Doppler indexes of left ventricular diastolic filling in the elderly JAm Soc Echocardiogr 1993;6:570-6

5/ Mantero A, Gentile F, Gualtierotti C, et al : Left ventricular diastolic parameters in 288 normal subjects from 20 to 80 years old Eur Heart Journal 1995; 16:94-105

6/ Oh JK, Appleton CP, Hale LK, Nishimura RA,et al : The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography, J Am Soc Echocardiogr 1 997;10:246-70

7/ Miyatake K, Okamoto M, Kinoshita N, Owa M, Nakasone I, Sakakibara H, Nimura Y : Augmentation of atrial contribution to left ventricular inflow with aging as assessed by intracardiac Doppler flowmetry, Am J Cardilo 1984;53:586-9

8/ Spirito P, Maron BJ: Influence of aging on Doppler echocardiographic indices of left ventricular diastolic function Br Heart J 1988: 59:672-9

9/ Kitzman DW, Sheikh KH,Beere PA, Philips JL, Higginbotham MB : Age-related slterations of Doppler left ventricular filling indexes in normal subjects are independent of left venticular mass, heart rate, contractility and loading conditions, J Am Coll Cardiol 1991:18:1243-50

10/ Spirito P, Maron BJ : Doppler echocardiography for assessing left ventricular diastolic function Ann Intern med 1988: 109:122-6

11/ Courtois M, Mechem RN, Barzilaib, Ludbrook PA : Factors related to end- systolic volume are importan determinants of peak early diastolic transmitral flow velocity Circulation 1992;85:1132-8

12/ Harrison MR, Clifton GD, Pennell AT, Demaria AN, Cater A : Effect of heart rate on left ventricular diastolic transmitral flow velocity patterns assessed by Doppler echocardiography in normal subfects, Am J Cardiol 1991;67:622-7

13/ Takenaka K, Shiota T, Sa kamoto T, Hasegawai,Suzukij, Amanow, Sugimoto T: Effect of acute systemic blood pressure elevation on left vintricular filling with and without mitral regurgitation Am J cardiol 1989;63:623-5

14/ Smith SA, Stoner JE, Russel AE, Sheppard JM, Aylward PE: Transmitral velocities measured by pulsed Doppler in healthy volunteers: effect of acute changes in blood pressure and heart rate Br Heart J 1989;61:344-7

15/ Takenaka K, Dabestani A, Waffarn F,Gardin JM, Henry WL: Effect of left ventricular size on early diastolic lejt vintricular filling in neonates and adults Am J Cardiol 1987;59:138-41

16/ Tạ Mạnh Cường, Phạm Gia Khải, Nguyễn Ngọc Tước. 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 báo cáo hội nghị khoa học nghiên cứu sinh lần thứ III, trường ĐHYK Hà nội, tr 26, 11/1997

Nhận xét gia trị định lượng men Troponin-I trong chẩn đoán bệnh mạch vành

Lê Thị Bích Thuận
Đại học Y Huế

I. Giới thiệu

Chẩn đoán xác định nhồi máu dựa vào lâm sàng và điện tim. Tuy vậy nhiều bệnh nhân không điển hình, chẳng hạn có đến 30% không có cơn đau hoặc nếu có thì không rõ ràng như ở bệnh nhân già, đái tháo đường... Điện tim có khi rất khó ví dụ trong trường hợp phối hợp bloc nhánh, hội chứng tiền kích thích,... Vì vậy chỉ có những chất đánh dấu sự ly giải của tế bào cho phép xác định chẩn đoán hoại tử cơ tim. Từ hàng chục năm nay, chẩn đoán sinh học nhồi máu dựa vào sự gia tăng của nồng độ men tim như thành phần MB của creatine phosphokinase-CPK-MB mà tính đặc hiệu và nhạy cảm đã được biết (1)(2). Tuy vậy men này cũng có những giới hạn nhất định, điều này đã làm kích thích thêm sự tìm tòi những phương pháp chẩn đoán sinh hoá mới. Sự định lượng Troponin gần đây vì thế được xem như một bước ngoặt trong việc chẩn đoán và điều trị nhồi máu cơ tim.

Tropoin T mặc dù đã có ưu điểm hơn hẳn CPK-MB nhưng đặc tính đặc hiệu của nó vẫn còn một số nhược điểm trong những tình huống sau: (2)(4)(5)(6)(7)

- Troponin T của tim cùng xuất hiện với những sợi cơ tim và những sợi cơ xương trong quá trình phát triển nhau thai. Do đó chúng thường tái xuất hiện trong những chấn thương cơ nên sẽ làm giảm đi tính đặc hiệu cao nồng độ troponin T.
- Sự gia tăng nồng độ Troponin T trong huyết thanh thường được mô tả trong những bệnh lý về cơ như viêm cơ, thoái hoá cơ, bệnh suy thận mạn.

Troponin I mà isoforme thứ ba của nó thuộc về tim tỏ ra có giá trị cao hơn và đang được chú ý nghiên cứu. Do đó mục đích nghiên cứu của đề tài là đánh giá giá trị của việc định lượng troponin I, một thông số mới, ở những bệnh nhân bị bệnh mạch vành nhập viện trong giai đoạn cấp cứu.

II. Đối tượng và phương pháp

1. Đối tượng

Tất cả bệnh nhân vào viện tại phòng cấp cứu Khoa Tim mạch của Giáo sư P.Bareiss, Bệnh Viện Hautepierre thuộc Đại học Y Strasbourg, Cộng Hoà Pháp để chẩn đoán nguyên nhân cơn đau thắt ngực trong thời gian từ tháng 1 đến tháng 8 - 1999. Bệnh được chọn ngẫu nhiên, không phân biệt tuổi, giới. Các bệnh nhân được định lượng troponin I, CPK, CK-MB, SGOT và LDH khi vào viện và vào giờ thứ 24.

2.Phương pháp

-*Tiêu chuẩn chọn bệnh nhồi máu cơ tim cấp* dựa vào lâm sàng (đau ngực điển hình, các yếu tố nguy cơ tim mạch), sự biến đổi các chỉ số sinh hoá và điện tim. Chẩn đoán nhồi máu khi có sự tăng cao của men tim (CPK-MB ≥ 6% trị số toàn bộ CPK) và vào sự hiện diện bất thường co bóp khu trú của tâm thất trái theo những tiêu chuẩn của TCYTTG (3). Đối với những bệnh nhân đã có nhồi máu, chỉ đưa vào khi có sự rối loạn vận động khu trú mới.

- Tất cả bệnh nhân đều được chụp động mạch vành theo phương pháp kinh điển Judkins, trừ khi có chống chỉ định. Được xem là có bệnh mạch vành khi mức độ hẹp ≥ 50% khẩu kính của động mạch vành thượng tâm mạc.
- Ngoài ra các bệnh nhân đều được thực hiện một bilan sinh hoá chuẩn và điện tim 12 chuyển đạo. Sự hiện diện của rối loạn dẫn truyền trong thất hoặc rối loạn nhịp không phải là tiêu chuẩn loại trừ.

-*Định lượng Troponin I:* được thực hiện tại Phòng xét nghiệm sinh hoá Poincare của Viện -trường Strasbourg, Cộng hoà Pháp. Kỹ thuật sử dụng là của Strastus Immunochemistry Technical Services, Hoa kỳ. Đây là kỹ thuật định lượng miễn dịch tự động 2 vị trí, sử dụng những kháng thể đơn dòng đặc hiệu với isotype tim của troponin. Trị số tham khảo bình thường là:

-Troponin I(ng/ml): < 0.35

- CPK (UI/L) : 31-221
- CPK-MB (%) : < 6%
- SGOT (UI/L): 11-35
- LDH (UI/L): 210-443
- *Xử lý kết quả thống kê:* các kết quả được biểu thị qua trị số trung bình ± độ lệch chuẩn và một vài trường hợp ngoại lệ biểu thị dưới trị số trung bình ± sai số chuẩn. Thông số nghiên cứu được kiểm định bằng trắc nghiệm Kolmogorov- Smirnov. Nếu phân bố bình thường, các nhóm được so sánh theo phân tích ANOVA, đánh giá sự khác biệt hoặc theo phương pháp Turkey, hoặc theo trắc nghiệm t của Student. Tỉ lệ bách phân so sánh theo trắc nghiệm Chi-2 với trắc nghiệm chính xác Fisher nếu cần. Khi sự phân bố không theo luật bình thường, so sánh với trắc nghiệm Wilcoxon hoặc Kruskal-Willis. Sau đó dùng phương pháp hồi qui để đánh giá giá trị của Troponin I, CPK và cả thành phần MB trong chẩn đoán nhồi máu cấp. Vẽ đường biểu diễn ROC (Receiving Operating Characteristic Curves).

III. Kết quả

1. Tình hình bệnh nhân

Tất cả 150 bệnh nhân, tuổi trung bình 63 ± 15 với tuổi nhỏ nhất là 21 và tuổi cao nhất là 94. Nam chiếm ưu thế, 72%. Các bệnh nhân chia làm 3 nhóm:

- Nhóm 1‹ (N1): có 69 bệnh nhân bị NMCT xuyên thành (NMCTQ+), 5 bệnh nhân bị tiêu cơ rhabdomyolyse), đau ngực có nguyên nhân không xác định 16 người.

Bảng 1: Đặc điểm các nhóm bệnh nhân

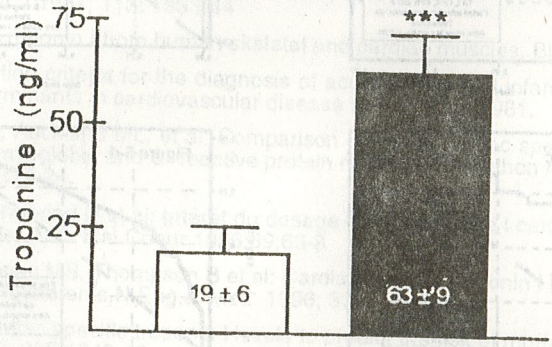
	N1	N2	N3	p
- Số lượng	69	55	26	-
- Tuổi	60 ± 13	68 ± 14**	65 ± 15	< 0.01
- Nam/nữ	56 / 13	24/21	18/8	> 0.05
- Chỉ số cơ thể	26.0 ± 4.4	25.4 ± 4.1	25.6 ± 4.5	> 0.05
- < 6 giờ	14	-	-	-
- > 6 giờ	55	-	-	-

2. Kết quả chụp mạch vành: Thực hiện ở 66 bệnh nhân của nhóm I và kết quả là 36 trường hợp tổn thương một nhánh, 20 trường hợp hai nhánh, 10 trường hợp ba nhánh. Trong nhóm 2 có 40 bệnh nhân chụp với 13 tổn thương một nhánh, 9 tổn thương hai nhánh, 13 trường hợp ba nhánh còn lại 5 trường hợp tổn thương không cớ ý nghĩa. Trong nhóm 3 có 15 bệnh nhân được làm nhưng kết quả gần như bình thường.

3. Kết quả sinh hoá: Các xét nghiệm sinh hoá thông thường có kết quả tương tự ở cả 3 nhóm và đều ở giới hạn sinh lý. Đối với các thông số tổn thương cơ tim:

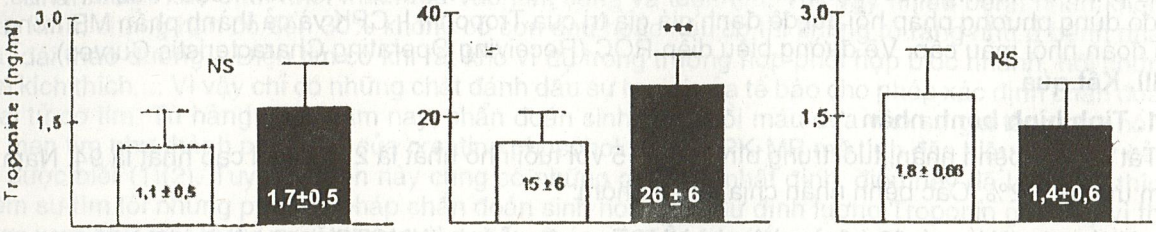
- *Nồng độ troponin I:* Trong nhóm 1 có nhồi máu xuyên thành, nồng độ troponin I khi vào viện cao ở rệt (19±6 ng/ml) và nồng độ nầy gia tăng có ý nghĩa về sau (63±9 ng/ml vào giờ thứ 24, với p <0,001 so khi vào viện) (Sơ đồ 1)

Sơ đồ 1: Kết quả nồng độ troponin I khi vào và sau 24 giờ ở nhóm I



Ở nhóm 2 và nhóm 3 nồng độ troponin I khi vào theo thứ tự là gấp 3-5 lần trị số tham khảo ở nhóm đau thắt ngực không ổn định và nhóm đau ngực không điển hình. Vào giờ thứ 24 những nồng độ này không thay đổi. Ngược lại, trong nhồi máu không có sóng Q, nồng độ troponin I cao khi vào viện và tương đương với nhóm nhồi máu xuyên thành ở giờ thứ 6. Vào giờ thứ 24, troponin I tiếp tục tăng cao. (Sơ đồ 2)

Sơ đồ 2: So sánh nồng độ troponin I ở nhóm 2 và nhóm 3

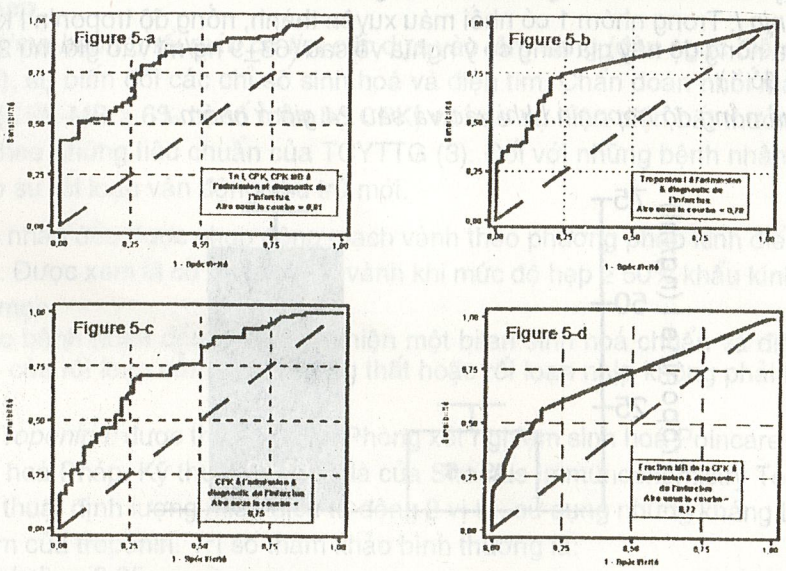


- *Các biến đổi nồng độ các men tim khác:* ở những bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không ổn định và ở những bệnh nhân không bị suy vành, men CPK, CK-MB, men SGOT và LDH không gia tăng giữa khi vào viện và 24 giờ. Ngược lại, trong nhồi máu cơ tim xuyên thành và cả loại không có sóng Q, có sự gia tăng đáng kể nồng độ huyết thanh các men tim.

4. So sánh tương quan: Có sự tương quan thống kê giữa troponin I, CPK và CK-MB khi vào, trong đó troponin I là thông số duy nhất cho thông tin về chẩn đoán với p = 0.021. Giá trị ban đầu của CPK không có ý nghĩa (p = 0.948), còn CK-MB chỉ ở mức giới hạn (p=0. 071). Các men kinh điển này độ nhạy cảm chỉ có 78%, độ đặc hiệu chỉ có 72%, giá trị dự đoán dương tính 86% và giá trị dự đoán âm tính chỉ có 59%. Với Troponin I độ đặc hiệu lên đến 83%, độ nhạy cảm 63%. Khi tăng ngưỡng lên 5ng/ml độ nhạy cảm giảm đi một cách hợp lý còn 44% nhưng độ đặc hiệu tăng lên 89%, giá trị dự báo dương tính 90% và giá trị dự báo âm tính còn 41%. Như vậy nồng độ Troponin I ≥ 3ng/ml cho phép chẩn đoán nhồi máu trong những giờ đầu tiên của diễn tiến bệnh.

Đường biểu diễn ROC cho thấy vai trò chẩn đoán sớm của troponin I so với các thông số khác. Nếu phối hợp các thông số như troponin I, CPK, CK-MB sẽ chẩn đoán tốt hơn; tuy vậy một mình troponin I cũng đủ xác định. (Sơ đồ 3)

Sơ đồ 3: Biểu đồ ROC biểu thị giá trị của nồng độ troponin I so với các thông số khác.



IV. Bàn luận

1) Một trong những ích lợi của định lượng troponin I tim là tính đặc hiệu. Troponin I không tìm thấy ở những người bình thường như công trình của Bertinchant (9) đã chứng minh qua 145 người. Troponin I tim cũng không tìm thấy ở những bệnh nhân bị bệnh về cơ. Mair và cs (8) không thấy sự gia tăng có ý nghĩa của troponin I ở 16 bệnh nhân trong khi đó có sự gia tăng ý nghĩa của CK-MB, cũng như ở 19 bệnh nhân bị đa chấn thương. Cumming (6)(7) cũng có nhận xét tương tự.

2) Đối với vấn đề chẩn đoán sớm nhồi máu trong những giờ đầu kết quả chúng tôi có khác so với Bertinchant và cs (9). Theo đó tác giả nghiên cứu 49 bệnh nhân định lượng vào thời điểm 3.4 ± 1.3 giờ sau khi nhồi máu và tiêu sợi huyết bằng cách sử dụng ngưỡng troponin I là 0.1ng/ml. Kết quả độ nhạy của troponin I là 61% trong khi CK-MB chỉ có 22% (p=0.0002).

3) Định lượng troponin I còn giá trị tiên lượng (10)(12). Nghiên cứu của TIMI IIIB (11) nghiên cứu trên 1404 bệnh nhân, 573 trong số đó có nồng độ Troponin I> 0.4 ng/ml và tử vong vào ngày thứ 42 là 3.7% ngược với 1% nếu Troponin I< 0.4ng/ml (p). Gần đây, Bertinchant và cs. (9) phân tích trên 44 bệnh nhân sau khi bị đau thắt ngực 1 năm qua định lượng troponin I. Kết quả cho thấy có tai biến tim mạch tới 33% nếu troponin I tăng cao và 0% nếu troponin I bình thường. Đề tài chúng tôi do hạn chế nghiên cứu cắt ngang và vị trí địa dư hạn chế nên chưa có điều kiện theo dõi lâu dài.

V. Kết luận

Qua định lượng nồng độ Troponin I, một thông số mới của tổn thương cơ tim, ở 150 bệnh nhân bị mạch vành và đối chứng chúng tôi có nhận xét như sau:

- Troponin I có giá trị cao hơn nẳn CK và CK-MB trong chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp. Trong những giờ đầu bị nhồi máu nồng độ có giá trị chẩn đoán là > 3ng/ml.

-Troponin I có giá trị dự đoán dương tính cao đến 90%, còn dự báo âm tính tương đối thấp < 50%.

- Trên cơ sở có được kết hợp với những nghiên cứu của những tác giả khác cho phép hướng đến giá trị tiên lượng của thông số này . Việc áp dụng thông số trong việc xác định thái độ điều trị nội ngoại khoa thích hợp sẽ giúp tiết kiệm chi phí điều trị.

- Hy vọng trong thời gian đến chúng tôi sẽ có điều kiện thực hiện đề tài cụ thể hơn trên ở các bệnh nhân trong nước.

Chân thành cám ơn Giáo sư P. Bareiss. Người trực tiếp hướng dẫn đề tài và tập thể Bác sĩ. Y tá Khoa Tim mạch BV Hautepierre, Đại học Y Strasbourg, Cộng Hoà Pháp đã khuyến khích tạo điều kiện hoàn thành đề tài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO.

1. Levy G. Diagnótic bioloque de l"infarctus du myocarde. Presse Med 1997; 16 1750 - 4

2. Cardiology case book. American journal of critical care. July 1997.volume 6, No4, 333-38

3. Zot AS, Potter JD: Structural aspects of troponin-tropomyosin regulation of skeletal muscle constraction. Ann.Rev. Bio. Chem. 1 987;16: 535-559

4. Cummin B, Auckland ML, Cummin P: Cardiac-specific troponin I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. Am Hear J 1987; 113: 1333-44

5. Cummin P , Perry V: Troponin I from human skeletal and cardiac muscles. Biochem J 1978; 171: 251-9

6. World Health Orgnization criteria for the diagnosis of acute myocardial infarction. proposal for the multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease unit of Who, 1981.

7. Cummins P, Young A, Auckland ML, et al: Comparison of serum cardac specific troponin I with creatine kinase MB isoenzyme. tropomyosin, myoglobin and C- reactive protein release in marathon runners: cardiac or skeletal trauma? Eur.J.Clin. Invest. 1 987; 1 7: 317-24.

8. Mari J, Wagnerl, Puschendorf B et al: Intérêt du dosage de la troponine I cardiaque humaine d ans le diagnostic de l›infarctus aigu du myocarde. Arch Mal Coeur 1996;89:63-8

10. Antman EM, Tanasijevec MS, Thompson B et al: Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndroms.N.Eng.J. Med. 1996; 335: 1342-49.

11. Antman EM,et al. Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndroms. N.Eng.J. Med. 1996: 335:1342-49

12. Koning R, Lavoine A, Andres H,et al. Cardiac troponin I, a marker of severe unstable angina: a clinical, electrocardiographic and quantitative angiographic study. J. Am. Coll. Cardiol. 1997;29:210A. Abstract 756-1.

Bước đầu nhận định về rối loạn cân bằng đông máu trong bệnh tăng huyết áp

BS. **Trần Hồng Nghị**
PTS. **Trần Minh Vịnh**
Bệnh viện 108

I. Đặt vấn đề

Tai biến tim mạch và não là tai biến đáng sợ nhất trong bệnh tăng huyết áp. Nhiều công trình nghiên cứu đều nhằm mục đích hạ thấp tỷ lệ các tai biến này. Nghiên cứu HOT cho thấy mức huyết áp tâm trương giảm tới 83 mm thuỷ ngân sẽ làm giảm 30% nguy cơ nhồi máu cơ tim và tai biến mạch máu não. Dùng aspirin ở liều 75 mg giảm 15% các biến cố tim mạch lớn và chỉ giảm 9% nếu tính cả nhồi máu cơ tim im lặng, nhưng ở nhóm dùng aspirin có tỷ lệ xuất huyết cao hơn.

Những tai biến này chủ yếu là do huyết khối nghẽn mạch hoặc xuất huyết. Cơ chế huyết khối nghẽn mạch và xuất huyết là do mất cân bằng đông máu - cầm máu mà trong đó có vai trò của thành mạch, tiểu cầu và đông máu. Tổn thương thành mạch, tăng kết dính tiểu cầu trong bệnh tăng huyết áp đã được nhiều công trình nghiên cứu công bố song sự biến đổi mất cân bằng đông máu như thế nào thì còn rất ít tài liệu nghiên cứu.

Mục đích của thông báo này: Bước đầu thăm dò sự biến đổi của xét nghiệm đông máu ở bệnh tăng huyết áp từ đó có cơ sở để nghiên cứu sâu hơn về cơ chế, chẩn đoán, điều trị, dự phòng biến chứng của bệnh này.

II. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

1. Đối tượng

- 30 bệnh nhân: Nam: 15
  Nữ: 15
  Tuổi : 43 - 78
- Thời gian từ 24/01/1999 đến 31/05/1999
- Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: THA vô căn, không mắc các bệnh ảnh hưởng tới cân bằng đông máu khác.
- Không dùng thuốc chống đông, aspirin ít nhất hai tuần trước khi nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

a) Thăm khám trực tiếp các bệnh nhân, đo huyết áp trước khi làm xét nghiệm.

Bệnh nhân nhịn ăn sáng trước khi làm các xét nghiệm.

b) Các chỉ số nghiên cứu:

+ Huyết áp: Đo huyết áp bằng huyết áp kế đồng hồ của Trung quốc.

Phân loại 3 giai đoạn theo WHO/ISH- 1993.

Giai đoạn I: HA>140/90 mmHg, chưa có biến chứng: 04 bệnh nhân

Giai đoạn II: HA tăng và biến chứng nhẹ (có tổn thương các cơ quan đích mức độ nhẹ): 21 bệnh nhân.

Giai đoạn III: HA tăng và biến chứng nặng (tai biến mạch máu não, suy tim nặng): 05 bệnh nhân.

+ APTT (active partial thromboplastin time)

Thời gian hoạt hoá thromboplastin bán phần tính theo tỷ lệ phần trăm (%).

Giá trị bình thường: 70 - 110% so với mẫu.

Đánh giá sự hoạt hoá hệ đông máu nội sinh

Thực hiện trên máy đông máu tự động (automatic blood coagulation analyzer) CA - 1000 của Nhật.

+ PT (Prothrombin time) theo nguyên lý Quick

Thời gian prothrombin

Đơn vị: Tỷ lệ phần trăm (%)

Giá trị bình thường: 70 - 110% so với mẫu

Ý nghĩa: Đánh giá sự hoạt hoá hệ đông máu ngoại sinh

Thực hiện trên máy đông máu tự động CA - 1000 của Nhật.

+ Định lượng Fibrinogen (tính theo mg%)

Thực hiện trên máy đông máu tự động CA - 1000 của Nhật.

c) Xử lý số liệu: Tính theo các tỷ lệ phần trăm bất thường, so sánh trong lô nghiên cứu.

III. Kết quả và bàn luận

1. Trong số 30 bệnh nhân tăng huyết áp (nam + nữ) ta có:

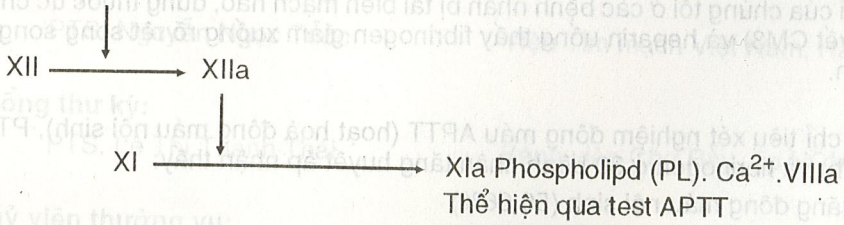
Bảng 1: *Tỷ lệ tăng đông máu*

Chỉ tiêu xét nghiệm	Tỷ lệ tăng	%
APTT	17/30	56.66
PT	9/30	29.99
Fibrinogen	12/16	75

Sự biến đổi các chỉ số đông máu so với giới hạn cho phép (đã nêu ở phần phương pháp) cho thấy:

- Tăng hoạt hoá đông máu nội sinh (APTT): 17/30 bệnh nhân chiếm 56,66%, cao hơn tỷ lệ tăng hoạt hoá đông máu ngoại sinh là 9/30 bệnh nhân , chiếm 29,99%. Điều này nói lên trong bệnh tăng huyết áp có tổn thương thành mạch và tăng sức cản ngoại vi nên tốc độ lưu thông máu chậm, làm tăng kết tụ tiểu cầu. Tiểu cầu với bản chất sinh lý khi kết tụ thì bị biến dạng và sau đó giải phóng ra yếu tố tiểu cầu 3 tức phospholipid - phospholipid thúc đẩy quá trình đông máu nội ngoại sinh. Nhưng do tác động của yếu tố XII bị hoạt động hoá (XIIa) do thành mạch bị tổn thương nên hoạt hoá nhanh, mạnh quá trình đông máu nội sinh (thể hiện qua test APTT).

Nội mạc bị tổn thương



- Đồng thời, phospholipid cũng tham gia vào quá trình đông máu ngoại sinh nên test PT cũng tăng, song tỷ lệ thấp hơn. Cả hai con đường đông máu nội sinh và đông máu ngoại sinh đều kích hoạt tiếp quá trình đông máu nên kết quả cuối cùng là đều làm tăng fibrinogen. Chính vì vậy, test định lượng fibrinogen tăng ở 12/ 16 bệnh nhân, chiếm 75%.

Ở 16 bệnh nhân được kiểm tra đồng thời cả 3 xét nghiệm đông máu cho thấy 13 bệnh nhân có ít nhất một trong ba chỉ tiêu xét nghiệm tăng chiếm 81,25%.

- Sơ bộ có thể nói rằng trong bệnh tăng huyết áp có biểu hiện tăng đông máu. Có thể một số ít bệnh nhân có cơ chế tự điều chỉnh cân bằng đông máu tốt nên tự cân bằng đông máu bằng các yếu tố kháng đông sẵn có trong máu như kháng thromboplastin, antithrombin, nên cả 3 xét nghiệm đều bình thường.

2 - Đối với bệnh nhân tăng huyết áp độ II (có tai biến mạch máu não: nhũn não) nhận thấy:

Bảng 2: *Xét nghiệm đông máu ở bệnh nhân huyết áp tăng, tai biến nhũn não.*

Chỉ tiêu xét nghiệm	Tỷ lệ tăng	%
APTT	5/5	100
PT	1/5	20
Fibrinogen	5/5	100

23	BS. Nguyễn Hồng Hạnh	Bệnh viện tỉnh Quảng Ninh
24	GS-TS. Nguyễn Đoàn Hồng	Bệnh viện chợ Rẫy, Tp HCM
25	PTS. Trần Văn Huy	Bệnh viện đa khoa Khánh Hoà
26	BS. Nguyễn Đình Huy	Bệnh viện Thống Nhất Đồng Nai
27	PGS-PTS . Nguyễn Phú Kháng	Viện Quân y 103, Học viện Quân y, Hà Đông
28	BS. Nguyễn Tuyết Minh	Bệnh viện Quốc tế Hà Nội
29	PTS. Đỗ Y Na	Bệnh viện 198, Hà Nội
30	BS. Đinh Thị Nga	Bệnh viện Việt - Tiệp, Hải Phòng
31	BS-PTS. Phạm Văn Phúc	Trung tâm Tim mạch An Giang
32	BS. Phan Kim Phương	Viện Tim, Tp HCM
33	PGS-PTS. Võ Quảng	Bệnh Viện Thống Nhất, Tp HCM
34	PTS. Đinh Minh Tân	Viện Quân y 1 75, Tp HCM
35	PGS-PTS. Nguyễn Ngọc Thắng	Viện Quân y 108, Hà Nội
36	BS. Nguyễn Hiếu Trung	Bệnh viện Đa khoa Cần Thơ
37	BS. Ngô Văn Tường	Bệnh viện C Đà Nẵng
38	BS. Trần Thị Vui	Bệnh viện Đa khoa Huế
39	BS. Phạm Xân	Bệnh viện C Đà Nẵng

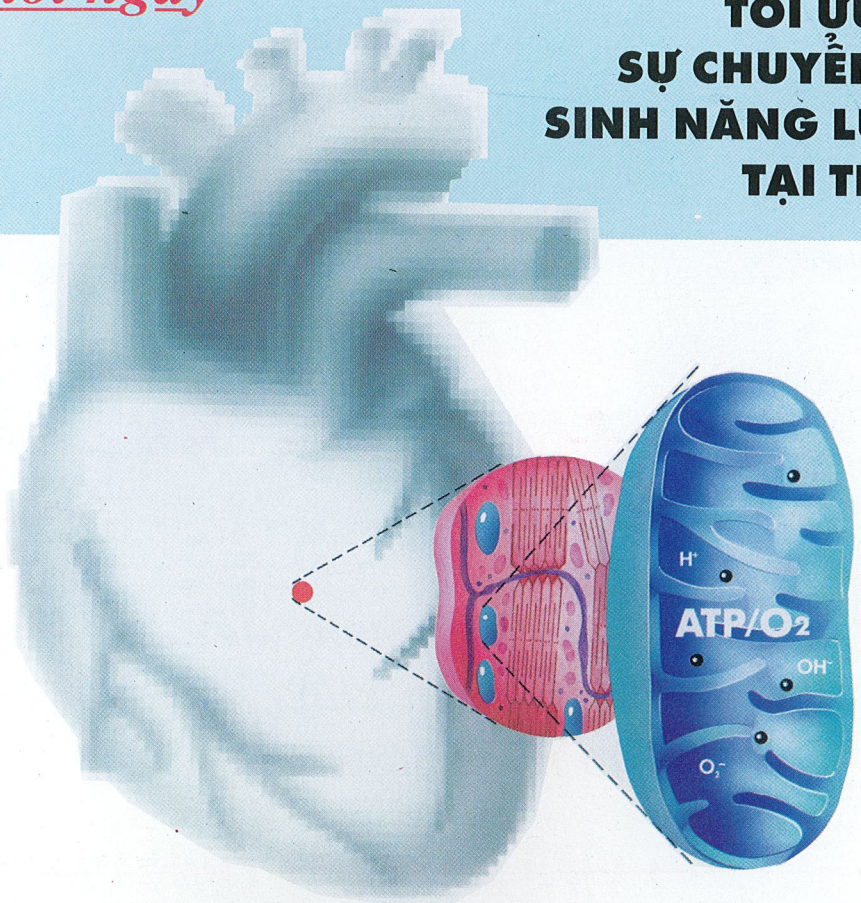
TÁC ĐỘNG NGAY TẠI TẾ BÀO CƠ TIM BỊ THIẾU MÁU CỤC BỘ

VASTAREL® 20

Trimetazidine

3 viên mỗi ngày

TỐI ƯU HÓA SỰ CHUYỂN HÓA SINH NĂNG LƯỢNG TẠI TI THỂ[1-3]



cung cấp cho mọi bệnh nhân bệnh mạch vành

- **sự bảo vệ cơ tim thường trực**[4]
- **hiệu quả chống đau thắt ngực chủ yếu**[4-6]

Thành phần : Trimetazidine dihydrochloride 20mg. **Chỉ định:** Điều trị lâu dài đau thắt ngực. **Liều lượng và cách sử dụng:** 60 mg mỗi 24 giờ, tương đương với 3 viên mỗi ngày. Thuốc nên uống 3 lần cùng bữa ăn. **Tính chất dược lực:** Bằng cách duy trì chuyển hóa năng lượng tại các tế bào bị thiếu oxy hoặc thiếu máu cục bộ, trimetazidine ngăn ngừa sự giảm nồng độ ATP trong tế bào, do đó đảm bảo chức năng thích hợp của các bơm ion và dòng natri - kali xuyên màng trong duy trì hằng định nội môi tế bào. *Ở người:* các nghiên cứu đối chứng ở các bệnh nhân đau thắt ngực cho thấy trimetazidine làm tăng dự trữ mạch vành, do đó làm chậm sự khởi đầu của tình trạng thiếu máu cục bộ khi gắng sức, làm giảm rõ rệt tần suất cơn đau thắt ngực và giảm rõ rệt nhu cầu sử dụng nitrat. **Thận trọng:** *Có thai :* Nghiên cứu trên động vật không thấy tác dụng sinh quái thai. Tuy nhiên, do không có những dữ liệu về lâm sàng và do lý do an toàn, nên tránh dùng thuốc khi mang thai. *Cho con bú:* Do không có các dữ liệu, không nên cho bú trong khi đang điều trị. **Tác dụng phụ:** Các rối loạn dạ dày, ruột hiếm gặp. **Dạng trình bày:** Hộp 60 viên nén Vastarel 20mg. **Do thông tin kê toa có thể thay đổi tùy quốc gia, xin vui lòng tham khảo tờ thông tin đầy đủ được cung cấp ở quốc gia bạn.**
Les Laboratoires Servier - France - Correspondent: **Servier International,** 6, place des Pléiades - 92415 Courbevoie Cedex - France.

SERVIER

Xin đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

SĐK : VN - 2362 - 97

1. Guarnieri C et al. *Biochem Pharmacol.* 1988;37:4685-4688.
2. Aussedat J et al. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;21:128-135.
3. Fantini E, Grynberg A. *J Mol Cell Cardiol.* 1994;26:949-958.
4. Detry JM et al. *Br J Clin Pharmacol.* 1994;37:279-288.
5. Dalla Volta S et al. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1990;4(suppl 4):853-859.
6. Monpère C et al. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1990;4(suppl 4):824-825.