

I. TỔNG QUAN

KHUYẾN CÁO MỚI CỦA AHA/ACCF/HRS VỀ CHẨN ĐOÁN ĐIỆN TÂM ĐỒ

**Huỳnh Văn Minh, Nguyễn Văn Điền
Hoàng Anh Tiên**
Trường Đại học Y Dược Huế

Điện tâm đồ là một phương tiện cận lâm sàng tương đối đơn giản nhưng tính hiệu quả cao trong chẩn đoán bệnh lý tim mạch. Việc khai thác tiềm lực chẩn đoán của điện tâm đồ là cần thiết trong thực tế nhiều lúc quá lạm dụng điện tâm đồ trong chẩn đoán bệnh. Nhiều kết quả đọc điện tâm đồ không nói lên được sự biến đổi bất thường mà chỉ là một chẩn đoán của bệnh như suy tim, bệnh động mạch vành, thiếu năng vành... hoặc là những mô tả theo ý nghĩ riêng không theo quy ước nhất định, hoặc theo những thuật ngữ quá cũ không còn phản ánh được bản chất của sự biến đổi về bệnh học. Trước những thực tiễn đó 3 tổ chức tim mạch lớn đó là Hiệp Hội Tim Mạch Hoa Kỳ, Trường Môn Tim Mạch Hoa Kỳ và Hội Nhịp Học (viết tắt là AHA/ACCF/HRS) đã phối hợp, đề xuất khuyến cáo mới về chẩn đoán điện tâm đồ năm 2009, bao gồm các vấn đề sau:

1. Quy định về thuật ngữ chẩn đoán điện tâm đồ
2. Quy định về tiêu chuẩn chẩn đoán điện tâm đồ

Nhằm thay đổi quan điểm, cách tiếp cận, thuật ngữ, tiêu chuẩn chẩn đoán, để có tính nhất quán khi tiếp cận chẩn đoán điện tâm đồ. Để hiểu rõ tính đổi mới của khuyến cáo chúng tôi tiếp tục phân tích cụ thể các tiêu điểm trên.

I. KHUYẾN CÁO NĂM 2009 CỦA AHA/ACCF/HRS VỀ THUẬT NGỮ CHẨN ĐOÁN ĐIỆN TÂM ĐỒ

Thuật ngữ trong chẩn đoán thành 2 phần bao gồm 117 chẩn đoán mô tả điện tâm đồ gồm 14 mục (bảng 1) và thuật ngữ chẩn đoán bệnh lý thứ phát làm biến đổi điện tâm đồ.

1. Thuật ngữ chẩn đoán mô tả điện tâm đồ

- Rối loạn nhịp

Một số thuật ngữ chẩn đoán trong rối loạn nhịp được thay đổi bỏ sung hay bỏ đi do không còn phù hợp cho chẩn đoán như sau:

- + Không nên chẩn đoán block xoang nhĩ độ III
- + Block dẫn truyền trong tim không nên chẩn đoán block phối hợp như block 2 bó, block 3 bó... vì không phản ánh đúng bản chất của tổn thương giải phẫu của hệ thống dẫn truyền.
- + Khuyến cáo còn tách block dẫn truyền 2:1 thành một nhóm riêng, không ghép chung block tỷ lệ 2:1 vào trong nhóm block độ II Mobitz 2 như trước đây.
- + Một thuật ngữ block mới được đưa vào là block do tiền kích thích, không nên chẩn đoán hội chứng tiền kích thích trên điện tâm đồ. Vì Hội chứng tiền kích thích là phối hợp nhiều kiểu rối loạn dẫn truyền nhĩ thất và thuật ngữ có tính chất bệnh học chứ không phải là chẩn đoán của điện tâm đồ.
- + Không phân biệt được nhịp nhanh có QRS hẹp là trên thất hay thất thì nên chẩn đoán nhịp nhanh có QRS hẹp.

+ Không phân biệt được nhịp nhanh có QRS rộng là trên thất hay thất thì nên chẩn đoán nhịp nhanh có QRS rộng.

- Bệnh lý cơ tim

Do sự phát triển của một số công cụ thăm dò tim mạch nên một số thuật ngữ không phản ánh được bản chất của sự biến đổi, nên trong chẩn đoán điện tâm đồ của bệnh lý cơ tim có thay đổi:

+ Không nên chẩn đoán dày thất trái mà phải thay thế bằng thuật ngữ phì đại thất trái. Trong chẩn đoán phì đại thất trên điện tâm đồ không nên chẩn đoán phì đại thất trái tâm thu hay phì đại thất trái tâm trương, do sự biến đổi của sóng T do nhiều nguyên nhân khác nhau nên không phản ánh toàn diện của phì đại cơ tim.

Bảng 1:

Thuật ngữ chẩn đoán nguyên phát			
A. Đánh giá chung		G. Nhịp nhanh thất	
1	ECG bình thường	70	Nhịp nhanh thất
2	ECG giới hạn bình thường	71	Nhịp nhanh thất từng cơn
3	ECG bất thường	72	Nhịp nhanh thất đa ổ
4	ECG không đánh giá được	73	Nhịp nhanh thất dạng xoắn đỉnh
B. Điều kiện kỹ thuật		74	Rung thất
10	Đảo lộn điện cực chi	75	Nhịp nhanh thất bó nhánh
11	Sai vị trí điện cực trước tim	76	Nhịp nhanh QRS giãn rộng
12	Điện cực không dẫn	H. Dẫn truyền nhĩ thất	
13	Điện cực trước tim qua phải	80	Khoảng PR ngắn
14	Artifact	81	Dẫn truyền nhĩ thất tỷ lệ
15	Điện cực chất lượng kém	82	Khoảng PR dài
16	Điện cực ra phía sau	83	Bloc nhĩ thất cấp II Mobitz 1 (Wenckebach)
C. Nhịp xoang và rối loạn nhịp xoang		84	Bloc nhĩ thất cấp II Mobitz 2
20	Nhịp xoang	85	Bloc nhĩ thất 2:1
21	Nhịp nhanh xoang	86	Bloc nhĩ thất dẫn truyền thay đổi
22	Nhịp chậm xoang	87	Bloc nhĩ thất độ cao
23	Rối loạn nhịp xoang	88	Bloc nhĩ thất cấp III (hoàng toan)
24	Bloc xoang nhĩ tít I	89	Phân ly nhĩ thất
25	Bloc xoang nhĩ tít II	I. Dẫn truyền trong nhĩ và trong thất	
26	Ngừng xoang	100	Nhát trên thất dẫn truyền lệch hướng
27	Rối loạn nhịp trên thất	101	Bloc nhánh trái trước
D. Rối loạn nhịp trên thất		102	Bloc nhánh trái sau
30	Ngoại tâm thu nhĩ	104	Bloc nhánh trái
31	Ngoại tâm thu nhĩ không dẫn	105	Bloc nhánh trái không hoàn toàn
32	Hoạt động nhĩ ngược chiều	106	Bloc nhánh phải
33	Chủ nhịp lưu động trong nhĩ	107	Dẫn truyền trong thất kéo dài
34	Nhịp nhĩ do ổ ngoại vị	108	Tiền kích thích thất
35	Nhịp nhĩ đa ổ	109	Dẫn truyền bất thường nhĩ phải
36	Ngoại tâm thu bộ nối	110	Dẫn truyền bất thường nhĩ trái
37	Nhịp thoát bộ nối	111	Sóng Epsilon
38	Nhịp bộ nối	J. Trục và điện thế	
39	Nhịp bộ nối gia tăng	120	Trục qua phải
40	Nhịp trên thất	121	Trục qua trái
41	Phức bộ trên thất	122	Trục lên trên sang phải
42	Nhịp chậm, không xoang	123	Trục bất định
E. Nhịp nhanh trên thất		124	Điện thế giao lưu
50	Rung nhĩ	125	Điện thế thấp
51	Cuông nhĩ	128	Sóng R chuyển tiếp bất thường ở chuyển đạo trước tim
52	Nhanh nhĩ một ổ	131	Bất thường trục sóng P
53	Nhanh nhĩ đa ổ	K. Phì đại buồng tim	
54	Nhịp nhanh bộ nối	140	Dày nhĩ trái
55	Nhịp nhanh trên thất	141	Dày nhĩ phải
56	Nhịp nhanh QRS hẹp	142	Phì đại thất trái
F. Rối loạn nhịp thất		143	Phì đại thất phải
60	Ngoại tâm thu thất	144	Phì đại 2 thất
61	Nhát hỗn hợp sóng		
62	Nhịp thoát thất		
63	Nhịp tự thất		
64	Nhịp tự thất gia tăng		
65	Nhịp bó nhánh		
66	Phó tâm thu		

Thuật ngữ chẩn đoán nguyên phát			
L. Đoạn ST, sóng T, sóng U		165	Nhồi máu trước vách
wave		166	Nhồi máu trước rộng
145	ST chênh	173	Nhồi máu kèm
146	ST chênh với T thay đổi		bloc nhánh trái
147	Sóng T bất thường	N. Máy tạo nhịp tim	Nhồi máu thất phải
148	QT kéo dài	180	Nhát tạo nhịp nhĩ
149	QT ngắn	181	Nhát tạo nhịp thất
150	Chú ý sóng U bất thường	182	Nhát tạo nhịp không
151	Sóng U đảo ngược		phải từ mỏm thất phải
152	U trùng lên T	183	Nhát nhận cảm ở nhĩ,
153	ST biến đổi do phì đại		tạo nhịp ở thất
	thất	184	Nhát tạo nhịp 2 buồng
154	Sóng Osborn	185	Nhĩ không dẫn
155	Tái cực sớm	186	Thất không dẫn
M. Nhồi máu cơ tim		187	Nhĩ không ức chế
160	Nhồi máu vùng trước	188	Thất không ức chế
161	Nhồi máu vùng dưới	189	Nhĩ không phát xung
162	Nhồi máu vùng sau	190	Thất không phát xung
163	Nhồi máu vùng bên		

2. Thuật ngữ chẩn đoán bệnh lý

- Biến đổi điện tim do thứ phát của một số bệnh lý tạo nên có thể dùng trong chẩn đoán điện tâm đồ:

Bảng 2:

Thuật ngữ chẩn đoán điện tâm đồ thứ phát	
→ Nền dùng	
200	Viêm cơ tim cấp
201	Nhồi máu phổi
202	Bất thường kiểu Brugada
203	Bệnh phổi mạn tính
204	Bệnh thần kinh trung ương
205	Tác dụng của Digital
206	Ngộ độc Digital
207	Tăng canxi máu
208	Tăng kali máu
209	Bệnh cơ tim phì đại
210	Hạ canxi máu
211	Hạ kali máu do thuốc
212	Hạ thân nhiệt
213	Thông liên nhĩ
214	Tràng dịch màng tim
215	Rối loạn xoang nhĩ
← - - -	
Cần nhắc	
220	Thiếu máu cấp
221	Vòng vào lại nút nhĩ thất
222	Vòng vào lại nhĩ thất
223	Bất thường tái cực
224	Vị trí chuyển đạo ngược lên cao
225	Nhược giáp
226	Thiếu máu
227	Phình thất trái
228	Biến đổi bình thường
229	Bệnh phổi
230	Tim bên phải
231	Đảo phủ tạng

Thuật ngữ này được chia thành thành 2 nhóm: thuật ngữ khuyên dùng (mũi tên liên tục) và nhóm cần phải cân nhắc khi dùng (mũi tên không liên tục).

3. Thuật ngữ mô tả mức độ của biến đổi điện tâm đồ

Bảng 3:

Thuật ngữ chỉ mức độ biến đổi điện tâm đồ			
Tổng quát			
301	Giới hạn	332	Cũ
303	Gia tăng	333	Tuổi không xác định
304	Cách hồi	334	Biến đổi
305	Chỉ điểm	Rối loạn nhịp và nhịp nhanh	
306	Vừa	340	Đôi
307	Nhiều	341	Nhịp đôi
308	Lẽ tẻ	342	Nhịp ba
309	Một	343	Đơn dạng
310	Thường xuyên	344	Một ổ
312	Có thể	345	Đáp ứng thất nhanh
313	Sau vận động	346	Đáp ứng thất chậm
314	Đoạn trước	347	Nhát bất được
315	Có lẽ	348	Lệch hướng
317	Thận trọng	349	Đa dạng
318	Chuyển đạo đặc biệt	350	
321	Điện cực đặc biệt	Bất thường tái cực	
Từ nổi chung		360	$\geq 0,1mV$
302	Cân nhắc	361	$\geq 0,2mV$
310	Hoặc	362	Chênh xuống
320	Và	363	Chênh lên
319	Với	364	Về phía chuyển đạo
322	So với	365	Đi xa chuyển đạo
Nhồi máu cơ tim		366	Điện thế thấp
330	Cấp	367	Đào
331	Gần đây	369	Tạo nhịp muộn

4. Khuyến cáo về đánh giá so sánh sự biến đổi của điện tâm đồ hiện tại và trước đây.

Bảng 4:

So sánh sự biến đổi điện tâm đồ		
Mã số	Tình trạng biến đổi	Tiêu chuẩn
400	Thay đổi không đáng kể	Đoạn(PR, QRS, QTc) vẫn bình thường hoặc 10% biến đổi bất thường so với ban đầu, không thay đổi chẩn đoán vẫn chẩn đoán là biến đổi trong giới hạn bình thường
401	Biến đổi nhịp có ý nghĩa	Chẩn đoán biến đổi nhịp khi tần số tim biến đổi <20ck/p, < 50ck/p. hoặc tần số >100ck/p.
402	Nhồi máu hoặc thiếu máu mới	Xuất hiện thêm nhồi máu, ST thiếu máu, Sóng T thiếu máu, ST chênh hoặc sóng T bất thường
403	Bất thường dẫn truyền mới	Xuất hiện thêm bất thường dẫn truyền nhĩ thất và trong thất
404	Biến đổi tái cực có ý nghĩa	Chẩn đoán mới về QT, Chẩn đoán mới sóng U, Chẩn đoán ST-T mới không do thiếu máu, Thay đổi QTc>60ms
405	Tình trạng lâm sàng biến đổi	Biến đổi trực mới xuất hiện, Phi đại buồng tim trong danh mục thuật ngữ chẩn đoán nguyên phát, thứ phát (bảng 1)
406	Hình dạng sóng biến đổi không có ý nghĩa	Được dùng khi biến đổi điện tâm đồ phù hợp với sự thay đổi các thuật ngữ chẩn đoán (bảng 1). Điện tâm đồ giữa 2 lần đọc và 2 người đọc mà kết quả không thống nhất

Downloaded from content.onlinejacc.org by on April 22, 2009

5. Nguyên tắc chung của chẩn đoán điện tâm đồ

Bảng 5:

Nguyên tắc chung trong chẩn đoán điện tâm đồ

1. Kết hợp giữa thuật ngữ chẩn đoán nguyên phát và thứ phát
2. Thuật ngữ chỉ mức độ phù hợp với thuật ngữ nguyên phát
3. Thuật ngữ nguyên phát chỉ kết hợp với 1 thuật ngữ chỉ mức độ, 1 hoặc 2 thuật ngữ chẩn đoán thứ phát.
4. Mỗi thuật ngữ thứ phát có thể kết hợp với nguyên phát theo quy định ở (bảng 6)
5. Mỗi thuật ngữ chỉ mức độ biểu đổi chung có thể kết hợp với nguyên phát theo quy định ở (bảng 7)
6. Mỗi thuật ngữ chỉ mức độ biến đổi đặc biệt có thể kết hợp với thứ phát theo quy định ở (bảng 6)

6. Nguyên tắc chẩn đoán ghép đôi giữa mô tả và chẩn đoán bệnh nguyên

Bảng 6:

Nguyên tắc ghép đôi giữa thuật ngữ chẩn đoán nguyên phát và thứ phát		
Mã chẩn đoán thứ phát	Mã nguyên phát kết hợp	
		213 82, 105-106, 121
		214 124
		215 42, 131, 145-147
200	145-147	220 145-147, 151
201	21, 105, 109, 120, 131, 141, 145-147	221 55, 56
202	105, 106, 145-146	222 55, 56
203	109, 120, 125, 128, 131, 141, 143	223 148, 149
204	147	224 128
205	145-147	225 22, 24-26, 37, 38
206	145-147	226 145-147
207	149	227 145-147
208	147	228 80, 105, 128, 155
209	142	229 109, 120, 122-123, 125, 128, 131, 141,
210	148	230 128, 131
211	147-148, 150	231 128
212	14, 154	

7. Một số cách chẩn đoán theo thói quen có thể chấp nhận

Bảng 7:

Một số thuật ngữ chẩn đoán theo thói quen

Mã số	Thuật ngữ chẩn đoán
500	Bất thường ST-T không đặc hiệu
501	ST chênh lên
502	ST chênh xuống
503	Phi đại thất trái làm biến đổi ST-T

Các thuật ngữ này xuất hiện tùy thuộc vào thói quen của từng nơi

8. Nguyên tắc ghép đôi giữa thuật ngữ chẩn đoán mô tả và thuật ngữ chỉ mức độ

Bảng 8:

Nguyên tắc ghép cặp giữa thuật ngữ chẩn đoán nguyên phát và mức độ biến đổi của điện tâm đồ

Mã số	Có thể hoặc không ghép cặp giữa chẩn đoán nguyên phát và mức độ biến đổi điện tâm đồ	Có/Không	Vị trí
301	1-20, 24-76, 81, 83-106, 108, 122-124	Không	b
302	1-3, 12-16, 80-82, 111-130, 145-152	Không	b, i
303	30, 31, 36, 37, 41, 60, 62, 63, 82, 107, 109, 110	Có	a, b
304	21-26, 30-76, 80, 82-108, 124, 180-190	Có	b
305	1-20, 27-76, 81, 85-106, 111, 122, 123, 148-150, 160-190	Không	b
306	1-20, 27-76, 81, 85-106, 111, 122, 123, 148-150, 160-190	Không	b
307	26, 30, 31, 36, 37, 41, 60-62, 185-190	Có	b
308	26, 30, 31, 36, 37, 41, 60-62, 185-190	Có	b
309	26, 30, 31, 36, 37, 41, 60-62, 185-190	Có	b
310	C, D, E, F, G, N, H, I, J, K, L, M	Có	i
312	1-3, 15, 80-82, 120-122, 128	Không	b
313	145-147	Có	b
314	20-23, 33-35, 38-56, 63-76, 83-89, 180-184	Có	b
315	1-3, 15, 80-82, 120-122, 128	Không	b
316	1-20, 27-76, 81, 85-106, 111, 122, 123, 148-150, 160-190	Không	b
317	C, D, E, F, G, N, H, I, J, K, L, M	Có	i
318	C, D, E, F, G, N, H, I, J, K, L, M	Có	i
319	C, D, E, F, G, N, 100, J, K, L, M	Có	i
321	40, 55, 56, 145-147	Có	b

a: Ở Sau; b: Ở Trước; i: Ở giữa

II. KHUYẾN CÁO NĂM 2009 CỦA AHA/ACCF/HRS VỀ TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN ĐIỆN TÂM ĐỒ

1. Tiêu chuẩn về rối loạn nhịp tim

- Rối loạn dẫn truyền trong thất

Tiêu chuẩn của bloc trong tiền kích thích thất không nên áp dụng cho đường dẫn truyền phụ kiểu Mahaim, vì việc chẩn đoán đường phụ Mahaim là không xác định rõ trên điện tâm đồ bề mặt

Bloc kiểu Brugada là sự dẫn truyền không hoàn toàn ở V1 kèm ST biến đổi không nên đưa vào chẩn đoán bloc không hoàn toàn vì biểu hiện của điện tâm đồ dạng Brugada là 3 type khác nhau nên khó xác định.

Khái niệm mới trong bloc là bloc trong nhồi máu thượng tâm mạc xuất hiện sóng Q ở chuyển đạo vùng sau và bên (I, II, III, aVF, aVL) và bloc trong thiếu máu thượng tâm mạc khi xuất hiện thoáng qua QRS giãn rộng và ST chênh xuống ở vùng tổn thương cấp tính.

Bảng 9: Tiêu chuẩn Bloc dẫn truyền trong tim

Loại bloc	Tiêu chuẩn
Bloc nhánh phải không hoàn toàn	Bloc nhánh phải không hoàn toàn có QRS từ 110-120ms ở người lớn, 90-100ms ở trẻ từ 4-16 tuổi và 86-90ms ở trẻ dưới 8 tuổi, các tiêu chuẩn khác giống với tiêu chuẩn bloc cành phải. Ở những người có bệnh tim mạch thì bloc nhánh phải không hoàn toàn là ở V1

	có $r' < 20\text{ms}$. Tiêu chuẩn chẩn đoán rsr' ở V1 không có giá trị chẩn đoán.
Blốc nhánh phải hoàn toàn	<ul style="list-style-type: none"> + QRS $> 120\text{ms}$ ở người lớn, $>100\text{ms}$ ở trẻ 4-16 tuổi, $>90\text{ms}$ ở trẻ < 4 tuổi + rsr', rsR' hoặc rSR' ở V1, V2. Sóng R' hoặc r' thường rộng hơn R đầu tiên. R có móc xuất hiện ở V1 hay V2. + Sóng S dài hơn sóng R 40ms trong I và V6 ở người lớn. + Thời gian đầu QRS đến đỉnh sóng R ở V5 và V6 lớn hơn ở V1 50ms. <p>Trong 4 tiêu chuẩn trên 3 tiêu chuẩn đầu tiên dùng chẩn đoán. Khi sóng R không có móc thì nên dùng tiêu chuẩn 4.</p>
Blốc nhánh trái không hoàn toàn	<ul style="list-style-type: none"> + Thời gian QRS là 110-119ms ở người lớn, 90-100ms ở trẻ em 8-16 tuổi và 80-90ms ở trẻ nhỏ hơn 8 tuổi. + Xuất hiện kiểu điện tim phì đại thất trái + Ở V4, V5, V6 thời gian từ đầu QRS đến đỉnh sóng R là 60ms + Không thấy sóng q ở chuyển đạo I, V5, V6.
Blốc nhánh trái hoàn toàn	<ul style="list-style-type: none"> + QRS kéo dài $> 120\text{ms}$ ở người lớn, $> 100\text{ms}$ ở trẻ 4-16 tuổi và 90ms ở trẻ dưới 4 tuổi. + sóng R có móc ở chuyển đạo I, aVL, V5 và V6 và dạng RS ở V5, V6 không có QRS chuyển tiếp. + Không thấy q ở I, V5, V6 nhưng có q hẹp ở aVL mà không phải nhồi máu. + nhánh nội điện $>60\text{ms}$ ở chuyển đạo V5, V6 nhưng ở V1, V2, V3 thì bình thường. Sóng r thấy xuất hiện ở chuyển đạo vùng dưới tim. + ST và T đảo ngược so với QRS + T dương trong chuyển đạo có QRS dương + ST chênh xuống hoặc T âm ở những chuyển đạo có QRS âm là bất thường + Biến đổi trục của điện tim

Các tiêu chuẩn về rối loạn nhịp tim khác không thay đổi chỉ thay đổi danh pháp trong chẩn đoán (đã trình bày ở phần I)

2. Tiêu chuẩn về bệnh lý cơ tim

- Dày nhĩ

Sóng P chỉ dùng để chẩn đoán xác định cho sự bất thường của nhĩ phải hay nhĩ trái, hơn là chẩn đoán nhĩ phải lớn, phì đại nhĩ, tăng gánh nhĩ.

Khi chẩn đoán có sự bất thường của nhĩ nên phối hợp nhiều tiêu chuẩn chẩn đoán.

Tiêu chuẩn kéo dài dẫn truyền trong nhĩ cần được chú trọng vì tiêu chuẩn này phản ánh đúng mức sự bất thường của nhĩ.

- Phì đại thất

Thời gian QRS rất có giá trị chẩn đoán phì đại thất

Đoạn ST-T chênh không có ý nghĩa trong chẩn đoán phì đại thất.

Bất thường nhĩ trái: một số trường hợp phì đại thất trái có liên quan đến biến đổi bất thường nhĩ trái, sự liên quan này có giá trị khi phì đại thất có bloc nhánh.

Trục QRS dùng để hỗ trợ thêm trong chẩn đoán nhưng không có giá trị trong chẩn đoán quyết định

QT kéo dài: khi phì đại thất tăng khối lượng cơ thất thì QT sẽ kéo dài trên điện tâm đồ, nhưng ngược lại QT kéo dài gặp trên nhiều bệnh lý khác nhau, nên đây chỉ là tiêu chuẩn tiên lượng.

Hiện diện của bloc dẫn truyền trong tim: Phì đại thất phối hợp bloc nhánh trái cần phải cân nhắc không nên cố để chẩn đoán cần phải làm thêm một số thăm dò khác như siêu âm tim để có kết quả chẩn đoán tốt hơn.

Bảng 10: Các tiêu chuẩn phì đại thất phải theo các tác giả (khuyến cáo (2009) của AHA/ACCF/HRS) [1]

Chỉ số	Biên độ	Tác giả nghiên cứu đầu tiên	Năm
R cao ở V ₁	>6mm	Myers	1948
Tỷ lệ R:S ở V ₁	>1.0	Myers	1948
S sâu ở V ₅	>10mm	Myers	1948
S sâu V ₆	>3mm	Myers	1948
R cao ở aVR	>4mm	Sokolow	1949
S nhỏ ở V ₁	<2mm	Myers	1948
R nhỏ ở V _{5,6}	<3mm	Myers	1948
Giảm tỷ lệ R:S ở V ₅	<0,75mm	Myers	1948
Giảm tỷ lệ R:S ở V ₆	<0,4mm	Myers	1948
Giảm tỷ lệ R:S ở V ₅ đến V ₆	<0,04mm	Sokolow	1949
(R I + S III) – (S I + R III)	>15mm	Lewis	1914
R _{lớn} V _{1,2} + S _{nhỏ} I, aVL-SV ₁	>6mm	Butler	1986
RV ₁ + S V _{5,6}	>10,5mm	Sokolow	1949
R nhọn ở V ₁ (QRS <0,12s)	>0,035s	Myer	1948
QR V ₁	Có	Myer	1948
Tiêu chuẩn phụ			
RSR V ₁ (QRS<0,12s)	Có		
S>R ở I, II, III	Có		
S I và Q III	Có		
R:S ở V ₁ > R:S ở V _{3,4}	Có		
T âm ở V ₁ đến V ₁	Có		
P II biên độ	>2,5mm		

1mm=0,1mV

Bảng 11: Các tiêu chuẩn phì đại thất trái theo các tác giả (khuyến cáo (2009) của AHA/ACCF/HRS) [1]

	Điện thế	Tác giả nghiên cứu đầu tiên	Năm
Điện thế chuyển đạo chi			
$(R I - S I) + (S III - R III)$	>16mm	Lewis	1914
$R I + S III$	> 25mm	Gubner	1943
$R I$	>15mm	Gubner	1943
$R aVL$	>11mm	Sokolow	1949
$R aVF$	>20mm	Goldberger	1949
Q hoặc $S aVR$	>19mm	Schack	1950
$R + S$ một chuyển đạo chi bất kỳ	>19mm	Romhit	1968
Điện thế chuyển đạo trước tim			
$S V_1$	>23mm	Wilson	1944
$S V_2$	>25mm	Mazzoleni	1964
$S V_1 + R V_5$	>35mm	Sokolow	1949
$S V_2 + R V_{5,6}$	>45mm	Romhite	1969
$S V_{1,2} + R V_{5,6}$	>35mm	Murphy	1984
$S V_{1,2} + R V_5$	>40mm	Gant	1957
$S+R$ một chuyển đạo ngực bất kỳ	>35mm	Gant	1957
$R V_5: R V_6$	>1.0	Holt	1962
R một chuyển đạo ngực bất kỳ	>26mm	McPhie	1958
$S V_2 + R V_{4,5}$	>45mm	Wolff	1956
$R V_5$	>33mm	Wilson	1944
$R V_6$	>25mm	Wilson	1944
Kết hợp điện thế chi và trước tim			
$RS aVF + V_2 + V_6$ (> 30 tuổi)	>59mm	Manning	1964
$RS aVF + V_2 + V_6$ (< 30 tuổi)	>93mm	Manning	1964
$S V_3 + R aVL$ (nam)	>28mm	Casale	1985
$S V_3 + R aVL$ (nữ)	>20mm	Casale	1985
Tổng điện thế 12 chuyển đạo	>175mm	Siegel	1982
Kết hợp điện thế và không điện thế			

<i>Điện thế-STT-nhĩ trái-Trục QRS</i>	<i>Điểm</i>	<i>Romhit</i>	1968
$(R_{aVL} + S_{V_2}) \times \text{thời gian QRS}$	$>2436\text{mm/s}$	<i>Molly</i>	1992
$(\text{Tổng điện thế 12 CD}) \times \text{QRS (s)}$	$>1742\text{mm/s}$	<i>Molly</i>	1992
Tiêu chuẩn có bloc nhánh trái trước			
$S_{V_1} + R_{V_5} + S_{V_5}$	$>25\text{mm}$	<i>Bozzi</i>	1976
$S_{V_{1,2}} + R_{V_6} + S_{V_5}$	$>25\text{mm}$	<i>Bozzi</i>	1976
$S_{III} + \max R/S$ chuyển đạo bất kỳ (nam)	$>30\text{mm}$	<i>Gertsch</i>	1988
$S_{III} + \max R/S$ chuyển đạo bất kỳ (nữ)	$>28\text{mm}$	<i>Gertsch</i>	1988
Tiêu chuẩn phì đại có bloc nhánh phải			
$\max R/S$ chuyển đạo trước tim (trục trái)	$>29\text{mm}$	<i>Vandenberg</i>	1991
S_{V_1}	$>2\text{mm}$	<i>Vandenberg</i>	1991
$R_{V_{5,6}}$	$>15\text{mm}$	<i>Vandenberg</i>	1991
$S_{III} + \max R/S$ chuyển đạo ngực (trục trái)	$>40\text{mm}$	<i>Vandenberg</i>	1991
R_I	$>11\text{mm}$	<i>Vandenberg</i>	1991

1mm = 0,1mV CD : chuyển đạo

- Thiếu máu và nhồi máu cơ tim

Bảng 12: Tiêu chuẩn biến đổi ST trong thiếu máu cơ tim

Chỉ số	Tiêu chuẩn
Vị trí thăm dò chuyển đạo	12 chuyển đạo
Tiêu chuẩn độ chênh ST	<ul style="list-style-type: none"> - Nam >40 tuổi ST chênh lên $\geq 0,2\text{mV}$ ở V2, V3 và $0,1\text{mV}$ ở các chuyển đạo khác. - Nam <40 tuổi ST chênh $\geq 0,25\text{mV}$ ở V2, V3 - Nữ ST chênh $\geq 1,5\text{mV}$ ở V2, V3 và $\geq 0,1\text{mV}$ ở các chuyển đạo khác - Chung cho cả 2 giới ≥ 30 tuổi ST chênh ở V3R, V4R $\geq 0,05\text{mV}$ và ≤ 30 tuổi ST chênh $\geq 0,1\text{mV}$. Ở V7 đến V9 ST chênh lên $\geq 0,05\text{mV}$. - Chung cả 2 giới ST chênh xuống có ý nghĩa $\geq 0,05\text{mV}$ ở V2, V3 và $\geq 0,1\text{mV}$ ở các chuyển đạo khác - Khi ST chênh xuống $> 0,1\text{mV}$ trên 8 chuyển đạo, kết hợp với ST chênh lên ở aVR hoặc V1, khả năng tổn thương nhiều nhánh động mạch vành hoặc tắc thân chung của động mạch vành trái có ý nghĩa.

Các chuyển đạo cần thăm dò thêm	V3R, V4R khi ST chênh lên >0,1mV ở II, III, aVF
Biến đổi sóng T	Sóng T đảo ngược với QT kéo dài cần chẩn đoán phân biệt với sóng T trong xuất huyết nội sọ gần đây (CVA: Cerebrovascular Accident).

3. Tiêu chuẩn hình thái của các sóng trên điện tâm đồ

- **Đoạn ST-T:** + Sự biến đổi ST-T cần phân biệt bất thường tái cực nguyên phát hay thứ phát. Nếu kéo dài tái cực mà không biến đổi khử cực là bất thường tái cực nguyên phát. Ngược lại bất thường xuất hiện ở giai đoạn khử cực thất như kéo dài thời gian QRS, thay đổi hình dạng QRS, là những biến đổi tái cực thứ phát.

+ Một số trường hợp kết hợp cả 2 sự biến đổi tái cực do nguyên phát và thứ phát.

+ Chú ý đoạn ST chênh phụ thuộc và tuổi và giới

- **Sóng T:** + Khi đọc điện tâm đồ mô tả sóng T cần kết hợp với sự mô tả đoạn ST

+ Cần qua sát sự biến đổi sóng T ở các chu kỳ tim để phát hiện sự luân phiên điện học của sóng T

- **Sóng U:** + Chú ý khi sóng U đảo ngược, sóng U trùng lên sóng T hoặc biên độ sóng U lớn hơn sóng T.

4. Khuyến cáo về một số tiêu chuẩn cần tiếp tục nghiên cứu trong tương lai

Một số tiêu chuẩn cần nghiên cứu để bổ sung trong một số trường hợp chẩn đoán điện tâm đồ:

(1) Cần triển khai nhiều nghiên cứu để xác định tiêu chuẩn chẩn đoán điện tâm đồ theo từng độ tuổi.

(2) Tiếp tục nghiên cứu sự liên quan giữa biến đổi ST-T trong phì đại thất trái, trong một số trường hợp không hội đủ tiêu chuẩn của phì đại thất trái.

(3) Các tiêu chuẩn điện thế, trục, kéo dài QRS, bất thường nhĩ trái cần được nghiên cứu để bổ sung trong chẩn đoán phì đại thất trái kèm bloc

(4) Ở trẻ em cần nghiên cứu thêm một số chuyển đạo thăm dò mới.

(5) Nghiên cứu biến đổi điện thế QRS theo thời gian trong phì đại thất trái.

III. KẾT LUẬN

1. Chẩn đoán điện tâm đồ nên theo danh pháp đã quy định cụ thể ở Bảng 1

2. Có thể phối hợp các danh pháp chẩn đoán để khai thác hết khả năng chẩn đoán của điện tâm đồ (bảng 6, 8).

3. Nên theo thứ tự 6 nguyên tắc đã quy định trong chẩn đoán điện tâm đồ (bảng 5).

4. Một số thuật ngữ do thói quen của từng trung tâm đọc điện tâm đồ nhưng cần giới hạn chỉ sử dụng khi cần thiết (bảng 7).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Borys Surawicz, Rory Childers, Barbara J. Deal, and Leonard S. Gettes, "AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part III: Intraventricular Conduction Disturbances. A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical the American College of Cardiology Foundation; and

the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology” 2009;53;976-981; originally published online Feb 19, 2009; *J. Am. Coll. Cardiol.*

2. E. William Hancock, Barbara J. Deal, David M. Mirvis, Peter Okin, Paul Kligfield, and Leonard S. Gettes. “AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part V: Electrocardiogram Changes. Associated With Cardiac Chamber Hypertrophy A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology”. 2009, *Am. Coll. Cardiol.*;53;992-1002; originally published online Feb 19, 2009;

3. Galen S. Wagner, Peter Macfarlane, Hein Wellens, Mark Josephson, Anton Gorgels, David M. Mirvis, Olle Pahlm, Borys Surawicz, Paul Kligfield, Rory Childers, and Leonard S. Gettes, “AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part VI: Acute Ischemia/Infarction A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology” , 2009;53;1003-1011; originally published online Feb 19, 2009; *J. Am. Coll. Cardiol.*

4. Pentti M. Rautaharju, Borys Surawicz, and Leonard S. Gettes “AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology”. 2009;53;982-991; originally published online Feb 19, 2009; *J. Am. Coll. Cardiol.*

**MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ LIÊN QUAN ĐẾN NGUY CƠ
BỆNH LÝ MẠCH VÀNH TRONG 10 NĂM TỚI
TẠI CỘNG ĐỒNG TỈNH THỪA THIÊN HUẾ**

**Huỳnh Văn Minh, Đoàn Phước Thuộc
Hoàng Anh Tiến, Phạm Văn Linh, Nguyễn Dung
Võ Văn Thắng, Nguyễn Minh Tâm
Hoàng Thị Thu Hương
Trường Đại học Y Dược Huế**

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Dự phòng tiên phát được xem là chiến lược chính của Tổ chức Y tế thế giới với mong muốn chủ động làm giảm các yếu tố nguy cơ tai biến mạch vành trong thế kỷ XXI. Để tiến hành công tác dự phòng tiên phát, cần phải nghiên cứu vai trò của từng yếu tố nguy cơ và sự liên kết giữa các yếu tố nguy cơ đó với nhau

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Gồm 1471 người dân tuổi từ 20 trở lên tại Thừa Thiên Huế từ năm 2006-2007.

Phương pháp nghiên cứu: *Nghiên cứu mô tả cắt ngang và phân tích.* Khám và xét nghiệm đánh giá mức độ nguy cơ bệnh lý mạch vành theo thang điểm Framingham và điều tra các yếu tố nguy cơ trong cộng đồng.

Kết quả nghiên cứu: Nguy cơ bệnh mạch vành sau 10 năm tới liên quan với các yếu tố nguy cơ sau: Tuổi, tuổi càng cao, nguy cơ mắc bệnh càng tăng ($r = 0.704$, $p < 0.001$). Thuốc lá, số gói thuốc/năm cao nguy cơ mắc BMV càng cao ($r = 0.397$, $p < 0.05$), Huyết áp: Trị số huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương càng cao nguy cơ mạch vành càng cao ($r = 0.609$ và $r = 0.575$, $p < 0.001$). Chỉ số CT, LDL và TG cao và chỉ số HDL-C thấp nguy cơ càng cao ($r = 0.321$; $r = 0.325$ và $r = 0.238$, lần lượt, $p < 0.001$) ($r = 104$, $p < 0.001$). Chỉ số mỡ nội tạng và tỷ lệ mỡ cơ thể ($r = 0.361$ và $r = 0.222$; $p < 0.001$), tỷ số VB/VM ($r = 0.314$; $p < 0.001$) càng cao nguy cơ BMV càng cao. Mức tăng đường máu lúc đói ($r = 0.288$ $p < 0.0001$).

Kết luận: Chúng ta có thể dự phòng hiệu quả bệnh lý mạch vành bằng cách ngăn ngừa và hạn chế các yếu tố nguy cơ bệnh lý tim mạch

ABSTRACT

Background: Primary prevention was the main strategy of WHO with the aim to decrease the risk of coronary heart disease. The best way to success in primary prevention was research each risk factor and the relationship between each risk factor.

Methods: Base on 1471 people with age above 20 at Thua Thien Hue province from 2006-2007. Cross-sectional study, calculate the risk with the Framingham software.

Results: There was the relationship between the 10-years risk of coronary heart disease with following risk factors: Age ($r = 0.704$, $p < 0.001$). Tobacco consumption ($r = 0.397$, $p < 0.05$). Systolic blood pressure ($r = 0.609$, $p < 0.001$). Diastolic blood pressure ($r = 0.575$, $p < 0.001$). Cholesterol, LDL-cholesterol,

Triglyceride, HDL-cholesterol ($r = 0.321$, $r = 0.325$ and $r = 0.238$, $r = 104$, respectively, $p < 0.001$). Waist-hip ratio ($r = 0.314$; $p < 0.001$). Glucose level ($r = 0.288$ $p < 0.0001$).

Conclusion: We can effectively prevent coronary heart disease by decrease the risk factor of cardiovascular disease.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong thập niên vừa qua đã có nhiều tiến bộ được ghi nhận trong công tác dự phòng bệnh tim do mạch vành. Tiến bộ đáng ghi nhận nhất là việc mạnh dạn áp dụng các tiến bộ y học trong điều trị nhằm hạn chế tái phát bệnh ở những bệnh nhân đã xảy ra bệnh mạch vành, đó chính là dự phòng thứ phát. Vấn đề còn tồn tại ở nhiều địa phương và quốc gia là chưa chú trọng đúng mức trong quản lý và điều trị để làm giảm các yếu tố nguy cơ ở những bệnh nhân chưa từng mắc bệnh mạch vành, đó chính là dự phòng tiên phát. Dự phòng tiên phát được xem là chiến lược chính của Tổ chức Y tế thế giới với mong muốn chủ động làm giảm các yếu tố nguy cơ tai biến mạch vành trong thế kỷ XXI.

Để tiến hành công tác dự phòng tiên phát, cần phải nghiên cứu vai trò của từng yếu tố nguy cơ và sự liên kết giữa các yếu tố nguy cơ đó với nhau. Năm 2006, một nghiên cứu ở Trung Quốc công bố kết quả đánh giá nguy cơ mắc bệnh mạch vành và mạch não theo thang điểm Framingham cho thấy tỷ lệ mắc bệnh mạch vành và mạch não khoảng 3% - 4%.

Ở nước ta hiện nay, số lượng đề tài nghiên cứu đánh giá các yếu tố nguy cơ của bệnh mạch vành tại cộng đồng một cách hệ thống còn quá khiêm tốn, do đó chưa đưa ra được các giải pháp dự phòng cho cộng đồng. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu xác định các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành tại cộng đồng tỉnh Thừa Thiên Huế trên cơ sở đó đề xuất các giải pháp dự phòng cho cộng đồng

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 1471 người dân tuổi từ 20 trở lên tại Thừa Thiên Huế từ năm 2006-2007

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang và phân tích

2.2.2. Cỡ mẫu : Cỡ mẫu trong mỗi xã được tính theo công thức sau:

$$n = \frac{Z^2 \cdot \frac{\alpha}{2} \cdot p \cdot (1 - p)}{d^2}$$

Trong đó:

n: Số đối tượng cần nghiên cứu, α : mức ý nghĩa thống kê, $d = 0.05$ (độ chính xác mong ước), $Z_{\alpha/2}$: giá trị Z thu được từ bảng Z ứng với α được chọn. Ở đây chúng tôi chọn $\alpha = 5\%$ nên $Z_{\alpha/2}$ tương ứng là 1.96 (khoảng tin cậy = 95%), $P = 3-4\%$ (tỷ lệ bệnh trong cộng đồng theo nghiên cứu tại Trung Quốc)

$$n = 1,96^2 \times 0,04(1-0,04) / 0,0025 = 59$$

Cỡ mẫu cho mỗi đơn vị nghiên cứu (xã, phường) là 59, cỡ mẫu cho toàn tỉnh 24 xã, phường là 1400, thêm 5% dự phòng cho nên cỡ mẫu điều tra là 1470

2.2.3. Phương pháp chọn mẫu

Chọn các huyện, xã/ phường theo phương pháp ngẫu nhiên tỷ lệ. Chọn hộ để điều tra ngẫu nhiên theo danh sách, những người được điều tra trong mỗi hộ phải từ 20 tuổi trở lên, điều tra hết hộ này đến hộ khác cho đến khi đủ mẫu 60 - 62 người / xã.

2.3. Phương pháp thu thập thông tin

Khám và xét nghiệm đánh giá mức độ nguy cơ bệnh lý mạch vành theo thang điểm Framingham và điều tra các yếu tố nguy cơ trong cộng đồng.

2.4. Phương pháp đánh giá các kết quả nghiên cứu

2.4.1. Chẩn đoán tăng huyết áp: Phân độ theo WHO/ISH 2003

	HA tâm thu (mmHg)	HA tâm trương (mmHg)
Tối ưu	< 120	< 80
Bình thường	120-129	80-84
Bình thường - cao	130 - 139	85 - 89
THA giai đoạn I	140 - 159	90 - 99
THA giai đoạn II	160-180	100- 110
THA giai đoạn III	> 180	> 110

2.4.2. **Chẩn đoán rối loạn lipid:** Theo tiêu chuẩn của Hội Châu Á Thái Bình Dương về xơ vữa động mạch và bệnh lý mạch máu (4.1998)

Phân độ rối loạn các thành phần lipid máu theo NCEP

	Chỉ số (mg/dl)	Phân loại
TC	< 200 (<5,2 mmol/L)	Tốt
	200 - 239 (5,2 - 6,2 mmol/L)	Cao giới hạn
	≥ 240 (≥ 6,2 mmol/L)	Cao
HDL-C	< 40 (<1 mmol/L)	Thấp
	> 60 (>1,6 mmol/L)	Cao
LDL-C	< 100 (< 2,6 mmol/L)	Tối ưu
	100 - 129 (2,6 - 3,4 mmol/L)	Gần tối ưu
	130 - 159 (3,4 - 4,2 mmol/L)	Cao giới hạn
	160 - 189 (4,2 - 5mmol/L)	Cao
	≥ 190 (≥ 5mmol/L)	Rất cao
TG	< 150 (< 1,7 mmol/L)	Bình thường
	150 - 199 (1,7 - 2,3 mmol/L)	Cao giới hạn
	200 - 499 (2,3 - 5,7 mmol/L)	Cao
	≥ 500 (≥ 5,7 mmol/L)	Rất cao

2.4.3. **Chẩn đoán bệnh đái đường:** Theo tiêu chuẩn của Tổ chức y tế Thế giới 1998: Đường huyết lúc đói > 126 mg/dl (7 mmol/L) sau 2 lần thử.

2.4.4. Đánh giá tình trạng béo phì

+Dựa vào BMI: Theo tiêu chuẩn chẩn đoán béo phì của tổ chức Y tế Thế giới dành cho các nước châu Á.

Phân loại	BMI
Gầy	< 18,5
Bình thường	18,5 - 22,9
Béo phì	Có nguy cơ 23 - 24,9

Béo độ 1	25 - 29,9
Béo độ 2	≥ 30

- + Dựa vào VB: nam > 102 cm, nữ > 88 cm được gọi là béo phì.
- + Dựa vào tỷ lệ VB/VM: nam > 0,9, nữ > 0,85 được gọi là béo phì.
- + Dựa vào chỉ số mỡ cơ thể: > 15.
- + Dựa vào chỉ số mỡ nội tạng: Nam > 25, nữ > 35

2.4.5. **Đánh giá mức độ nghiện thuốc lá:** theo test Fagerstrom,

2.4.6. **Đánh giá đau thắt ngực theo bộ câu hỏi Rose**

2.4.7. **Dự đoán nguy cơ mắc bệnh mạch vành:** theo thang điểm Framingham hiệu chỉnh theo người Việt Nam

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Đối tượng bao gồm: TP Huế chiếm 26.99%, huyện Hương Trà 30.05%, huyện A Lưới 29.64%, huyện Phú Vang 13.32%. trong đó 536 nam (37,45%) và 935 nữ (62,55%) , tuổi nhỏ nhất là 20, tuổi lớn nhất là 90.

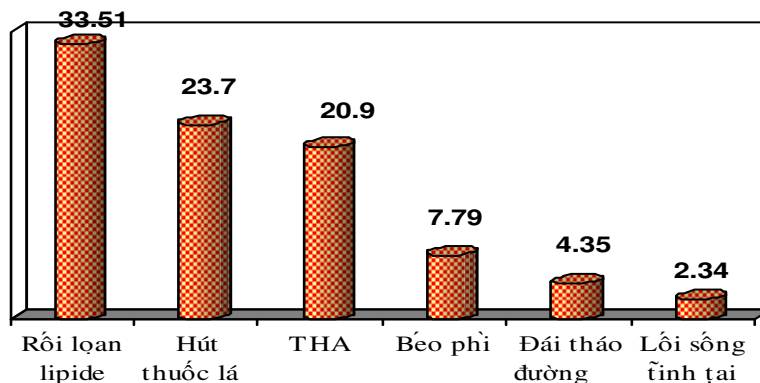
3.2. Tỷ lệ nguy cơ bệnh lý mạch vành 10 năm tới

Bảng 3.1. Phân bố mức độ nguy cơ mắc bệnh mạch vành 10 năm tới

Mức độ nguy cơ	Bệnh động mạch vành 10 năm tới	
	n	%
Thấp	897	60.98
Trung bình	379	25.76
Cao	195	13.26
Chung	1471	100.00
p	<0.0001	

Có 60.98% đối tượng có nguy cơ thấp bệnh , 25.76% đối tượng nguy cơ trung bình, và 13.26 % đối tượng có nguy cơ cao.

3.3. Phân bố các yếu tố nguy cơ bệnh lý mạch vành



Hình 3.1. Các yếu tố nguy cơ của mẫu nghiên cứu

Rối loạn lipid máu 35.51%, hút thuốc lá 23.70%, THA 20.91%, béo phì 7.79%, ĐTĐ 4.35%, lối sống tĩnh tại 2.34% . Sự khác biệt tỷ lệ giữa các yếu tố nguy cơ là có ý nghĩa thống kê ($p < 0.0001$).

3.4. Mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ với bệnh lý mạch vành trong 10 năm tới**3.4.1. Chỉ số mỡ nội tạng cơ thể****Bảng 3.2: Nguy cơ mắc bệnh mạch vành, sau 10 năm tới theo chỉ số mỡ nội tạng**

Mức độ nguy cơ		Thấp		Trung bình		Cao		Tổng cộng		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Chỉ số mỡ	B. thường	868	64.53	331	24.61	146	10.86	1345	91.43	<0.0001
	Cao nhẹ	29	24.78	46	39.32	42	35.90	117	7.95	
	Cao	0	0	2	22.22	7	77.78	9	0.62	<0.0001
p		<0.0001		<0.0001				<0.0001		

Khi chỉ số mỡ bình thường: Mức độ nguy cơ BMV thấp chiếm tỷ lệ cao (64.53% và 89.29%). Khi chỉ số mỡ cao mức độ nguy cơ cao chiếm tỷ lệ cao (77.78%), nguy cơ trung bình 22.22 %, không có trường hợp nguy cơ thấp.

3.4.2. Tỷ lệ mỡ cơ thể**Bảng 3.3: Nguy cơ mắc BMV sau 10 năm tới theo tỷ lệ mỡ cơ thể**

Chỉ số mỡ cơ thể		Nguy cơ mạch vành sau 10 năm tới							
		Thấp		Trung bình		Cao		Tổng cộng	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Mỡ cơ thể (Nam)	1	27	90.00	1	3.33	2	6.67	30	2.04
	2	142	66.05	54	25.12	19	8.83	215	14.62
	3	58	40.28	52	36.11	34	23.61	144	9.79
	4	29	19.73	58	39.45	60	40.82	147	9.99
	TC	256	60.98	165	25.76	115	13.26	536	100.00
Mỡ cơ thể (Nữ)	1	31	68.89	8	17.78	6	13.33	45	3.06
	2	357	87.50	40	9.80	11	2.70	408	27.74
	3	191	64.53	85	28.72	20	6.75	296	20.12
	4	62	33.33	81	43.55	43	23.12	186	12.64
	TC	641	60.98	214	25.76	80	13.26	935	100.00

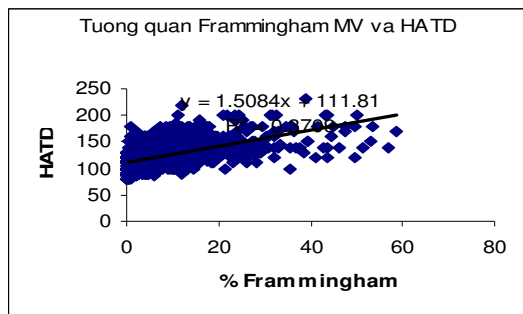
Ở cả 2 giới, khi tỷ lệ mỡ cơ thể không cao, mức nguy cơ thấp BMV chiếm đa số (90% với nam, 69% với nữ), Nhưng khi tỷ lệ mỡ cao, mức nguy cơ trung bình và cao đều tăng lên rõ rệt ở cả 2 giới (39.45% và 40.82% với nam, 43.55 và 23.12% với nữ). Sự khác biệt giữa các tỷ lệ có ý nghĩa thống kê ($p < 0.05$ và < 0.001).

3.4.3. Tình trạng hút thuốc lá (gói/năm) và HA

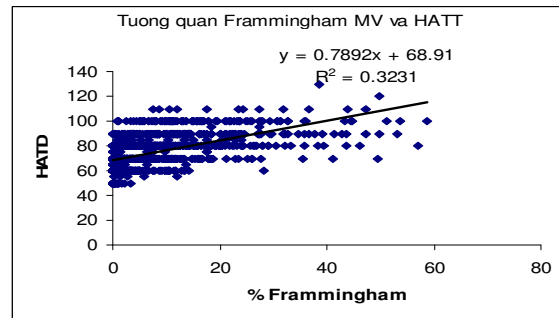
Bảng 3.4: Tương quan giữa nguy cơ mắc BMV sau 10 năm tới với tuổi, hút thuốc lá (gói/năm) và HA

Tương quan r			Tuổi	Thuốc lá (gói/năm)	HATT	HATTr
Nguy cơ bệnh ĐMV	Nam	r	0.777	0.236	0.535	0.510
		p	0.000	0.048	0.000	0.000
	Nữ	r	0.686	0.078	0.659	0.612
		p	0.000	0.185	0.000	0.000
	TC	r	0.704	0.397	0.609	0.575
		p	0.001	0.032	0.001	0.001

- Nguy cơ mắc BMV sau 10 năm tới có mối tương quan thuận chặt chẽ với tuổi, tuổi càng cao nguy cơ mắc bệnh càng tăng ($r = 0.704$, $p < 0.001$), tương quan thuận và có ý nghĩa với tình trạng hút thuốc lá ($r = 0.39$, $p < 0.05$), có mối tương quan thuận và có ý nghĩa với HATT và HATTr ($r = 0.609$ và 0.575 , $p < 0.05$)



Hình 3.2. Tương quan giữa nguy cơ BMV sau 10 năm với huyết áp tâm thu



Hình 3.3. Tương quan giữa nguy cơ BMV sau 10 năm với huyết áp tâm trương

3.4.4. Béo phì

Bảng 3.5: Tương quan giữa nguy cơ BMV sau 10 năm với chỉ số béo phì

Tương quan			BMI	VB/VM	Mỡ tạng	% mỡ
Nguy cơ bệnh ĐMV	Nam	r	0.122	0.295	0.321	0.474
		p	0.005	0.000	0.000	0.000
	Nữ	r	0.079	0.325	0.325	0.428
		p	0.016	0.000	0.000	0.000
	TC	r	0.099	0.314	0.361	0.222
		p	0.001	0.001	0.001	0.001

Nguy cơ mắc BMV sau 10 năm tới có mối tương quan thuận chặt chẽ với tỷ VB/VM ($r = 0.314$, $p < 0.01$), với chỉ số mỡ nội tạng và tỷ lệ mỡ cơ thể ($r = 0.361$ và $r = 0.222$; $p < 0.001$).

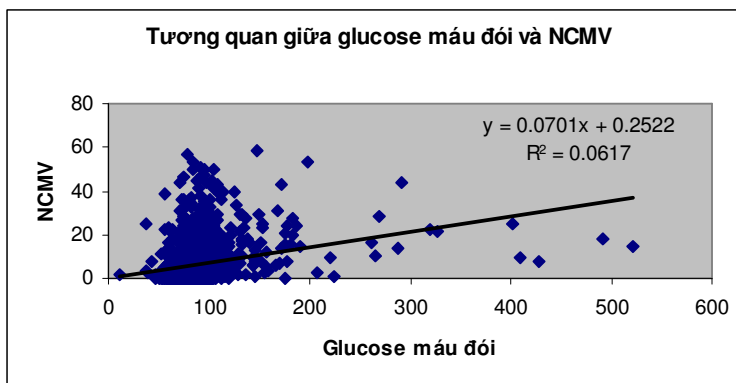
3.4.5. Rối loạn lipid máu

Bảng 3.6: Tương quan giữa nguy cơ BMV sau 10 năm tới với một số thông số về lipid máu

Tương quan			CT	HDL	LDL	TG
Nguy cơ bệnh ĐMV	Nam	r	0.294	-0.166	0.345	0.096
		p	0.000	0.000	0.000	0.026
	Nữ	r	0.406	-0.062	0.400	0.323
		p	0.000	0.060	0.000	0.000
	TC	r	0.321	-0.104	0.325	0.238
		p	0.001	0.001	0.001	0.001

Có mối tương quan thuận mức độ giữa nguy cơ BMV với CT, LDL và TG ($r = 0.321$; $r = 0.325$ và $r = 0.238$, lần lượt, $p < 0.001$) và có mối tương quan nghịch mức độ nhẹ giữa nguy cơ BMV với HDL ($r = -0.104$, $p < 0.001$)

3.4.6. Tương quan giữa bệnh mạch vành với đường máu lúc đói



$$r = 0.248 \quad p < 0.0001$$

Hình 3.3: Tương quan giữa nguy cơ bệnh mạch vành 10 năm tới với đường máu lúc đói

Có mối tương quan thuận giữa đường máu lúc đói với nguy cơ BMV ($r = 0.248$ $p < 0.0001$) và TBMN với ($r = 0.288$ $p < 0.0001$)

IV. BÀN LUẬN

4.1. Nguy cơ mắc bệnh mạch vành trong 10 năm tới theo thang điểm Framingham

Mức độ nguy cơ được phân theo 3 cấp độ: nguy cơ thấp khi có < 5 điểm; mức nguy cơ trung bình khi có ≥ 5 điểm đến < 15 điểm, mức nguy cơ cao khi có ≥ 15 điểm. Như vậy, nguy cơ thấp chiếm 60.98%; nguy cơ trung bình chiếm 25.76%, nguy cơ cao 13.26%. Từ đây có thể tính được với dân số tại tỉnh ta tính đến năm 2007 là 1.134.480 người thì 691.805 người có nguy cơ thấp; 292.242 người có nguy cơ trung bình; 150.432 người có nguy cơ cao. Nếu chỉ tính những người có nguy cơ trung bình

và nguy cơ cao cần phải quản lý và điều trị thì có đến 442.674 người chiếm 39.02 % thuộc diện này. Đây quả là con số báo động, một vấn đề lớn cần phải có sự quan tâm đầu tư tài chính, tập trung trí tuệ của ngành y tế và nhiều ngành chức năng liên quan mới có thể giải quyết được.

4.2. Môi trường quan mức độ nguy cơ bệnh lý mạch vành với một số yếu tố nguy cơ

4.2.1. Tương quan giữa tuổi, giới và mức độ nguy cơ mạch vành

Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy có mối tương quan chặt chẽ giữa mức độ nguy cơ chung của bệnh mạch vành với tuổi ở cả hai giới, tuổi càng cao, nguy cơ mắc bệnh càng tăng ($r = 0.620$, $p < 0.0001$; $r = 0.613$, $p < 0.0001$ lần lượt). Nghiên cứu của Framingham cũng cho thấy kết quả tương tự.

4.2.2. Tương quan giữa hút thuốc lá và mức độ nguy cơ mạch vành

Mối tương quan giữa hút thuốc lá (số gói thuốc lá/năm) và mức độ nguy cơ mạch vành, mạch não đã được nhiều tác giả khẳng định. Nguy cơ cao hơn nhiều nếu đối tượng bắt đầu hút trước tuổi 16.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy có mối tương quan thuận giữa số gói thuốc lá /năm và mức độ nguy cơ mạch vành ($r = 0.39$, $p < 0.001$, $r = 0.11$; $p < 0,05$)

Nguy cơ mắc bệnh tim mạch của một người bỏ thuốc lá sau 1 năm sẽ trở về giống như người không hút thuốc lá. Đây là một yếu tố quan trọng để thuyết phục những người đang hút thuốc lá bỏ hút thuốc. Khi bỏ hút thuốc sẽ giảm nguy tái phát các biến cố chính khoảng 50%.

4.2.3. Tương quan giữa mức độ nguy cơ mạch vành và các chỉ số chỉ số béo phì

- Mức độ nguy cơ mạch vành có mối tương quan thuận yếu với BMI ($r = 0.122$ với $p < 0.005$); Tương quan thuận mức độ vừa có ý nghĩa với tỷ lệ VB/VM ($r = 0.314$, $p < 0.001$).

- Mức độ nguy cơ mạch vành có mối tương quan thuận có ý nghĩa với chỉ số mỡ nội tạng ($r = 0.195$, $p < 0.001$) và tỷ lệ mỡ cơ thể ($r = 0.222$ và $p < 0.001$).

Để giảm nguy cơ tim mạch, cần phải giảm cân nặng. Viện NHLBI (the National Heart, Lung and Blood Institute) khuyến cáo sự gia tăng hoạt động thể lực là một phần quan trọng của chương trình kiểm soát cân nặng: giảm lượng calo ăn vào, hoạt động thể lực, tập thể dục

4.2.4. Mối tương quan giữa Cholesterol và mức độ nguy cơ mạch vành

Qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy có mối tương quan thuận giữa CT và mức độ nguy cơ mạch vành sau 10 năm ($r = 0.294$, $p < 0.0001$) (bảng 3.38). Điều này chứng tỏ CT là yếu tố nguy cơ rất có giá trị cho dự đoán bệnh lý tim mạch. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Framingham.

4.2.5. Tương quan giữa HDL và mức độ nguy cơ mạch vành

Từ nghiên cứu Framingham, người ta nhận thấy có mối tương quan nghịch giữa mức HDL-C và tần suất BMV ($p < 0,001$) ở cả nam lẫn nữ giới. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự, HDL -C tương quan nghịch chặt chẽ với mức độ nguy cơ mạch vành ($r = -0.538$, với $p < 0,0001$) (hình 3.22). Như vậy, khi can thiệp bằng các giải pháp: chế độ ăn uống, luyện tập hoặc dùng thuốc làm tăng HDL- C thì sẽ giảm được nguy cơ mắc bệnh tim mạch [7].

4.2.6. Tương quan giữa tăng huyết áp và mức độ nguy cơ mạch vành

Có mối tương quan thuận giữa HATT, HATTr và mức độ nguy cơ bệnh MVMN ($r = 0.571$ với $p < 0,001$ và $r = 0.481$ với $p < 0,001$) (Hình 3.35). Ở người dưới 50 tuổi, cả HA tâm thu và tâm trương đều liên quan với nguy cơ tim mạch; trên tuổi này, HA tâm thu là YTDĐ quan trọng hơn nhiều. Nghiên cứu Framingham cho thấy có sự liên quan chặt chẽ giữa trị số HA và nguy cơ bệnh mạch vành, nguy cơ càng tăng khi HA càng cao, nguy cơ tăng gấp đôi nếu HA tâm trương tăng mỗi 10 mmHg hoặc HA tâm thu tăng mỗi 20 mmHg; và việc điều trị làm giảm HA sẽ làm giảm nguy cơ BMV, đặc biệt, điều trị THA tâm thu đơn độc làm giảm rõ rệt nguy cơ bệnh mạch vành và mạch não [9], [16].

V. KẾT LUẬN

Nguy cơ bệnh mạch vành sau 10 năm tới liên quan với các yếu tố nguy cơ sau:

- Tuổi, tuổi càng cao, nguy cơ mắc bệnh càng tăng ($r = 0.704$, $p < 0.001$).
- Thuốc lá, số gói thuốc/năm cao nguy cơ mắc BMV càng cao ($r = 0.397$, $p < 0.05$),
- Huyết áp: Trị số huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương càng cao nguy cơ mạch vành càng cao ($r = 0.609$ và $r = 0.575$, $p < 0.001$).
- Chỉ số CT, LDL và TG cao và chỉ số HDL-C thấp nguy cơ càng cao ($r = 0.321$; $r = 0.325$ và $r = 0.238$, lần lượt, $p < 0.001$) ($r = 104$, $p < 0.001$).
- Chỉ số mỡ nội tạng và tỷ lệ mỡ cơ thể ($r = 0.361$ và $r = 0.222$; $p < 0.001$), tỷ số VB/VM ($r = 0.314$; $p < 0.001$) càng cao nguy cơ BMV càng cao.
- Mức tăng đường máu lúc đói ($r = 0.288$ $p < 0.0001$).

VI. ĐỀ XUẤT GIẢI PHÁP DỰ PHÒNG

- Liệu pháp thay đổi cách sống: Không hút thuốc, tăng cường vận động thể lực, chế độ ăn uống giảm thức ăn động vật thích hợp, giảm bia rượu.
- Phát hiện sớm và điều trị sớm khi mắc bệnh tăng huyết áp, đái đường, RLLM
- Tập trung truyền thông giáo dục sức khỏe cho nhân dân các vùng xa, thiếu thông tin về dự phòng bệnh lý mạch vành và mạch não trên nhiều kênh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đỗ Hồng Giáo (2001), "Giá trị của tỷ lệ cholesterol tỷ trong thấp với cholesterol tỷ trong cao (LDL/HDL) trong đánh giá điều trị rối loạn lipid máu" Thời sự tim mạch học, 39, pp. 16-22
2. Phạm Gia Khải (2000), Đặc điểm dịch tễ học bệnh tăng huyết áp tại Hà Nội, Tạp chí Tim mạch học số 21/2000.
3. Nguyễn Cửu Lợi (2002), Nghiên cứu sự kháng insulin, một yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh động mạch vành, Luận án tiến sĩ Y học. Đại học Y khoa Huế
4. Trần Lâm (2006) Nghiên cứu tác dụng của Atorvastatin trên nồng độ protein phản ứng C độ nhạy cao ở bệnh nhân suy động mạch vành mạn, luận án CKII. Đại học Y khoa Huế.

5. Thạch Nguyễn, Huỳnh Văn Minh và cộng sự (2007), Dự phòng tiên pháp toàn diện bệnh tim mạch, Một số vấn đề cập nhật trong chẩn đoán và điều trị bệnh tim mạch, nhà xuất bản y học.

6. Nguyễn Thị Kim Thành (2007), Nghiên cứu chỉ số dự báo nguy cơ tim mạch theo thang điểm Framingham ở các đối tượng bảo hiểm y tế tại bệnh viện trường đại học y khoa Huế, Tạp chí tim mạch học, số 47, 2007.

7. Antonio MG et al (2000), “Blood lipids and coronary heart disease”, The ILIB lipid handbook for clinical practice, 2nd edition, pp. 7-18.

8. Briel M et al (2005), “Statin therapy for prevention and treatment of acute and chronic cardiovascular disease: update on recent trials and metaanalyses”, Curr Opin Lipidol, 16 (6), pp. 601-05.

9. Dagenais GR et al (2005), “Impact of cigarette smoking in high-risk patients participating in a clinical trial”, Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 12(1), pp. 75-81.

10. David Waters et al (1996), “Effects of cigarette smoking on the angiographic evolution of coronary atherosclerosis - A canadian coronary atherosclerosis intervention (CCAIT) substudy”, Circulation, (94), pp. 614-21.

11. Henry Purcell, Caroline Daly (2006), “Reducing the cardiovascular risk in diabetes”, Medical Progress, pp. 57-61.

12. Judith Mackay, George A. Mensah (2004), “Risk factors”, “Deaths from coronary heart disease”, The atlas of heart disease and stroke, WHO, pp. 22-42, 48-49.

13. Michael R. Ehrenstein et al (2005), “Statins for atherosclerosis - As good as it gets?”, NEJM, 352, pp. 73-75.

14. Michelle A. Albert et al (2001), “Effect of statin therapy on CRP levels-The PRavastatin INflammation/CRP Evaluation (PRINCE) study”, JAMA, (286), pp.64-70.

15. Peter Libby et al (2002), “Inflammation and atherosclerosis”, Circulation, 105, pp. 1135-45.

16. Sidney C. Smith, Richard V. Milani et al (2004), “Atherosclerotic vascular disease conference”, Circulation, 109, pp. 2613-16.

NGỪNG THỞ KHI NGỦ

Lê Văn Bằng

Trưởng Đại học Y Dược Huế

1. Ngưng thở

Ngưng thở được biểu hiện bởi một sự ngưng luồng khí trong thời gian trên hay bằng 10 giây, hô hấp trở lại thường phối hợp với sự thức dậy rất ngắn hay giảm giấc ngủ. Bên cạnh sự ngưng thở, người ta định nghĩa một hình thức không hoàn toàn, giảm thở đó là một sự giảm luồng khí ít nhất là 50%, phối hợp với một sự mất bão hòa oxy hemoglobine bằng hay trên 4%. Về phương diện đa ký giấc ngủ, hội chứng ngưng thở khi ngủ được định nghĩa bằng một chỉ số ngưng thở. Nhưng qua số lần ngưng thở, mức độ trầm trọng chỉ được lượng giá một cách trung thực bởi sự theo dõi đồng thời độ bão hòa oxy máu động mạch dẫn đến một bệnh cảnh lâm sàng rõ (tăng li bì, rối loạn tâm thần kinh, tăng huyết áp, bệnh mạch vành).

Người ta phân biệt 3 type ngưng thở:

- Ngưng thở tắc nghẽn thường gặp nhất,
- Ngưng thở trung ương ít gặp,
- Ngưng thở hỗn hợp phối hợp hai loại trên.

2. Ngáy

Hiện tượng thường gặp (86% người nam ngáy). Hội bệnh vẫn còn ít tin cậy.

Những yếu tố làm dễ là giới nam, tuổi (tối đa là 60-70 tuổi), tăng cân, uống rượu, sử dụng một số thuốc gây giãn cơ.

Ngáy là một than phiền ban đầu thường gặp trong sự phát hiện hội chứng ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn.

Chỉ số ngáy (số lần ngáy trong một giờ trong giấc ngủ) có thể tính được. Một người ngáy có chỉ số trên 30. Một trường hợp nặng, chỉ số trên 300.

3. Hội chứng đề kháng cao của đường hô hấp trên

Đó là sự phối hợp một tình trạng li bì quá mức, những biến cố hô hấp ban đêm ngoài ngưng thở-giảm thở (ngáy, thức dậy ngắn, giới hạn cung lượng...) và tét điều trị bằng thông khí áp lực dương liên tục.

NGỪNG THỞ KHI NGỦ TẮC NGHẼN

1. Định nghĩa

Ngưng thở khi ngủ có bốn thành phần:

Xẹp đường khí.

Phải gắng sức để thở, nhưng không thành công.

Mức oxy trong máu tụt xuống.

Khi số lượng oxy đưa lên não bị giảm, não đưa ra tín hiệu cho cơ thể phải tỉnh giấc và thở. Điều này được người bên cạnh nghe có một khoảng im lặng theo sau đó là thở hỗn hển.

2. Dịch tễ học

Ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn được ước tính ảnh hưởng đến khoảng 4% nam và 2% nữ. Trong một nghiên cứu ở người trên 18 tuổi, ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn được

ước đoán là 1,5% mỗi năm trên 5 năm nghiên cứu. Tỷ lệ này có thể cao hơn vì dân chúng bị béo phì nhiều hơn và béo phì thì làm xấu đi ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn. Đáng kinh ngạc là chỉ có 10% số người trên hiện nay được điều trị mà thôi.

Một vài nhóm người có thể bị ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn hơn:

- Trước 50 tuổi, nam có thể bị ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn nhiều hơn nữ.
- Sau 50 tuổi, nguy cơ bị bệnh giống nhau giữa nam và nữ.
- Trong số những bệnh nhân béo phì, 70% bị ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn.
- Ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn gia tăng độ trầm trọng và tỉ lệ mắc bệnh theo sự gia tăng béo phì.
- Trong số bệnh nhân tim mạch, 30 – 50% bị ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn, và trong số bệnh nhân bị đột quỵ có 60% bị ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn.
- Một nghiên cứu gần đây ước tính có 14% vận động viên bóng đá và 34% đàn ông gầy bị ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn.
- Người Mỹ gốc Phi có nguy cơ bị ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn gấp 2,5 lần so với người Caucasian. Ở Ấn độ, 7,5% nam bị ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn. Ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn ở nam giới người Trung chiếm tỉ lệ 4% và ở nữ giới người 2%.

3. Nguyên nhân

Không khí trong một lần thở bình thường đi qua mũi, ở đằng sau vòm hầu, lưỡi gà và đáy lưỡi, qua cơ họng và ở giữa các dây thanh âm đi vào trong phổi

Luồng không khí có thể giảm nếu một người bị vẹo vách ngăn mũi. Một vách ngăn mũi có thể bị vẹo qua một bên hay hai bên làm hẹp lại đường khí. Những màng lọc trong mũi gọi là cuống mũi có thể bị tắc nghẽn khi chúng bị sưng lên.

Nếu vòm hầu và lưỡi gà (vật treo trên lưng của họng) dài và lạch bạch, có thể rơi ra phía sau và bít lại đường thở. Lưng của lưỡi cũng có thể rơi ra phía sau và bít đường thở đặc biệt khi nằm ngửa. Cuối cùng các thành bên của họng có thể rơi cùng với nhau làm hẹp và bít đường thở.

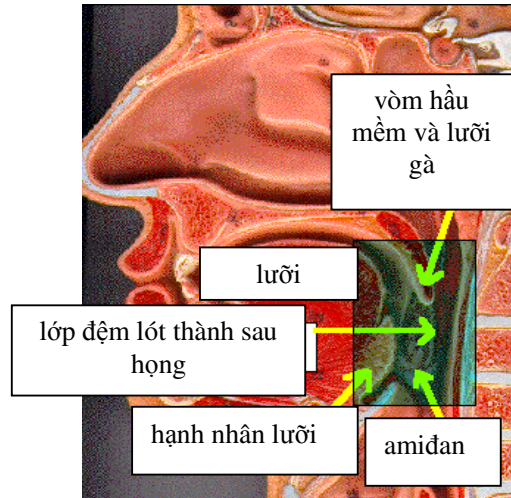
Để chống lại tắc nghẽn này, xảy ra thêm nữa:

- Những cơ thở làm việc để làm giãn lồng ngực ra và làm hạ thấp cơ hoành từ đó bệnh nhân hít được không khí.
- Áp lực âm hút không khí vào trong phổi
- Đường mũi, vòm hầu, lưỡi và mô thanh quản có thể góp phần làm hẹp đường khí.
- Nếu suốt thời gian cố gắng thở, đường khí bị xẹp lại, những mô của đường khí hút với nhau bởi áp lực âm.
- Lồng ngực cố gắng đẩy khí vào trong càng khó khăn, thì áp lực âm càng lớn và những mô của đường thở càng bị đóng kín với nhau.
- Cuối cùng, khi oxy trong máu giảm, bệnh nhân thức dậy hay mức độ ngủ trở nên nông hơn.

Người bị ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn có đường khí hẹp hơn người bình thường, thường thường ở đáy lưỡi và vòm hầu. Khi nằm ngửa, vòm hầu ở trên đường khí. Khi cơ thanh quản giãn thì vòm hầu có thể rơi ra sau. Điều này có thể làm tắc nghẽn đường khí.

Cơ cằm lưỡi ở đúng vị trí, ở đó đáy lưỡi dính vào xương hàm ở phía trước. Phần lớn người ta có đủ khoảng trống sau lưỡi để thở mà không cần đẩy lưỡi ra phía trước. Tuy nhiên, khi bệnh nhân bị ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn thức dậy, cơ này cần hoạt

động để đẩy đáy lưỡi ra phía trước để mở đường thở. Suốt trong giấc ngủ phần lớn các cơ bao gồm cơ cằm lưỡi giãn ra. Trong một giai đoạn đặc biệt của giấc ngủ, giai đoạn cử động mắt nhanh, các cơ hoàn toàn giãn ra. Sự giãn cơ cằm lưỡi trong lúc ngủ cho phép đáy lưỡi rơi ra phía sau và đường khí đóng lại.



Hầu họng là vùng chính của tắc nghẽn đường khí trên, vòm hầu mềm có thể bị lồi ra và bị kéo dài ra. Lưỡi gà có thể bị sưng lên. Đáy lưỡi có thể nhô ra sau và cản trở đường khí. Lớp đệm lót của thành sau họng có thể đi vào trong những phần gập lại của mô thừa. Những cột trụ của họng có thể nhô ra và đóng lại đường giữa. Những hạch nhân có thể lớn ra gây tắc nghẽn đường khí.

Bệnh nhân bị ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn thường không thức dậy trong đêm với mỗi một giai đoạn ngưng thở. Thường thường, trong khi ngưng thở, não chỉ đánh thức từ một giấc ngủ sâu (giai đoạn 3,4, và cử động mắt nhanh) đến mức độ ngủ nông. Rồi thì cơ cằm lưỡi co cứng và đẩy lưỡi ra sau và bệnh nhân thở được. Bệnh nhân có thể duy trì giấc ngủ, nhưng giấc ngủ sâu bị gián đoạn.

4. Cơ chế

Ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn do sự đóng lại (“xẹp”) các đường hô hấp trong lúc hít vào, gây nên một áp lực âm trong họng (áp lực “bù”). Sự xẹp này có thể xảy ra ở một hay nhiều vị trí của hầu họng hay hạ họng.

Có nhiều yếu tố có thể góp phần vào cơ chế sinh bệnh với nhiều mức độ khác nhau tùy thuộc vào bệnh nhân:

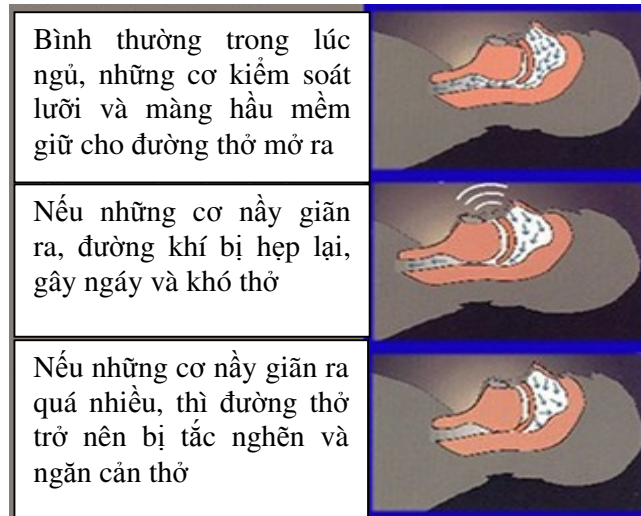
- Những yếu tố cơ thể học: phì đại hạch nhân, xương hàm đưa ra sau, tắc nghẽn mũi, béo phì v.v..... Những yếu tố này làm giảm khẩu kính những đường khí và làm gia tăng đề kháng; sự gia tăng đề kháng này tăng lên trong một số tư thế, như gập cổ và nằm nghiêng lưng, và khi gia tăng thông khí phản xạ thì xảy ra ngưng thở.

- Gia tăng độ giãn của những đường khí trên (“sự mềm”)

- Những yếu tố thần kinh-cơ (được làm nặng bởi uống rượu và sử dụng thuốc gây ngủ); giảm quá nhiều trương lực cơ giãn họng (cơ dùng để giữ tư thế lưỡi, xương lưỡi, màng hầu) trong khi ngủ (ngủ sâu hay ngủ chập chờn), trong trạng thái cơ bản hay đáp ứng với những kích thích cơ học (bất thường phản xạ gây nên bởi áp lực âm kỳ hít vào kích thích những thụ thể ở họng, hay bởi thể tích phổi) hay hóa học (giảm nhạy cảm của những trung tâm hô hấp với thiếu oxy hay tăng carbonic).

- Không đồng bộ giữa hoạt động các cơ giãn và hoạt động cơ hoành.
- Chậm thức dậy trong trường hợp hẹp đường khí trên.

Ngưng thở này gây nên một sự bất thường nồng độ khí oxy máu (giảm oxy máu) và một sự bất thường khí carbonic máu (tăng carbonic máu). Sự tăng khí carbonic máu này kích thích thông khí, gây thức dậy ngắn.



5. Triệu chứng

Ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn có nhiều hậu quả đã được nghiên cứu kỹ. Trước tiên, là làm gián đoạn giấc ngủ. Bệnh nhân với gián đoạn giấc ngủ không thể tập trung, suy nghĩ, hay nhớ lại những gì xảy ra trong ngày. Điều này đã gây nên những tai nạn tại chỗ làm việc và khi lái xe. Thật vậy, người bị ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn có nguy cơ bị tai nạn xe gấp ba lần người bình thường.

5.1. Tăng huyết áp

Ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn gây tăng huyết áp và bệnh tim. Ngưng thở thường xảy ra ban đêm (mỗi 1-4 phút) có thể gây nên gia tăng stress trên tim. Khi độ bão hòa oxy trong máu giảm và ngưng thở tiếp diễn, hệ thống thần kinh giao cảm hoạt động. Hệ thống này truyền tín hiệu thần kinh và tín hiệu adrenaline đến mạch máu gây co thắt mạch máu và đến tim gây tim làm việc nhiều hơn. Khi mạch máu co thắt, máu đến não và cơ nhiều hơn. Tuy nhiên, sự gia tăng huyết áp yêu cầu tim hoạt động nhiều hơn để bơm máu qua các mạch máu nhỏ. Điều đó, kết hợp với tín hiệu đối với tim làm tim làm việc nhiều hơn và nồng độ oxy máu thấp hơn sẽ gây nên sự gia tăng stress trên tim trong suốt đêm. Trong lúc ngủ là thời gian tim thường ít làm việc và có thể là thời gian nghỉ ngơi.

Trong số những bệnh nhân bị ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn không có tăng huyết áp, 45% sẽ phát triển tăng huyết áp trong vòng 4 năm. Khi ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn được điều trị, tăng huyết áp hạ xuống.

5.2. Biến chứng tim

Nguy cơ suy tim sung huyết gia tăng 2-3 lần và nguy cơ đột quỵ gia tăng 1-5 lần ở bệnh nhân bị ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn

Ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn có thể có biến chứng rung nhĩ. Sau khi điều trị, 50% bệnh nhân rung nhĩ tái phát, nhưng ở bệnh nhân bị ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn thì 80% rung nhĩ tái phát. Cuối cùng, ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn có thể làm gia tăng nguy cơ đột tử.

6. Chẩn đoán và đánh giá ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn

6.1. Bệnh sử và khám lâm sàng

Ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn có thể được chẩn đoán và đánh giá bởi những phương pháp khách quan (nhận thức hay ảnh hưởng đến) và chủ quan (căn cứ trên sự thật, căn cứ trên những dữ liệu kinh nghiệm).

6.1.1. Thang điểm ngủ Epworth

	Không bao giờ ngủ (0)	Nguy cơ ngủ ít (1)	Nguy cơ ngủ vừa (2)	Nguy cơ ngủ nhiều (3)
Ngồi và đọc				
Xem truyền hình				
Ngồi không hoạt động ở một nơi công cộng (rap chiếu bóng, hay hội họp)				
Là hành khách của một chiếc xe trong một giờ				
Nằm nghỉ vào buổi chiều (khi có thể)				
Ngồi và nói chuyện phiếm với một người nào đó				
Ngồi yên lặng sau buổi trưa (không uống rượu)				
Trong một chiếc xe khi ngừng lại trong vài phút				

Sau khi sắp xếp mỗi loại, điểm số được tính. Phạm vi là 0-24

Kết quả:

0-9 : ngủ trung bình trong ngày. Tuy nhiên nếu bạn nhận thấy có một sự thay đổi giấc ngủ thường qui thì bạn có thể đến khám bác sĩ

10-15: ngủ nhiều trong ngày, phải đến khám bác sĩ để xác định nguyên nhân và có thể điều trị.

16-24: ngủ trầm trọng trong ngày. Bắt buộc phải đến khám bác sĩ và phải điều trị.

6.1.2. Bệnh sử

Bệnh sử bao gồm các câu hỏi:

- hoàn thành công việc
- ngủ trong ngày
- bệnh sử lái xe và tai nạn
- ngủ chợp một lát
- ngủ trong lúc hội họp

- giảm trí nhớ

6.1.3. Khám lâm sàng

Khám lâm sàng được thực hiện để khảo sát những vùng của đường khí có thể bị xẹp. Trong mũi, bao gồm vách ngăn, polyp mũi, phì đại VA, và thanh quản mũi (lưng của mũi). Trong miệng, khám vòm hầu, amidan và thành thanh quản. Cuối cùng, soi thanh quản bằng ống soi mềm thường được thực hiện để khảo sát đường khí trong lúc thở chủ động và thủ thuật kích thích ngáy.

6.2. Đa ký giấc ngủ

Tét khách quan đầu tiên đối với ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn là đa ký giấc ngủ, đó là tet để đo lường những thông số khác nhau về thực thể và sinh lý ở một người ngủ.

Đa ký giấc ngủ bao gồm:

- Một điện não đồ
- Một điện mắt đồ
- Một điện cơ đồ
- Đo luồng khí ở miệng và mũi
- Đo cử động lồng ngực và bụng
- Ghi băng âm thanh âm i của ngáy
- Mức oxy máu bằng oxy kế
- Theo dõi bằng video bệnh nhân trong suốt thời gian khảo sát.

Điện não đồ theo dõi những sóng của não và có thể dùng để xác định mức độ ngủ hay tỉnh táo. Nó giúp xác định nếu có một biến cố (cử động hô hấp hay chân tay) làm rối loạn mức độ giấc ngủ.

Điện mắt đồ khảo sát những cử động của mắt. Trong suốt giấc ngủ có cử động mắt nhanh (ngủ nằm mơ), mắt cử động một cách đặc biệt từ bên này sang bên kia. Khảo sát này có thể giúp xác định thời gian ngủ có cử động mắt nhanh.

Điện cơ đồ khảo sát những cử động của cơ. Thường thường, kèm theo một máy theo dõi đặt ở cằm để khảo sát độ giãn của cơ (trương lực). Trong giai đoạn 1-4 của giấc ngủ có một trương lực cơ cơ bản, tuy nhiên, trong giấc ngủ có cử động mắt nhanh tất cả cơ đều giãn. Điện cơ đồ cũng giúp xác định thời gian giấc ngủ có cử động mắt nhanh. Một điện cơ đồ của chân có thể được sử dụng để phát hiện ” hội chứng chân yên nghỉ” hay những cử động chân từng lúc trong khi ngủ.

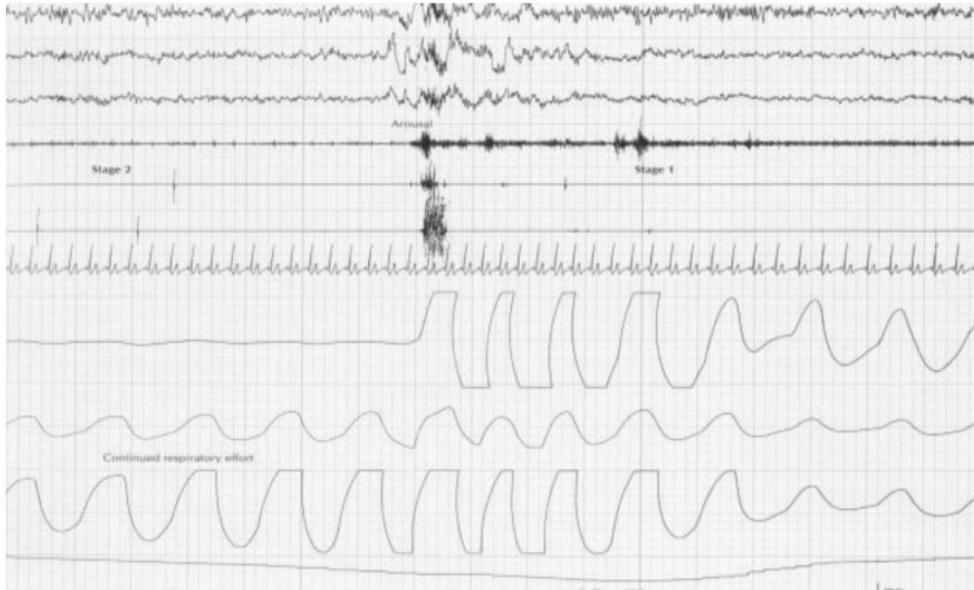
Luồng khí ở miệng và ở mũi có thể được khảo sát bởi nhiều phương pháp khác nhau giúp xác định kích cỡ và tần suất thở trong khi ngủ. Những cử động của lồng ngực và bụng xảy ra với mỗi một sự cố gắng thở và có thể dùng để phân biệt giữa ngưng thở khi ngủ trung ương và ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn (trong khi ngưng thở khi ngủ trung ương, tín hiệu gây thở không truyền đi, làm cho những cơ không cố gắng để thở được. Trong khi ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn, những cơ cố gắng để thở, nhưng khí không di chuyển được).

Khảo sát mức độ ồn ào của ngáy có thể được sử dụng để định lượng ngáy. Sự khảo sát này có thể cũng được sử dụng để đánh giá sự thay đổi sau điều trị ngáy.

Oxy kế được sử dụng để khảo sát sự giảm oxy trong máu trong thời gian bị ngưng thở và giảm thở. Theo dõi bằng video cần nhất để phát hiện những rối loạn cử động, tình trạng cận giấc ngủ hay động kinh trong giấc ngủ. Thường thường bệnh nhân không nhớ được những hoạt động xảy ra khi ngủ như đi lại, nói chuyện hay những tình

trạng cận giấc ngủ; vì vậy video giúp chúng ta xem lại những biến cố xảy ra trong giấc ngủ của bệnh nhân.

Dữ liệu khi thực hiện đa ký giấc ngủ sẽ được phân tích bởi chuyên gia về giấc ngủ. Số lượng lần ngưng thở, giảm thở, cử động của chân, giảm độ bão hòa oxy và mức độ ngưng thở được ghi lại thành một báo cáo đúng qui cách, và chẩn đoán được thiết lập.



Đa ký giấc ngủ trong ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn. Các đường được ghi lại (từ trên xuống): 3 đường điện não đồ, 1 đường điện cơ đồ dưới cằm, 2 đường điện mắt đồ, 1 đường điện tâm đồ, 1 đường lưu lượng mũi, 1 đường vành đai ngực, 1 đường vành đai bụng, 1 đường oxy máu đo ở đầu ngón tay (pulse oxymetry)

6.3. Tét phát hiện tiềm tàng nhiều của giấc ngủ

Giấc ngủ có thể được khảo sát bằng tét phát hiện tiềm tàng nhiều giấc ngủ. Một cách cơ bản, tét phát hiện tiềm tàng nhiều của giấc ngủ khảo sát một người nào đó ngủ nhanh trong ngày. Tét này được thực hiện sau khi có kết quả khảo sát giấc ngủ ban đêm (đa ký giấc ngủ). Tét này bao gồm 4 đến 5 giấc ngủ chợp mắt kéo dài 20 phút và cách nhau 2 giờ. Người đó được hướng dẫn "cố gắng hoàn tất và ngủ". Thời gian trung bình đi ngủ được tính cho tất cả 4 hay 5 tét. Thời gian bình thường đi ngủ là lớn hơn 10 phút. Ngủ quá mức là ít hơn 5 phút để ngủ.

6.4. Tét duy trì tỉnh táo

Tét duy trì tỉnh táo cũng khảo sát ngủ trong ngày. Người thực hiện tét được hướng dẫn "cố gắng thức tỉnh". Tét này được lập lại 4 lần trong 40 phút, cách nhau 2 giờ. Không ngủ trong tất cả 4 tét là cách khảo sát khách quan nhất của không ngủ ngày.

7. Những tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn theo phân loại thể giới về những rối loạn giấc ngủ

Bệnh nhân than phiền mất ngủ hay mơ màng nhiều vào ban ngày. Bệnh nhân đôi khi không biết những dấu chứng lâm sàng này tuy nhiên được quan sát bởi những người khác.

Nhiều đoạn bị tắc nghẽn hô hấp thường xảy ra trong lúc ngủ.

Những dấu chứng phối hợp bao gồm:

- Ngáy vang,
- Nhức đầu buổi sáng,
- Miệng khô lúc thức dậy,
- Tức ngực trong lúc ngủ ở trẻ em.

Theo dõi đa ký giấc ngủ cho thấy:

Có hơn 5 lần ngưng thở tắc nghẽn với thời gian trên 10 giây trong 1 giờ ngủ và một trong nhiều dấu chứng sau:

- “Những lúc thức dậy ngắn” thường xảy ra phối hợp với những lần ngưng thở,
- nhịp tim chậm hay nhanh
- Mất bão hòa oxy máu động mạch phối hợp hay không với những đoạn ngưng thở.
- Tét phát hiện tiềm tàng nhiều của giấc ngủ với một sự tiềm tàng của giấc ngủ trung bình dưới 10 phút.

- Có thể phối hợp với những bệnh nội khoa khác như phì đại amidan.

- Những rối loạn khác của giấc ngủ có thể xuất hiện như những cử động định kỳ của cẳng chân hay cơn ngủ thoáng qua

8. Điều trị

8.1. Điều trị nội khoa

8.1.1. Thay đổi hành vi

Thay đổi hành vi là điều trị đơn giản nhất đối với ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn nhẹ. Thay đổi tư thế khi ngủ có thể làm giảm ngưng thở. Giảm béo phì làm giảm chỉ số ngưng thở-giảm thở xuống 25%.

8.1.2. Thuốc

Thuốc xịt steroid, thuốc làm giảm xung huyết mũi như oxymetazone và neosynephrine nếu bị tắc nghẽn mũi. Hormone giáp nếu do suy giáp....

8.1.3. Thiết bị răng

Thiết bị răng giữ hàm và lưỡi phía trước và giữ vòm hầu lên trên như vậy ngăn cản sự đóng lại của đường thở, được sử dụng cho ngưng thở nhẹ.

8.1.4. Áp lực đường khí dương tính liên tục

Đây là phương pháp điều trị tốt nhất cho tất cả mức độ ngưng thở. Máy tạo áp lực đường khí dương tính liên tục thổi khí nóng và được làm ẩm qua một ống ngắn vào một khẩu trang.



8.1.5. Áp lực đường khí dương tính hai mức

Không giống như phương pháp áp lực đường khí dương liên tục cung cấp một áp lực đều đặn, hằng định cho đường khí trên khi bệnh nhân thở vào và thở ra, phương pháp áp lực đường khí dương tính hai mức thiết lập một áp lực cao hơn khi bệnh nhân hít vào và giảm xuống một áp lực thấp hơn khi thở ra. Mục tiêu của điều trị này là nâng kiểu thở yếu của ngưng thở trung ương. Một vài thiết bị của máy tạo áp lực đường khí

đương tính hai mức có thể điều chỉnh một cách tự động để tự khởi phát hoạt động thở nếu thiết bị phát hiện bệnh nhân không thở sau một vài giây.

8.2. Điều trị ngoại khoa

8.2.1. Phẫu thuật đường khí mũi

Phẫu thuật nhằm vào các nguyên nhân gây tắc nghẽn mũi như vẹo vách ngăn, polype mũi.

8.2.2. Trông vòm hầu

Phẫu thuật làm cứng lại vòm hầu; để ngăn ngừa vòm hầu sụp vào họng. Phẫu thuật này thành công trong 44% trường hợp ngưng thở với chỉ số nhỏ hơn 24 và 50% trường hợp ngưng thở với chỉ số nhỏ hơn 10.

8.2.3. Chính sửa lưỡi gà, vòm hầu, họng

Phẫu thuật để ngăn ngừa sự sụp xuống của vòm hầu, amidan và họng. Phẫu thuật này thành công trong 50-60% trường hợp ngưng thở.

8.2.4. Phẫu thuật cắt lưỡi

Phẫu thuật làm giảm kích thước đáy lưỡi vì vùng bị sụp xuống là vùng giữa đáy lưỡi và thành sau của họng.

8.2.5. Làm nhô ra trước cơ cằm lưỡi

Cơ cằm lưỡi đẩy lưỡi ra trước, khi cơ này giãn ra khi ngủ, thì đường khí bị hẹp lại.

8.2.6. Treo xương móng

Xương móng giúp nâng đỡ thanh quản và lưỡi trong cổ.

8.2.7. Làm nhô ra trước xương hàm dưới

Phẫu thuật này làm di chuyển hàm và răng trên ra phía trước

8.2.8. Khai khí quản

Phẫu thuật này có mục đích làm đường vòng qua đường khí bị hẹp.

8.2.9. Phẫu thuật béo phì: Phẫu thuật này làm giảm cân.

NGUNG THỞ KHI NGỦ TRUNG ƯƠNG

1. Định nghĩa

Ngưng thở khi ngủ trung ương là một rối loạn trong đó hiện tượng thở bị ngưng lại và bắt đầu trong lúc ngủ do thiếu gắng sức hô hấp. Không giống như ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn trong đó gắng sức thở bình thường nhưng không thể thở được do tắc nghẽn đường hô hấp trên, ngưng thở khi ngủ trung ương xảy ra khi não không truyền tín hiệu chính xác đến các cơ kiểm soát thở. Ngưng thở khi ngủ trung ương ít gặp hơn những loại khác, chiếm khoảng ít hơn 10% ngưng thở khi ngủ.

2. Triệu chứng

Những triệu chứng thường gặp nhất của ngưng thở khi ngủ trung ương bao gồm:

- Những đoạn ngưng thở hay kiểu thở bất thường trong lúc ngủ
- Tỉnh giấc đột ngột phối hợp với thở ngắn
- Mất ngủ
- Ngủ ngày nhiều
- Thở ngắn tạm thời ban đêm
- Khó tập trung

Nếu ngưng thở khi ngủ trung ương do thần kinh, có thể có những triệu chứng sau:

- Chóng mặt khi đứng từ một tư thế ngồi hay nằm
- Khó nuốt
- Yếu hay tê cứng toàn thân

Ngáy cũng có thể gặp, nhưng ít hơn trong ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn.

3. Nguyên nhân

Ngưng thở khi ngủ trung ương xảy ra khi não không làm tròn nhiệm vụ truyền tín hiệu đến những cơ thở. Ngưng thở khi ngủ trung ương có thể do một số bệnh lý ảnh hưởng đến khả năng của thân não qua đó kết nối não với tủy sống và kiểm soát nhiều chức năng như nhịp tim, nhịp thở để kiểm soát thở. Nguyên nhân thay đổi theo type của ngưng thở khi ngủ trung ương, bao gồm:

3.1. Ngưng thở khi ngủ trung ương không rõ nguyên nhân

Biểu hiện với những sự ngưng gắng sức thở và lưu lượng thở lập đi lập lại.

3.2. Hô hấp kiểu Cheynes-Stokes

Type này thường phối hợp nhất với suy tim sung huyết hay đột quỵ, và có đặc điểm là sự gắng sức thở và lưu lượng gia tăng rồi giảm dần dần có chu kỳ. Trong lúc gắng sức thở yếu nhất, một sự thiếu toàn bộ lưu lượng khí có thể xảy ra.

3.3. Bệnh lý nội khoa

Ngoài suy tim sung huyết và đột quỵ, những bệnh nội khoa có thể gây nên ngưng thở khi ngủ trung ương. Bất kỳ một tổn thương nào của phần não kiểm soát thở (thân não) hay những dây thần kinh cung cấp những tín hiệu thở như u não, chấn thương, nhiễm trùng (ví dụ như bệnh bại liệt) hay tổn thương thoái hóa não có thể là suy kém quá trình thở. Thêm vào đó, những tổn thương ảnh hưởng đến cơ như xơ cứng cột bên teo cơ, loạn dưỡng cơ hay nhược cơ cũng có thể gây ngưng thở khi ngủ trung ương hay thở yếu lúc ngủ.

3.4. Thở định kỳ cao độ

Thở định kỳ xảy ra ở phần lớn những người sống ở độ cao trên 15.000 feet (1 feet = 0,3048m). Sự thay đổi áp lực phong vũ biểu ở độ cao này có thể gây nên thở nhanh. Kiểu thở này có thể giống như hô hấp kiểu Cheynes-Stokes, nhưng thời gian ngắn hơn.

3.5. Thuốc

Opioids như morphine, oxycodone hay codeine có gây nên nhịp thở không đều.

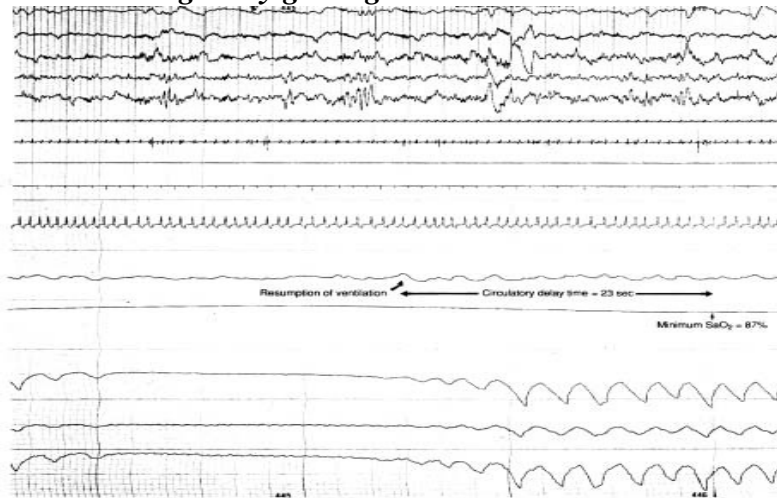
4. Triệu chứng lâm sàng

- Thở ngắn đánh thức từ giấc ngủ
- Ngưng thở cách khoảng trong lúc ngủ
- Khó nằm ngủ
- Buồn ngủ nhiều ban ngày, có thể gây ngủ khi làm việc, xem truyền hình hay lái xe.

Hỏi bác sĩ về vấn đề giấc ngủ bất kỳ đã để lại mệt mỏi, buồn ngủ hay kích thích. Buồn ngủ ban ngày nhiều có thể do những bệnh khác như cơn ngủ thoáng qua.

5. Những xét đánh giá và chẩn đoán

5.1. Theo dõi ban đêm bằng đa ký giấc ngủ



Ngưng thở khi ngủ trung ương với hô hấp kiểu Cheynes-Stokes

Trong xét này, người ta theo dõi tim, phổi, kiểu thở, cử động chân tay và mức oxy máu khi ngủ. Xét này có giúp cho bác sĩ loại trừ những bệnh khác như cử động chân tay định kỳ hay cơn ngủ thoáng qua, có thể gây nên ngủ ban ngày nhiều nhưng yêu cầu điều trị khác.

5.2. Theo dõi oxy máu bằng oxy kế

Theo dõi và ghi lại mức oxy máu khi ngủ. Tuy nhiên oxy kế không thể phát hiện tất cả những trường hợp ngưng thở khi ngủ, do đó bác sĩ có thể yêu cầu thực hiện đa ký giấc ngủ ngay cả kết quả oxy máu bình thường.

5.3. Xét thở xách tay

Bác sĩ có thể cung cấp những xét tại nhà để phát hiện ngưng thở khi ngủ. Những xét này thường là oxy kế đo lưu lượng thở và kiểu thở. Cần phải được đánh giá thêm bằng bác sĩ tim mạch hay bác sĩ thần kinh để tìm nguyên nhân.

6. Biến chứng

6.1. Tim mạch

Sự tụt đột ngột mức oxy máu xảy ra trong ngưng thở làm gia tăng huyết áp và làm việc quá mức hệ thống tim mạch. Những thay đổi này làm gia tăng nguy cơ suy tim và đột quỵ. Nếu có bệnh tim có sẵn, những tình trạng thiếu khí này làm xấu đi tiên lượng và làm gia tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim.

6.2. Mệt ban ngày

Những lần đánh thức lập đi lập lại phổi hợp với ngưng thở làm cho bệnh nhân không thể ngủ bình thường và hồi phục được. Người bị ngưng thở thường bị buồn ngủ

ban ngày nặng, mệt và kích thích. Bệnh nhân có thể khó tập trung và ngủ khi làm việc, xem truyền hình hay lái xe.

7. Điều trị

7.1. Điều trị các vấn đề nội khoa: như suy tim, bệnh thần kinh cơ.

7.2. Giảm sử dụng opioids: có thể giảm liều

7.3. Thở oxy: khi ngủ

7.4. Thuốc: acetazolamide để phòng ngừa ngưng thở khi ngủ trung ương do cao độ.

7.5. Áp lực đường khí dương tính liên tục (xem phần Ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn)

7.6. Áp lực đường khí dương tính hai mức (xem phần Ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn)

7.7. Thông khí cung cấp thích hợp: thiết bị theo dõi kiểu thở bình thường và tích trữ thông tin trong máy tính. Sau khi bệnh nhân đi ngủ, máy sử dụng áp lực để điều hòa kiểu thở của bệnh nhân và phòng ngừa những lúc ngưng thở.

NGỪNG THỞ KHI NGỦ HỖN HỢP VÀ PHỨC TẠP

Một số người bị ngưng thở khi ngủ có sự phối hợp cả hai loại. Khi ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn nặng và kéo dài, đôi khi phát triển những đoạn bị ngưng thở khi ngủ trung ương. Cơ chế chính xác của mất phát động hô hấp trung ương trong lúc ngủ của ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn là không rõ, nhưng thường liên quan mật thiết với thăng bằng toan-kiềm, và mất chức năng phản hồi khí cacbonic do suy tim. Có một nhóm bệnh và triệu chứng liên quan đến khối cơ thể, rối loạn tim mạch, hô hấp và thần kinh.

Bệnh nhân bị ngưng thở khi ngủ phức tạp có ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn nhưng do sử dụng áp lực đường khí dương tính, bệnh nhân lại bị ngưng thở khi ngủ trung ương thường xuyên. Loại ngưng thở khi ngủ trung ương thường được ghi nhận khi bệnh nhân sử dụng áp lực đường khí dương tính, sau khi ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn đã được loại trừ. Thông khí cung cấp thích hợp đã được đưa vào để thử điều trị loại ngưng thở khi ngủ phức tạp này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wikipédia; Apnée du sommeil; Ce document provient de « http://fr.wikipedia.org/wiki/Apn%C3%A9e_du_sommeil; Dernière modification de cette page le 25 novembre 2008.

2. S.H.Onen. Syndrome d'apnée du sommeil de l'adulte; Journal du jeune praticien; 2007.

3. Reginald H.B.Goodday, DDS, MSc, FRCD; David S. Precious, DDS, MSc, FRCD; Archibald D. Morrison, DDS, MSc, FRCD ; Chad G. Robertson, DDS. Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil : Diagnostic et traitement; Le centre de documentation de l'ADC ; 2001.

4. Huw Thomas. Questionnaire Epworth sleepness scale; Snoring and sleep Apnoea, 2008.

5. MayoClinic .com. Bookstore. Central sleep apnea; Jan 3, 2009.

6. Wikipedia. Sleep apnea. Last modified on 22 November 2008.

7. Andrew Verneuil MD. Sleep apnea; Medicine Net.com; last editorial 9/2/2005.

CHỌN LỰA STATIN NÀO LÀ TỐI ƯU TRONG DỰ PHÒNG TIÊN PHÁT VÀ THỬ PHÁT BỆNH TIM MẠCH?

Trần Văn Huy

Bệnh viện Đa khoa tỉnh Khánh Hòa

Lợi ích: Nhiều nghiên cứu đã cho thấy tầm quan trọng của lợi ích điều trị statin là liên quan đến các yếu tố nguy cơ tim mạch của từng cá nhân và mức độ làm hạ cholesterol hơn là nồng độ cholesterol ban đầu [1-7]. Một phân tích tổng hợp về tất cả các thử nghiệm lâm sàng statin chính bao gồm cả dự phòng tiên phát và thử phát với 90.056 đối tượng trong 14 thử nghiệm statin ngẫu nhiên đã thấy rằng giảm mỗi mmol/L cholesterol có lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) tương ứng giảm 12% tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân (tỷ số chênh [RR] 0.88, 95% CI 0.84-0.91; $p < 0.0001$). Điều này phản ánh giảm 19% tử vong mạch vành có ý nghĩa và giảm không có ý nghĩa trong tử vong không do mạch vành (0.93, 0.83-1.03; $p = 0.2$) và tử vong không do mạch máu (0.95, 0.90-1.01; $p = 0.1$). Có một sự giảm tương ứng có ý nghĩa trong nhồi máu cơ tim (NMCT) và tử vong do mạch vành (0.77, 0.74-0.80; $p < 0.0001$), trong nhu cầu tái lưu thông mạch vành (0.76, 0.73-0.80; $p < 0.0001$), trong đột quy tử vong hoặc không tử vong (0.83, 0.78-0.88; $p < 0.0001$), và tổng hợp chung giảm 21% trong bất kỳ một biến cố mạch máu lớn (0.79, 0.77-0.81; $p < 0.0001$). Tỷ lệ giảm các biến cố mạch máu lớn khác biệt có ý nghĩa theo sự giảm LDL cholesterol đạt được. Những lợi ích trên được ghi nhận là có ý nghĩa ngay từ năm đầu điều trị và lớn hơn trong những năm về sau [3]. Kết quả từ nghiên cứu lâm sàng dự phòng tiên phát lớn nhất ($n = 10.305$), so sánh atorvastatin với placebo điều trị trên hơn 3 năm cho thấy số cần điều trị (number needed to treat) (NNT) để tránh một trường hợp tử vong do bệnh mạch vành hoặc NMCT không tử vong ở những đối tượng không bệnh mạch vành là 95 (95% CI 60 - 216).[21] Đối với dự phòng thử phát, kết quả từ 3 thử nghiệm lớn ở những người có bệnh mạch vành ($n = 9014$ [pravastatin], $n = 4444$ [simvastatin] và $n = 4159$ [pravastatin]), theo dõi gần 5-6 năm, gợi ý số NNT cần để tránh một trường hợp tử vong do bệnh mạch vành hoặc NMCT không tử vong ở những đối tượng có bệnh mạch vành là 29 (95% CI 20 - 48), 12 (95% CI 9 - 16) và 34 (95% CI 20- 96), lần lượt [13]. Có một sự khác biệt giữa các statin trong việc làm hạ mức LDL cholesterol, qua phân tích tổng hợp 164 thử nghiệm ghi nhận tỷ lệ phần trăm hạ LDL cholesterol giữa các statin và liều hàng ngày được ghi nhận theo bảng 1 [6].

Tuy nhiên về lợi ích lâm sàng, dựa vào những dữ liệu có sẵn, cho đến nay chưa có một statin nào chứng tỏ ưu việt hơn hẳn các statin khác trong việc giảm các biến cố lâm sàng.[14]

Bảng 1: Phần trăm giảm LDL theo liều statin hàng ngày (Ước tính từ 164 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng) [6]

Tác hại: Không có bằng chứng statin làm tăng tỷ lệ ung thư. Một phân tích tổng hợp 23 thử nghiệm statin với 309.000 người/năm, ghi nhận không có sự liên quan có ý nghĩa giữa điều trị hạ LDL cholesterol và tăng men gan ($R^2 < 0.001$, $p = 0.91$), tiêu cơ ($R^2 = 0.05$, $p = 0.16$), hoặc tỷ lệ ung thư ($R^2 = 0.09$, $p = 0.92$)[7-8]. Có một tỷ lệ men

gan tăng cao hơn có ý nghĩa khi dùng statin liều cao so với nhóm điều trị liều trung bình hoặc thấp [7-8]

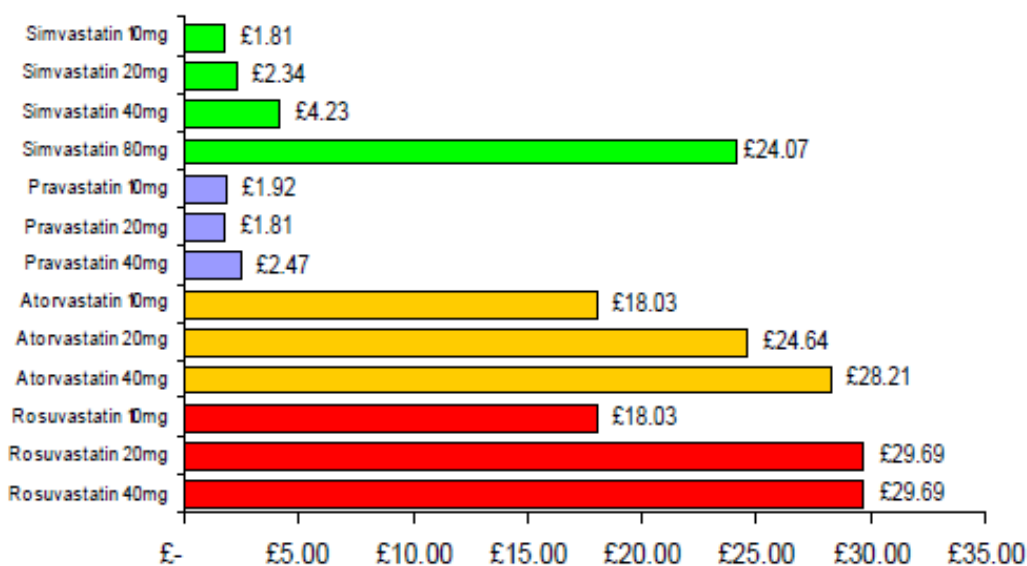
Phần trăm giảm LDL*					
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Lovastatin (Mevacor)		21%	29%	37%	45%
Pravastatin (Pravachol)	15%	20%	24%	29%	33%
Fluvastatin (Lescol)	10%	15%	21%	27%	33%
Simvastatin (Zocor)	23%	27%	32%	37%	42%
Atorvastatin (Lipitor)	31%	37%	43%	49%	55%
Rosuvastatin (Crestor)	38%	43%	48%	53%	58%

* Phần trăm giảm độc lập với mức LDL trước điều trị.

Chi phí và hiệu quả: Ngoài việc xem xét tính lợi ích và tác hại trên lâm sàng của một liệu pháp điều trị, ngày nay quyết định để điều trị còn cần phải xem xét về mặt kinh tế giữa tính chi phí và hiệu quả về lâu dài của liệu pháp điều trị đó. Trong dự phòng bệnh tim mạch, dùng thuốc làm hạ cholesterol không chỉ có lợi ích rõ rệt mà còn gần như luôn luôn có hiệu quả khi xét giữa chi phí và tính hiệu quả trong cả dự phòng tiên phát lẫn thứ phát.[9-14] Ước tính mỗi năm tại Hoa Kỳ với liệu pháp điều trị làm hạ lipid máu thích ứng ở bệnh nhân có bệnh mạch vành có thể tiết kiệm hàng tỷ dollar.[9] Một phân tích tổng hợp hệ thống đánh giá về giá trị kinh tế của statin trong dự phòng các biến cố mạch vành ghi nhận rằng trong dự phòng thứ phát bệnh mạch vành, số tiền lời từ tỷ lệ chi phí-hiệu quả (ICERs) (incremental cost-effectiveness ratios) gia tăng với tuổi khác biệt từ 10.000 bảng Anh đến 17.000 bảng Anh cho mỗi năm đời sống có chất lượng (QALY) (quality adjusted life year) đối với tuổi 45 và 85 lần lượt. Trong dự phòng tiên phát, có một sự khác biệt giữa ICERs theo tuổi và các yếu tố nguy cơ cùng hiện diện. Tiền lời ICERs tùy theo mức nguy cơ có sự khác biệt từ 20.000 đến 27.000 bảng Anh đối với nam và từ 21.000 đến 57.000 bảng Anh đối với nữ.[10] Theo kết quả của thử nghiệm Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL), cho thấy một sự giảm có ý nghĩa các biến cố tim mạch với liều cao atorvastatin (80mg/ngày) so với liều simvastatin generic thông thường 20-40mg ở những bệnh nhân có bệnh mạch vành với giảm 11% tử vong bệnh mạch vành và nhồi máu cơ tim (RR 0.89; 95% CI 0.78–1.01), giảm 13% các biến cố mạch máu lớn (RR 0.87; 95% CI 0.77–0.98) và 16% bất kỳ biến cố mạch vành nào (RR 0.84; 95% CI 0.76–0.91). Xét chi phí-hiệu quả ghi nhận mặc dầu giá thành mỗi liều của atorvastatin cao hơn nhưng xét theo ICERs thì liệu pháp liều cao tiết kiệm khoảng 50.000 bảng Anh cho mỗi QALY tại các nước Đan Mạch, Na Uy và Thụy Điển và giá trị này cao hơn nữa tại Phần Lan (giá trị 2005).[11,12] Một phân tích gộp khác tại Hoa Kỳ bao gồm cả IDEAL và những nguồn dữ liệu khác cho thấy atorvastatin liều cao có ICER là 33.400 dollar cho mỗi QALY, về sự khác biệt giá lợi ích thu được giữa liều cao atorvastatin so với liều simvastatin thông thường theo ngày là 1,40 dollar/ngày (giá trị 2005).[12] Phân tích chi phí-hiệu quả dựa trên những thử nghiệm lớn so sánh atorvastatin với placebo, chăm sóc nội khoa thông thường, simvastatin hoặc pravastatin đã cho thấy chung rằng atorvastatin là gắn liền một giá trị ICER thích hợp nhất, so với liệu pháp thường dùng.[9] Khuynh hướng kê toa của các statin, tại Hoa Kỳ trong một nghiên cứu mới đây ghi nhận trong 2003-2004, 56% đang dùng atorvastatin; 10%,

22%, và 12% đang dùng pravastatin, simvastatin, và các statin khác (cerivastatin, fluvastatin, lovastatin, or rosuvastatin), lần lượt [20]. Tại Anh, atorvastatin được kê toa trong 49% chỉ định dự phòng thứ phát và 45% trong dự phòng tiên phát.[14] Tuy nhiên, theo khuyến cáo của Viện Sức Khỏe Và Chất Lượng Lâm Sàng Quốc Gia (NICE) của NW London Anh Quốc năm 2006 đã xem xét chứng cứ lâm sàng và chi phí-hiệu quả, thông tin về sự hoạt động, nguồn thuốc và giá cả cũng như ý kiến của các chuyên gia trong việc xem xét chọn lựa sản phẩm statin nào đối với dự phòng tiên và thứ phát bệnh tim mạch đã khuyến cáo rằng simvastatin được chấp nhận như là statin hàng đầu chọn lựa trong cả dự phòng tiên lẫn thứ phát.[13] Trong lần cập nhật lại năm 2008, bảng hướng dẫn này đã điều chỉnh một số bệnh cảnh mà atorvastatin được xem như chọn lựa hàng đầu.[14] Đối với rosuvastatin, có một vài bài báo ghi nhận có một lợi ích ICERs được ước tính đối với thuốc nhánh rosuvastatin so với thuốc nhánh atorvastatin, simvastatin generic và pravastatin.[15-17] Liều rosuvastatin đối với người châu Á theo khuyến cáo NICE của Anh thì liều khởi đầu là 5mg và liều tối đa là 20mg.[14] Tuy nhiên, những chứng cứ lâm sàng trên tử vong chung và các biến cố tim mạch trong dự phòng thứ phát chưa có. Chính vì vậy cần có những nghiên cứu độc lập về chứng cứ lâm sàng và tính chi phí-hiệu quả rõ ràng hơn nữa mới ủng hộ cho thuốc chọn lựa hàng đầu trong cả dự phòng tiên và thứ phát.

Hình 1: So sánh giá của các statin cho 28 ngày tại Anh 5/2006
(đơn vị tiền tệ Bảng Anh) [14]



Bảng 2: Giá các loại statin thông dụng đã được cấp phép lưu hành tại Việt Nam
(giá trị 3/2009)

Thuốc	Giá 1v Thuốc Nhánh	Thuốc generic VN (Domesco, Pym, Has ..)	Thuốc generic Châu Á (India, Pakistan...)
Atorvastatin: 10mg 20mg	14.760 VND 21.083 VND	2.000VND 2.500-3.500VND	3.000 VND 4.000VND

Rosuvastatin:10mg	16.070 VND	6.000 VND	9.000VND
Simvastatin 20mg	10.600 VND	2.500-3.100VND	3.500VND

Đối với thực tế Việt Nam cũng như Châu Á, hiện có những giới hạn về chứng cứ lâm sàng của các statin được nghiên cứu riêng đối với người Châu Á, cũng như giữa các liều chuẩn hay liều cao lợi ích như thế nào, theo nghiên cứu JELIS được thực hiện tại Nhật Bản cho thấy liều thấp pravastatin 10mg -20mg kết hợp với tiết thực cho thấy giảm các biến cố tim mạch 33% so với tiết thực một mình và các tác giả kết luận hiệu quả tương tự như liều cao ở người phương Tây [19], tuy vậy để có chứng cứ hơn cần phải có những nghiên cứu so sánh độc lập giữa hai liều mới thuyết phục hơn. Riêng về giá giữa các loại statin và các liều thì có một sự khác biệt lớn, hiện tại Việt Nam, atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin chế phẩm generic đều đã được cho phép lưu hành mà các thuốc này sản xuất đúng chất lượng kỹ thuật theo các tiêu chí GMP/WHO, GLP, GSP.... Bảng giá thuốc các statin đang được phép lưu hành tại Việt Nam cập nhật tháng 3/2009 theo bảng 2.

Ứng dụng thực hành: Do chưa có một chứng cứ lâm sàng nào sẵn có chứng tỏ một loại statin nào ưu việt hơn hẳn các loại statin khác trong giảm các biến cố tim mạch. Các khuyến cáo của NICE cũng như của Tổ chức Y Tế Thế giới (WHO) đều khuyến cáo trừ phi có những chỉ định bắt buộc, còn không thì chọn lựa loại statin nào điều trị lúc đầu phải là loại có chi phí - hiệu quả lợi ích nhất (theo liều hàng ngày và giá mỗi liều) [13,18]. Hướng dẫn kê toa statin nào lúc đầu trong dự phòng tiên và thứ phát bệnh tim mạch của khuyến cáo NICE 2008 (Anh quốc), dựa vào thực tế tại đây atorvastatin năm 2011 mới hết quyền bảo hộ, họ đã hướng dẫn rằng khi bệnh nhân có chỉ định statin thì xem đã dùng statin nào chưa, nếu chưa thì xem có đang sử dụng thuốc ức chế men CYP3A4 hoặc cyp450 nếu có dùng pravastatin, không thì xem mức LDL nếu > 5mmol/L chỉ định atorvastatin 20mg/ngày, nếu LDL <5mmol/L thì simvastatin 40mg (nếu bệnh nhân có nguy cơ phản ứng phụ về cơ thì dùng liều 20mg rồi tăng dần lên 40mg), trong trường hợp không dung nạp simvastatin hoặc suy thận với độ lọc cầu thận <30ml hoặc không đạt mục tiêu với liều simvastatin tối đa thì chuyển sang atorvastatin. Còn trong trường hợp đang dùng một loại statin nào rồi thì xem xét sự đáp ứng mục tiêu như thế nào, và nếu có các biến cố mạch vành cấp gần đây thì xem xét liều cao atorvastatin và có thể tham khảo thêm chuyên gia điều trị lipid.[14] Trở lại thực tế Việt Nam, atorvastatin generic giá rẻ đã được phép lưu hành thì cần xem xét như thuốc hàng đầu theo tiêu chí của WHO [18] và NICE [13] trong cả dự phòng tiên phát lẫn thứ phát, tuy nhiên cần chú ý chuẩn thuốc generic quốc tế về thử tương đương sinh học. Trong một nghiên cứu gần đây nhất (2-2009) đánh giá về sự tuân thủ statin và tỷ lệ tử vong chung trong dự phòng tiên phát ở 136.952 bệnh nhân không có bệnh tim với thời gian theo dõi trung bình 4 năm, và trong dự phòng thứ phát ở 93.866 bệnh nhân theo dõi trung bình 5 năm, ghi nhận nếu sự tuân thủ dùng statin liên tục 90% thời gian trong thời kỳ theo dõi thì gắn liền với giảm 45% trong dự phòng tiên phát và 51% trong dự phòng thứ phát về nguy cơ tử vong khi so với những cá nhân chỉ dùng 10%. (bảng 3).[22] Chính vì vậy sự tuân thủ trong điều trị statin là rất quan trọng cho việc dự phòng có hiệu quả. Qua đó tiêu chí

chọn lựa một statin giá thành thấp nhất với chứng minh có tỷ chi phí - hiệu quả cao là sự chọn lựa tối ưu.

Bảng 3: Tỷ lệ ngày dùng statin và tử vong chung [22]

Tỷ lệ ngày dùng statin trong thời kỳ nghiên cứu, %	Tỷ Hazard (95% CI), dự phòng tiên phát	Tỷ Hazard (95% CI), secondary-dự phòng thứ phát
<10	1 (tham khảo)	1 (tham khảo)
10 - 19	1.35 (1.22 - 1.50)	1.28 (1.18 - 1.39)
50 - 59	0.77 (0.67 - 0.88)	0.69 (0.63 - 0.76)
≥90	0.55 (0.49 - 0.61)	0.49 (0.46 - 0.53)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829–39.
2. Cobain MR, Pencina MJ, D’Agostino RB Sr., Vasan RS. Lifetime risk for developing dyslipidemia: the Framingham Offspring Study. *Am J Med* 2007;120:623–30.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267–78.
4. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials *Arch Intern Med* 2006;166:2307-2313.
5. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143–3421.
6. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423-30.
7. Alsheikh-Ali, A; Maddukuri, PV; Han, H, et al. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 2007;**50**:409–18.
8. Kapur NK, Musunuru K. Clinical efficacy and safety of statins in managing cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag.* 2008 April; 4(2): 341–353.
9. Plosker GL ; Lyseng-Williamson KA Atorvastatin: a pharmacoeconomic review of its use in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. *Pharmacoeconomics.* 2007; 25(12):1031-53

10. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events *Health Technol Assess* 2007;11:1-160iii - iv.

11. Lindgren P, Graff J, Olsson AG, Pedersen TJ, Jönsson B, on behalf of the IDEAL trial investigators. Cost-effectiveness of high-dose atorvastatin compared with regular dose simvastatin. *Eur Heart J* (2007) 28:1448–1453. First published on March 19, 2007, doi:10.1093/eurheartj/ehm020.

12. Chan PS ; Nallamothu BK ; Gurm HS et al. Incremental benefit and cost-effectiveness of high-dose statin therapy in high-risk patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2007; 115(18):2398-409

13. NICE. Statins for the prevention of cardiovascular events Assessment Report: Coronary Heart Disease–Statins http://www.nice.org.uk/pdf/statins_assessment_report.pdf 20082005. Accessed October 14, 2008.

14. Frances Horne, - 2 - Prescribing Adviser, on behalf of the NWLCN. Guidance on Prescribing of Statins in Primary & Secondary Care across NW London. <http://www.nwlc.co.uk/pdfs/amendedfinalstatinpresguide41207.pdf>

15. Costa-Scharplatz M, Ramanathan K, Frial T, Beamer B, Gandhi S. Cost-effectiveness analysis of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin from a Canadian health system perspective. *Clin Ther*. 2008 Jul;30(7):1345-57.

16. BL Tran YB; Frial Y, Miller PS Statin's cost-effectiveness: a Canadian analysis of commonly prescribed generic and brand name statins. *Can J Clin Pharmacol*. 2007 Summer;14(2):e205-14. Epub 2007 Jun 5.

17. Ohsfeldt RL, Gandhi SK, Fox KM, McKenney JM Statin Cost-Effectiveness Comparisons Using Real-World Effectiveness Data: Formulary Implications. *Value in Health*. 2008, vol 11, 7; 1061–1069.

18. World Health Organization. Prevention of Cardiovascular Disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva, 2007.

19. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded end point analysis *Lancet* 2007;369:1090-1098

20. Mann D, Reynolds K, Donald D, Muntner P. Trends in Statin Use and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels Among US Adults: Impact of the 2001 National Cholesterol Education Program Guidelines. Published Online, 22 July 2008, www.theannals.com, DOI 10.1345/aph.1L181.

21. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT–LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.

22. Shalev V, Chodick G, Silber H, et al. Continuation of statin treatment and all-cause mortality. *Arch Intern Med* 2009; 169:260-268.

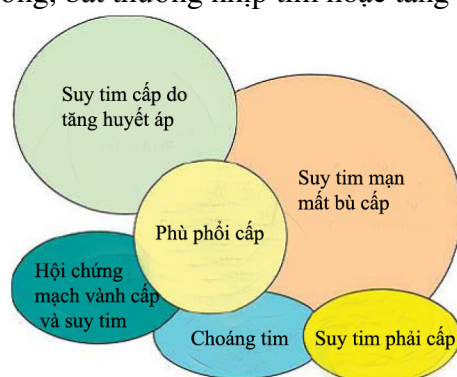
KHUYẾN CÁO 2008 SUY TIM CẤP CỦA HỘI TIM MẠCH CHÂU ÂU

Nguyễn Anh Vũ
Trưởng Đại học Y Dược Huế

I. ĐỊNH NGHĨA

Suy tim cấp là bệnh cảnh khởi phát hoặc biến đổi nhanh chóng các triệu chứng và dấu chứng gây ra do suy chức năng tim cần thiết phải điều trị cấp cứu kịp thời.

Đây là tình huống nặng nề có thể gây tử vong vì thế cần cấp cứu. Người bệnh có thể có hoặc không có bệnh tim trước đó. Rối loạn chức năng tim có thể do rối loạn chức năng tâm thu hoặc tâm trương, bất thường nhịp tim hoặc tăng tiền gánh hoặc hậu gánh.



Phân loại lâm sàng của suy tim cấp

II. LÂM SÀNG

BN lú lẫn, chi lạnh, tiểu ít có cung lượng tim thấp, áp lực làm đầy máu cao, tăng sức cản mạch hệ thống. Hay kèm choáng tim.

Nghe phổi + xem tình trạng phòng tĩnh mạch cổ đánh giá nhanh thể tích máu và áp lực làm đầy máu, phân biệt suy thất trái và phải. Quan trọng vì điều trị khác nhau (truyền dịch hoặc lợi tiểu)

Khám mồm tim, nghe tiếng tim bệnh lý (ngựa phi, hở van, T2).

III. CẬN LÂM SÀNG

ECG

Chẩn đoán rối loạn nhịp tim

Hội chứng mạch vành cấp

Trạng thái tải của tim

X quang và KT hình ảnh khác

Chụp phim x quang: đánh giá kích thước tim, tình trạng ứ máu phổi. Theo dõi kết quả điều trị.

Phân biệt suy tim và viêm phổi

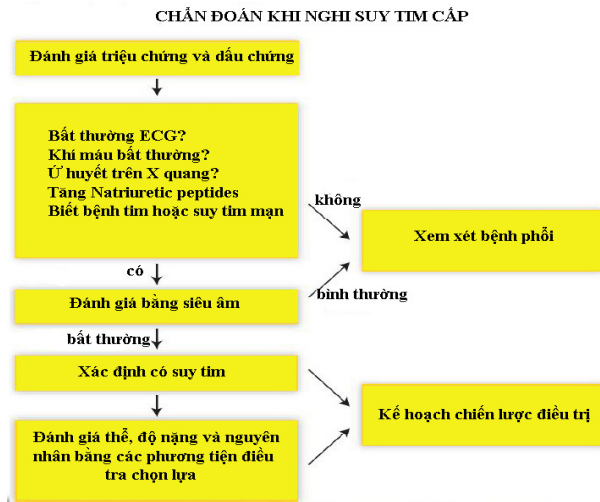
CT và xạ hình phổi: tắc ĐMP

CT, TEE và MRI: phân tách động mạch chủ.

Siêu âm tim: là thăm dò nhất thiết phải có để đánh giá cấu trúc chức năng thất cũng như h/c mạch vành cấp. Thông số: hình thái tim, chức năng thất và van tim, dịch màng ngoài tim, áp lực động mạch phổi, biến chứng cơ học NMCT, cung lượng tim.

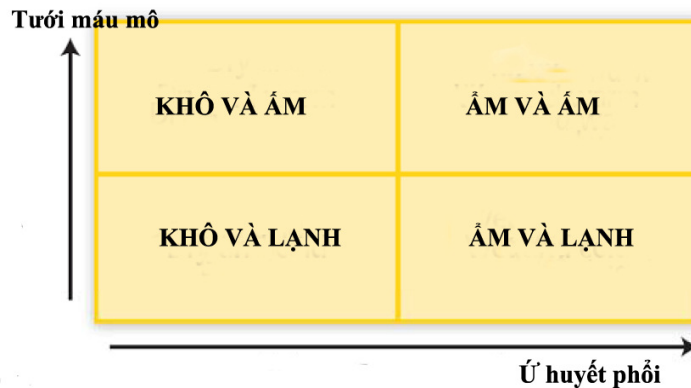
IV. CHẨN ĐOÁN

4.1. Các bước chẩn đoán



4.2. Phân loại lâm sàng

(Dựa vào tuần hoàn ngoại vi tức sự tưới máu và nghe phổi)



- Loại I: khô và ấm
- Loại II : ẩm và ấm
- Loại III: khô và lạnh
- Loại IV: ẩm và lạnh

V. ĐIỀU TRỊ

5.1. Mục tiêu điều trị

5.1.1. Tức thì

- Cải thiện triệu chứng
- Phục hồi oxy
- Cải thiện huyết động và tưới máu các cơ quan
- Hạn chế các tổn thương của thận và tim
- Giảm thời gian điều trị tại đơn vị điều trị tăng cường.

5.1.2. Trung hạn (tại bệnh viện)

- Ổn định bệnh nhân và hợp lý hóa chiến lược điều trị
- Khởi động điều trị thuốc thích hợp
- Cân nhắc sử dụng các thiết bị điều trị ở những bệnh nhân có chỉ định thích hợp
- Giảm thời gian nằm viện

5.1.3. Điều trị trước khi xuất viện và dài hạn

- Định kế hoạch chiến lược theo dõi
- Giáo dục và bắt đầu điều chỉnh lối sống
- Phòng tái nhập viện sớm
- Đặt tốt chế độ phòng bệnh thứ phát
- Cải thiện chất lượng cuộc sống và sống còn của bệnh nhân.

5.2. Điều trị cụ thể**5.2.1. Oxy và thông khí hỗ trợ**

Yêu cầu để độ bão hòa oxy trong khoảng 95-98% để có thể chu cấp oxy đầy đủ cho tổ chức.

- Thông khí hỗ trợ không đặt ống nội khí quản: có 2 phương cách đó là áp lực dương liên tục đường thở (CPAP-continuous positive airway pressure) và thông khí áp lực dương không xâm nhập (NIPPV-noninvasive positive pressure ventilation) góp phần làm giảm nhu cầu đặt ống nội khí quản.

- Đặt ống nội khí quản: chỉ nên thực hiện nếu như suy hô hấp cấp không đáp ứng với thuốc giãn mạch, liệu pháp oxy và/hoặc CPAP hoặc NIPPV.

5.2.2. Lợi tiểu quai

Tăng thải muối natri, nước và các ion khác làm giảm thể tích huyết tương và dịch ngoại bào, giảm áp lực làm đầy máu thất trái và thất phải vì vậy bớt xung huyết ngoại vi cũng như bớt phù phổi. Tiêm tĩnh mạch lợi tiểu cũng gây giãn mạch nhưng với liều cao (>1mg/kg) lại gây co mạch phản xạ. Furosemide 20-40mg tới 40-100mg tiêm bolus và truyền 5-40mg/h. Thuốc được ưa chuộng tiêm tĩnh mạch. Có thể phối hợp Dobutamine, Dopamine và/hoặc Nitrates.

5.2.3. Ức chế beta

Suy tim cấp xem như chống chỉ định. Chẳng có nghiên cứu nào cho thấy cải thiện suy tim cấp với ức chế beta.

Trong nhồi máu cơ tim cấp, ức chế beta tác dụng làm giảm kích thước nhồi máu, loạn nhịp tim và đau ngực. Giảm tỉ lệ mắc bệnh và tử vong ở bệnh nhân có xung huyết phổi.

Cách sử dụng: nếu có suy tim mạn cho sau khi ổn định suy tim cấp(>4 ngày). Thận trọng trên bệnh nhân suy tim cấp rõ và nhiều ran đáy phổi. Cân nhắc Metoprolol nếu thiếu máu cục bộ tiến triển, nhịp tim nhanh. Bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp suy tim cấp ổn định có thể khởi động ức chế beta sớm.

5.2.4. Các thuốc tăng co bóp cơ tim

Được chỉ định trong trường hợp giảm tưới máu ngoại vi (hạ huyết áp, chức năng thận giảm). Tuy các thuốc này có thể rất ích lợi cải thiện huyết động nhưng lại dễ sinh loạn nhịp, có thể gây thiếu máu cục bộ cơ tim, mặt khác khi sử dụng lâu dài có thể có rối loạn chức năng cơ tim do tăng quá mức tiêu tốn năng lượng. Tỉ lệ nguy cơ-có lợi khác nhau tùy theo thuốc, những thuốc tác dụng qua cơ chế kích thích β_1 giao cảm làm tăng nồng độ canxi trong tương bào có nguy cơ cao nhất.

- Dopamine: là một catecholamin nội sinh, tiền chất của Norepinephrine. Nó tác động lên cảm thụ quan các hệ dopaminergic, β adrenergic, α adrenergic. Với liều thấp < 2 μg /kg/phút tác dụng trên cảm thụ quan dopaminergic gây giãn mạch trội ở mạch thận, mạch vành, mạch não, mạch lách. Ở liều này thuốc làm tăng dòng máu thận, tăng lọc cầu thận, lợi tiểu thải muối natri, tăng đáp ứng với thuốc lợi tiểu ở bệnh nhân có giảm tưới máu thận, suy thận. Liều >2 μg /kg/phút gây tăng co bóp cơ thất và cung lượng tim do kích thích hệ β giao cảm trực tiếp và gián tiếp. Liều >5 μg /kg/phút tác động lên cả hệ α gây co mạch làm tăng sức cản ngoại vi và vì thế có ích nếu huyết áp tụt. Ứng dụng thực tiễn: Dopamine dùng liều >2 μg /kg/phút nếu suy tim cấp có hạ huyết áp, liều < 2-3 μg /kg/phút nếu suy tim mất bù có huyết áp thấp và thiếu niệu.

- Dobutamine: là thuốc co cơ kích thích cảm thụ quan β_1 và β_2 với tỉ lệ 3:1. Hay được dùng để tăng cung lượng tim. Khởi đầu 2-3 μg /kg/phút không có liều nạp. Tăng tới 20 μg /kg/phút. Ở người bệnh đang dùng ức chế β có thể cần liều cao hơn (15-20 μg /kg/phút). Có thể dùng phối hợp với PDEi. Thuốc thải nhanh chóng sau khi ngưng truyền. Lưu ý là truyền kéo dài (>24-48h) sẽ dẫn tới dung nạp thuốc và mất một phần hiệu quả lên huyết động.

- PDEi (ức chế phosphodiesterase): thuốc này có cơ chế tác dụng thông qua ức chế chuyển AMP vòng thành AMP. Khi sử dụng thuốc làm tăng co cơ, giãn mạch ngoại vi, tăng cung lượng tim, thể tích tống máu, giảm đồng thời áp lực động mạch phổi, mao mạch phổi, sức cản mạch phổi và hệ thống. Phổ tác dụng của nó trung gian giữa thuốc giãn mạch như Nitroprusside và thuốc co cơ như Dobutamine. Chỉ định: khi giảm tưới máu ngoại vi với có hoặc không có ứ trệ với điều trị lợi tiểu, giãn mạch ở liều thích hợp và huyết áp bảo tồn. Thuốc này ưa sử dụng hơn Dobutamine trong trường hợp điều trị ức chế β đồng thời và/hoặc đáp ứng không đầy đủ với Dobutamine. Tiêm liều nạp 25-75 μg /kg trong 10-20 phút, Enoximone 0,25-0,75mg/kg sau đó truyền (Milrinone 0,375-0,75 μg /kg/phút, Enoximone 1,25-7,5 μg /kg/phút).

- Levosimendan: tác dụng tăng co cơ (làm protein co bóp tăng nhạy cảm với canxi) và giãn mạch ngoại vi (mở kênh Kali). Thuốc chỉ định trong suy tim cung lượng thấp có triệu chứng thứ phát sau giảm chức năng tâm thu nhưng không có tụt áp huyết nặng (không cho khi huyết áp tâm thu <85mmHg). Liều truyền liên tục 0,05-0,1 μg /kg/phút, trước đó có liều nạp 12-24 μg /kg trong 10 phút.

5.2.5. Chống đông

Chỉ định trong hội chứng mạch vành cấp hoặc rung nhĩ với có hoặc không có suy tim cấp. Nói chung ít có bằng chứng biện minh cho sử dụng thuốc này trong suy tim cấp với bệnh cảnh khác.

5.2.6. Thuốc giãn mạch

- Nitrate có tác dụng làm nhẹ bớt xung huyết phổi nhưng không làm giảm thể tích tống máu và cũng không làm tăng nhu cầu oxy cơ tim trong suy tim trái cấp, đặc biệt là ở người bệnh có hội chứng vành cấp. Ở liều thấp nó chỉ gây giãn tĩnh mạch. Tuy nhiên với liều tăng lên thì nó giãn cả động mạch bao gồm mạch vành. Với liều thích hợp thuốc tác động cân bằng giãn cả động mạch tĩnh mạch làm giảm tiền gánh lẫn hậu gánh của thất trái mà không làm giảm tưới máu mô. Nếu như huyết áp ổn định thì có thể cho Glyceril trinitrat (20-200 μg /phút) hoặc IDN 1-10mg/h.

- Nitroprusside liều 0,3-5 μ g/kg/phút. Chỉ định: suy tim nặng có tăng hậu gánh (tăng huyết áp, hở van hai lá). Khi dùng phải điều chỉnh liều cẩn thận có theo dõi huyết áp liên tục cũng như giám sát chặt chẽ bệnh nhân. Tránh dùng ở bệnh nhân có suy gan thận nặng. Trong hội chứng mạch vành cấp, Nitrates tốt hơn do không gây hội chứng trộm máu mạch vành như Nitroprusside.

- Nesiritide: là thuốc giãn mạch mới, tổ hợp peptide não người (BNP) có tác dụng giãn tĩnh mạch, động mạch, mạch vành qua đó làm giảm tiền gánh và hậu gánh, tăng cung lượng tim. Chỉ định trong suy tim mất bù cấp (liều tiêm nạp 2 μ g/kg + truyền 0,015-0,03 μ g/kg/phút. Đang còn ít kinh nghiệm sử dụng lâm sàng thuốc này.

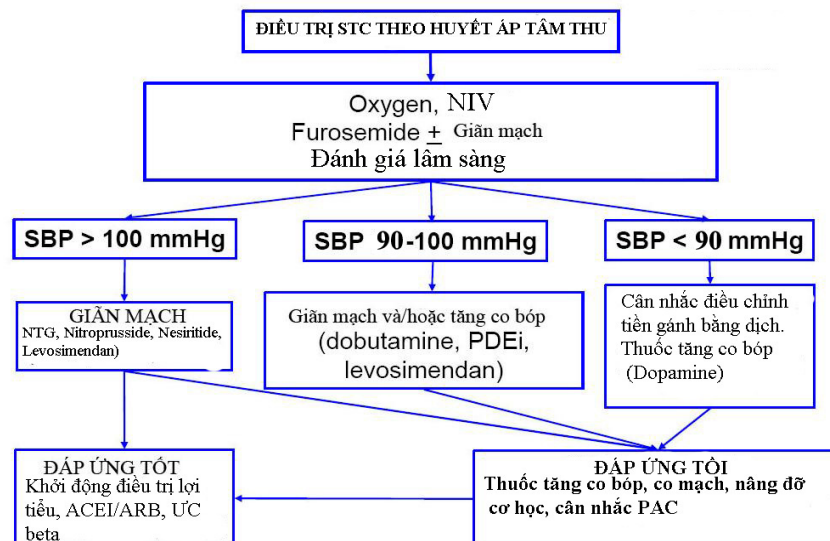
- **Morphine:** chỉ định trong giai đoạn sớm của suy tim nặng nhất là nếu có kèm triệu chứng bất an và khó thở. Thuốc có tác dụng giãn tĩnh mạch cũng như giãn nhẹ động mạch, giảm tần số tim. Liều dùng 3 mg tiêm tĩnh mạch có thể nhắc lại nếu cần.

5.2.7. Thuốc vận mạch

Khi phối hợp thuốc tăng cơ cơ tim và dịch truyền mà vẫn không cải thiện cung lượng tim, khuếch tán các cơ quan thì cần sử dụng thuốc vận mạch. Ngoài ra trong một số tình huống sống còn thì thuốc vận mạch duy trì tưới máu do chống lại hiện tượng hạ áp. Vì lẽ choáng tim thường phối hợp với tình trạng sức cản mạch máu cao cho nên thuốc vận mạch phải sử dụng thận trọng và chỉ nhất thời do nó làm tăng hậu gánh (làm nặng thêm tim đã suy) và làm giảm lượng máu tới các cơ quan.

- Epinephrine: có ái lực cao với cảm thụ quan β_1 , β_2 và α . Liều dùng 0,05-0,5 μ g/kg/phút khi có hiện tượng trợ với Dobutamine huyết áp thấp.

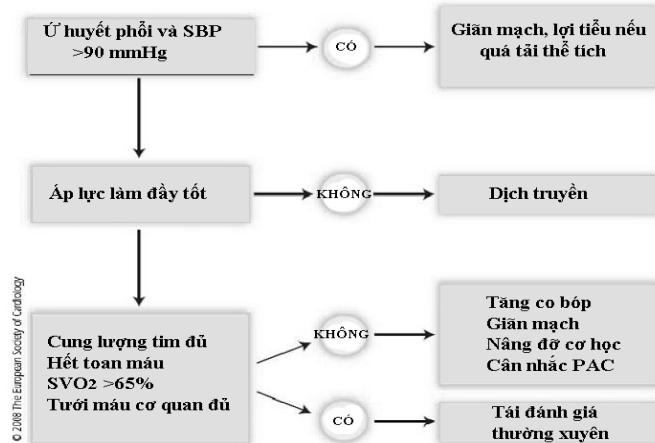
- Norepinephrine: có ái lực cao với cảm thụ quan α và được dùng để tăng sức cản mạch máu hệ thống. Tần số tim ít tăng với Norepinephrine hơn là Epinephrine, liều sử dụng tương tự. Chọn lựa hai thuốc này tùy thuộc tình huống lâm sàng. Norepinephrine (0,2-1 μ g/kg/phút) ưa dùng trong trường hợp huyết áp thấp có sức cản mạch hệ thống giảm như choáng nhiễm trùng. Norepinephrine hay phối hợp với dobutamine để cải thiện huyết động.



Khuyến cáo 2008 của Hội tim châu Âu điều trị suy tim cấp dựa vào huyết áp tâm thu

5.2.8. Digitalis

Có lẽ trong suy tim cấp chỉ định thuốc này khi nhịp nhanh gây suy tim (rung nhĩ kiểm soát tần số thất không đủ bằng thuốc khác chẳng hạn ức chế beta). Chống chỉ định: nhịp tim chậm, bloc nhĩ thất độ 2 và 3, hội chứng nút xoang bệnh lý, hội chứng WPW, hạ kali, tăng canxi máu, hội chứng xoang cảnh, bệnh cơ tim phì đại. Nói chung digitalis không khuyến trong suy tim cấp, nhất là trong nhồi máu cơ tim.



Khuyến cáo 2008 của Hội tim châu Âu điều trị suy tim cấp dựa vào áp lực làm đầy thất trái.

5.2.9. Thuốc ức chế men chuyển

Không có chỉ định nhằm ổn định sớm tình trạng bệnh trong suy tim cấp. Tuy vậy ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, thuốc có vai trò trong điều trị sớm bệnh nhân suy tim cấp và nhồi máu cơ tim cấp. Hiện nay vẫn còn tranh luận về chọn lựa bệnh cũng như thời điểm bắt đầu cho thuốc. Thuốc cho đường uống (không cho tĩnh mạch) liều khởi đầu thấp tăng dần có theo dõi huyết áp và chức năng thận. Cần thận sử dụng thuốc ở bệnh nhân có cung lượng tim ở ngưỡng thấp vì có thể làm giảm lọc cầu thận.

5.2.10. Dụng cụ nâng đỡ cơ học và thay tim

Sử dụng dụng cụ trợ giúp tuần hoàn cần thiết trong trường hợp suy tim cấp không đáp ứng với các phương tiện kinh điển nhưng cơ tim có khả năng phục hồi hoặc là biện pháp cầu nối với thay tim hoặc can thiệp có thể làm phục hồi chức năng tim.

- Bóng nội động mạch chủ: trở thành phương tiện chuẩn để điều trị bệnh nhân choáng tim hoặc suy tim trái cấp nặng không đáp ứng nhanh với truyền dịch, thuốc giãn mạch, thuốc tăng cơ bóp cơ tim. Chống chỉ định: phình tách động mạch chủ, hở van chủ quan trọng. Cũng không nên dùng ở bệnh nhân có bệnh mạch máu ngoại vi nặng, suy tim không điều chỉnh được nguyên nhân, suy đa phủ tạng.

- Dụng cụ hỗ trợ thất: là bơm cơ học thay thế hoạt động thất. Chỉ những bệnh nhân có cơ may cao phục hồi chức năng tim mới nên sử dụng phương tiện này: nhồi máu cơ tim, sốc sau phẫu thuật tim, viêm cơ tim cấp, loạn chức năng van tim, người chờ thay tim.

5.2.11. Suy tim cấp và các bệnh lý nền

- Hội chứng mạch vành cấp: biến chứng suy tim có chỉ định chụp mạch vành ngay và nếu tái thông mạch vành sẽ làm cải thiện rõ hoặc phòng ngừa suy tim. Nếu như can thiệp mạch vành không thực hiện được hoặc làm được nhưng chậm trễ thì có chỉ định thuốc tiêu sợi huyết sớm.

- Bệnh van tim: hở cấp van hai lá và van chủ nặng nên phẫu thuật nhanh chóng. Tuy nhiên nếu đã có thời kỳ hở cấp kéo dài và chỉ số tim $<1,5\text{l/phút/m}^2$, phân suất tống máu $<35\%$ thì phẫu thuật cấp cứu chẳng cải thiện tiên lượng. Lúc này bóng nội mạch chủ có giá trị lớn để ổn định bệnh nhân. Bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm trùng biến chứng hở cấp nặng van chủ có chỉ định mổ cấp cứu.

- Tắc van nhân tạo: điều trị còn chưa thống nhất. Thuốc tiêu sợi huyết với van tim bên phải và bệnh nhân nguy cơ cao, ưa chuộng phẫu thuật với tắc van tim bên trái. Liều thuốc: rTPA tiêm TM 10mg sau đó truyền 90 mg trong 10 phút. Streptokinase 250.000-500.000 UI trong 20 phút sau đó 1-1,5 triệu UI truyền 10 giờ. Sau liệu pháp tiêu sợi huyết sử dụng Heparine không phân đoạn cho mọi bệnh nhân (PTA 1,5-2 lần chứng). Có thể dùng Urokinase 4.400UI/kg/h trong 12h không có Heparine hoặc 2000UI/kg/h với Heprine trong 24h.

- Loạn nhịp tim: nhịp nhanh thất nếu không ổn định thì sốc điện còn nếu ổn định thì thử dùng Xylocaine, Amiodarone. Nhịp nhanh kịch phát trên thất gây suy tim và tụt huyết áp cũng cần sốc điện để cắt cơn nhanh. Bệnh nhân rung nhĩ có suy tim cấp cần cho thuốc chống đông. Nếu rung nhĩ kịch phát phải chuyển nhịp bằng thuốc hoặc sốc điện. Nếu rung nhĩ $>48\text{h}$ cần cho thuốc chống đông và kiểm soát tần số thất thích hợp trong 3 tuần trước khi chuyển nhịp. Nếu như huyết động không ổn định thì cần chuyển nhịp cấp cứu nhưng trước đó phải làm siêu âm tim qua thực quản để loại trừ có cục máu đông (gây tắc mạch sau khi đã chuyển về nhịp xoang). Thuốc Amiodarone và ức chế β có tác dụng kiểm soát tần số thất tốt trong rung nhĩ. Cần nhắc sử dụng digitalis đặc biệt nếu như rung nhĩ thứ phát sau suy tim.

- Biến chứng cơ học trong nhồi máu cơ tim cấp:

+ Rách thành tự do thất: thường tử vong trước khi chẩn đoán. Có thể làm huyết động ổn định nhất thời bằng chọc hút máu màng tim, truyền dịch, thuốc tăng co cơ tim sau đó nên phẫu thuật ngay.

+ Thông liên thất: đa số cần phẫu thuật vá thông do hiện tượng khuyết vách lan rộng gây choáng tim. Cũng có thể vá bằng dụng cụ qua thông tim.

+ Hở van hai lá: do đứt một phần hay hoàn toàn cơ nhú, loạn chức năng cơ nhú. Bệnh nhân hở cấp nặng van hai lá có phù phổi choáng tim cần phẫu thuật cấp cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2005-2008.

VAI TRÒ CỦA KHÁNG ALDOSTERONE TRONG DỰ PHÒNG TIỀN PHÁT ĐỘT TỬ DO TIM

Trần Lâm

BVĐK tỉnh Quảng Nam

Hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAA) đóng một vai trò trung tâm trong việc duy trì sự mất cân bằng thần kinh-thể dịch thúc đẩy sự tiến triển của suy tim. Sự hoạt hóa thần kinh thể dịch kéo dài làm biến đổi cấu trúc và chức năng của tim, lâu dài dẫn đến phì đại thất trái và tái cấu trúc mạng collagen, làm tăng tật bệnh và tử vong tim mạch. Cùng với những thành phần khác của hệ RAA, aldosterone trực tiếp thúc đẩy quá tải-phì đại thất trái, đáp ứng viêm và xơ hóa cơ tim [1].

Ở bệnh nhân suy tim do những nguyên nhân khác nhau, sự phát triển của điều trị nội khoa nhắm đến những bất thường thần kinh thể dịch và điều biến diễn tiến của bệnh đã làm thay đổi nguyên nhân chủ yếu của tử vong từ suy bơm tiến triển tới đột tử do tim (ĐTDT) do loạn nhịp. Vì vậy, ĐTDT là một vấn đề sức khỏe cộng đồng quan trọng [2,3]. Mặc dầu các thuốc tác động vào hệ RAA đều làm giảm hoặc ngay cả đảo ngược tái cấu trúc thất trái và cải thiện tiên lượng nhưng nồng độ aldosterone thường vẫn còn cao hoặc thậm chí tăng ở bệnh nhân suy tim do hiện tượng “thoát aldosterone” Vì vậy, vai trò của kháng aldosterone ngày càng được quan tâm. Hai nghiên cứu lâm sàng lớn gần đây chứng minh kháng aldosterone làm giảm ĐTDT đã ủng hộ giả thuyết cho rằng tăng aldosterone trong suy tim có thể đóng vai trò tiền sinh loạn nhịp [3,4,5]. Mục đích của bài báo này nhằm trình bày vai trò, cơ chế tác dụng của kháng aldosterone, chính xác hơn là chẹn thụ thể corticoid khoáng (MRB-mineralocorticoid receptor blockade) trong dự phòng tiên phát ĐTDT ở bệnh nhân suy tim mạn tính nặng (STMTN) và rối loạn chức năng tâm thu thất trái (RLCNTTTT), bệnh nhân RLCNTTTT và suy tim sau nhồi máu cơ tim (NMCT), và bệnh nhân nguy cơ cao không có suy tim hoặc RLCNTTTT.

I. HIỆU QUẢ GIẢM ĐỘT TỬ DO TIM CỦA KHÁNG ALDOSTERONE

1. Bệnh nhân suy tim mạn tính nặng và rối loạn chức năng tâm thu

RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) là một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi bao gồm 1663 bệnh nhân bị suy tim nặng với $EF < 35\%$ do bệnh tim thiếu máu cục bộ (TMCB) hoặc bệnh cơ tim giãn tiên phát. Ngoài những điều trị chuẩn như nhóm chẹn (ức chế men chuyển (ÚCMC), lợi tiểu, chẹn β và digoxin), nhóm nghiên cứu còn được bổ sung spironolactone liều 12.5 -50 mg/ngày. Nghiên cứu được phép ngưng sớm sau thời gian theo dõi trung bình 24 tháng do những ích lợi quan trọng của spironolactone. So với nhóm chứng, nhóm dùng spironolactone giảm ĐTDT 29% ($P=0.02$), giảm tử vong toàn bộ 30% ($P<0.001$), kể cả giảm tử vong do suy tim tiến triển [2,3,4].

2. Bệnh nhân bị rối loạn chức năng tâm thu và suy tim sau nhồi máu cơ tim.

EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Failure Efficacy and Survival Study) là một nghiên cứu mù đôi có đối chứng, bao gồm 6632 bệnh nhân hậu NMCT bị RLCNTTTT ($EF < 40\%$) và suy tim. Sau 16 tháng theo dõi, so với nhóm chứng, nhóm sử dụng eplerenone với liều 25 - 50 mg/ngày liên quan với giảm 15% ($P=0.008$) tử vong toàn bộ, và đặc biệt, giảm 21% ($P=0.02$) ĐTDT. Như vậy, phần lớn

giảm tử vong tim mạch trong EPHEBUS là do giảm 21% ĐTDT. Các tác giả cho rằng ích lợi quan trọng này một phần là do tác dụng của eplerenone trên cân bằng điện giải (đặc biệt là kali và magne). Những cơ chế khác được đề cập đến là giảm tình trạng viêm mạch vành, xơ hóa khoảng kẽ, ngưng tập tiểu cầu, trương lực giao cảm và stress oxy hóa; cải thiện chức năng nội mạc, tái cấu trúc thất, biến thiên tần số tim (HRV) và sự thu nhận norepinephrine của tế bào cơ tim. Eplerenone cũng có hiệu quả giảm ĐTDT ở những bệnh nhân đã được điều trị tối ưu với aspirin, tái tưới máu, statin, chẹn β , ức chế men chuyển và/ hoặc ức chế thụ thể angiotensine; điều này gợi ý kháng TTCK bổ sung hiệu quả vào điều trị chuẩn trong việc làm giảm ĐTDT và tử vong toàn bộ [2,3,5].

Ở bệnh nhân NMCT với RLCNTTTT và/ hoặc suy tim, 30 ngày đầu là thời kỳ có nguy cơ ĐTDT cao nhất. Trong nghiên cứu EPHEBUS, eplerenone liều 25 mg/ngày (tương đương với spironolactone 12,5 mg/ngày) có hiệu quả làm giảm cả ĐTDT (37%; $P=0.051$) và tử vong toàn bộ (31%; $P=0.004$) trong giai đoạn nguy cơ cao này [6]. Trong nghiên cứu này, eplerenone được bắt đầu sử dụng ở ngày 3-14 sau NMCT (trung bình 7 ngày). Như vậy, hiệu quả giảm ĐTDT có thể sẽ cao hơn nếu thuốc được dùng sớm hơn. Ở bệnh nhân NMCT có ST chênh lên, tăng nồng độ aldosterone huyết tương lúc nhập viện dự đoán nguy cơ tử vong tim mạch độc lập với tuổi, tình trạng tái tưới máu hoặc suy tim [7]. 83% bệnh nhân trong nghiên cứu EPHEBUS không có bằng chứng suy tim lúc nhập viện, điều này gợi ý vai trò quan trọng của việc dùng sớm kháng TTCK cho bệnh nhân NMCT cho dù có suy tim trên lâm sàng hay không. Trong một nghiên cứu khác, những bệnh nhân lần đầu bị NMCT thành trước với ST chênh lên được can thiệp mạch vành qua da tiên phát ở ngày đầu sau nhồi máu, sau đó được phân ngẫu nhiên tiêm TM canrenone (một thuốc kháng TTCK đường tiêm), rồi tiếp tục uống spironolactone trong 30 ngày. Kết quả, liệu pháp kháng TTCK được dung nạp tốt và có liên quan với sự cải thiện đáng kể hiện tượng tái cấu trúc thất và hình thành collagen [8]. Như vậy, sử dụng sớm kháng TTCK sau NMCT hy vọng sẽ dự phòng được RLCNTTTT.

3. Bệnh nhân suy tim NYHA II và rối loạn chức năng tâm thu thất trái

So với suy tim nặng (NYHA III-IV), vai trò của kháng TTCK trong giảm ĐTDT ở bệnh nhân suy tim nhẹ (NYHA II) và RLCNTTTT ít được đề cập hơn. AREA IN-CHF (Anti-remodelling Effect of Canrenone in Patients with Mild Chronic Heart Failure) là một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng nhằm đánh giá hiệu quả của canrenone ở bệnh nhân suy tim NYHA II. Nghiên cứu bao gồm 382 bệnh nhân, bệnh nhân nhóm nghiên cứu ngoài liệu trình chuẩn điều trị suy tim như nhóm chứng còn được bổ sung canrenone liều 25-50 mg/ngày. Kết quả sau 12 tháng các thông số sau đây của nhóm canrenone cải thiện có ý nghĩa so với nhóm chứng: EF tăng hơn ($p = 0,04$), nồng độ BNP (Brain natriuretic peptide) giảm hơn (-37% so với -8%, $p = 0,0001$), đường kính nhĩ trái giảm hơn (-4% sv 0,2%; $p = 0,02$), kết cục phối hợp tử vong và nhập viện do nguyên nhân tim thấp hơn (8% sv 15%; $p = 0,02$), đột tử trong nhóm canrenone cũng thấp hơn (4 bệnh nhân so với 7 bệnh nhân), chỉ có 0,9% bệnh nhân của nhóm canrenone tiến triển từ NYHA II lên NYHA III-IV so với 3,8% của nhóm chứng, Mặc dầu chưa thể rút ra kết luận chắc chắn nào do cỡ mẫu tương đối nhỏ và thời gian theo dõi ngắn, nhưng các tác giả cho rằng canrenone có tiềm năng cải thiện tiên lượng bệnh nhân suy tim nhẹ [1].

Hiệu quả giảm ĐTDT của eplerenone ở bệnh nhân suy tim NYHA II và RLCNTTTT đang được đánh giá trong một nghiên cứu đa trung tâm, quy mô lớn hơn là EMPHASIS-HF (Effect of Eplerenone versus Placebo on Cardiovascular Mortality and Heart Failure Hospitalization in Subjects With NYHA Class II Chronic Systolic Heart Failure) [9]. Nghiên cứu này sẽ hoàn thành vào năm 2011.

4. Bệnh nhân suy tim với chức năng tâm thu thất trái bảo tồn (STCNTTBT)

Tỷ lệ mới mắc STCNTTBT ngày càng gia tăng liên quan với tăng tuổi thọ, tăng béo phì và đái tháo đường [10]. Khác suy tim mạn với RLCNTTTT, điều trị nội khoa không làm giảm tử vong toàn bộ và ĐTDT ở bệnh nhân STCNTTBT. Trong nghiên cứu CHARM–Preserved Trial (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity in Patients with Preserved Systolic function), thuốc chẹn thụ thể angiotensin là candesartan có ích trong việc giảm tỷ lệ nhập viện do suy tim nhưng không làm giảm tử vong toàn bộ hay ĐTDT [11]. Vai trò của một thuốc chẹn thụ thể angiotensin khác là irbesartan cũng mới được công bố gần đây trong nghiên cứu IPRESERVE (Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Systolic Function trial) [12]. Theo nghiên cứu này, so với nhóm chứng, irbesartan không cải thiện kết cục tim mạch ở bệnh nhân STCNTTBT ($EF \geq 45\%$). Riêng với chẹn TTCK, mặc dầu bằng chứng cho thấy spironolactone cải thiện chức năng tâm trương của bệnh nhân STCNTTBT [13], nhưng hiện chưa có dữ liệu về hiệu quả của kháng TTCK trong giảm ĐTDT ở quần thể bệnh nhân này. Y giới đang chờ đợi kết quả từ nghiên cứu TOPCAT (Treatment of Preserved Systolic function in Cardiac Failure with an Aldosterone Antagonist) dự kiến công bố vào năm 2012 [14].

5. Bệnh nhân không có RLCNTTTT hoặc suy tim

Vai trò của kháng TTCK trong dự phòng ĐTDT ở bệnh nhân không có RLCNTTTT, chẳng hạn bệnh nhân THA nguyên phát kèm xơ hóa và/ hoặc phì đại cơ tim, chưa được chứng minh. Cả xơ hóa và phì đại cơ tim đều dẫn đến ĐTDT. Xơ hóa cơ tim gây gia tăng sự không đồng bộ điện học và làm biến đổi chức năng dẫn truyền. Phì đại thất và xơ hóa cơ tim liên quan với giảm dự trữ vành, thiếu máu cơ tim, và như vậy cả ĐTDT. Hiện tại chưa có một nghiên cứu quy mô lớn nào chứng minh ích lợi của kháng TTCK đối với ĐTDT ở bệnh nhân THA không có RLCNTTTT hoặc suy tim. Tuy nhiên, một phân tích dữ liệu của EPHEBUS cho thấy hầu như tất cả ích lợi của eplerenone trong việc giảm ĐTDT ở bệnh nhân bị RLCNTTTT và suy tim sau NMCT xảy ra ở bệnh nhân có tiền sử THA ngay cả khi họ không có biểu hiện THA ở thời điểm NMCT [15]. Điều này có thể được giải thích bởi khả năng ngăn chặn hiện tượng tái cấu trúc điện học bất lợi liên quan với tăng hoạt động TTCK.

Kháng TTCK cũng có thể đóng một vai trò trong việc dự phòng ĐTDT ở bệnh nhân bị bệnh động mạch vành tắc nghẽn nhưng không có bất thường cấu trúc tâm thất. Trên thực nghiệm, kháng TTCK cải thiện chức năng nội mạc trong chứng tăng lipid máu, ngăn chặn phát triển xơ vữa động mạch ở chuột *ApoE* và loài linh trưởng [16,17]. Như vậy, mặc dầu chưa được chứng minh nhưng hiệu quả của kháng aldosterone trong dự phòng tiên phát ĐTDT có thể được giả định đối với bệnh nhân có RLCNTTTT với bất thường cấu trúc tâm thất (như là sự xơ hóa và phì đại) và cả bệnh nhân bị bệnh động mạch vành tắc nghẽn hoặc thiếu máu cơ tim nhưng không có bất thường cấu trúc.

II. CƠ CHẾ GIẢM ĐỘT TỬ DO TIM CỦA KHÁNG THỤ THỂ CORTICOID KHOÁNG

1. Aldosterone gia tăng sự trình diện của men chuyển angiotensine (ACE) và điều hòa lên thụ thể AT1 [18]. Như vậy, nồng độ aldosterone huyết thanh tăng trong bệnh cảnh suy tim hoặc hậu NMCT có thể dẫn đến tăng nồng độ và tác dụng của angiotensin II trên thụ thể AT1, tạo thành một vòng lẩn quẩn với sự hoạt hóa của hệ RAA làm gia tăng sản xuất aldosterone hơn nữa từ tuyến thượng thận. Mặc dầu thuốc UCMC và/ hoặc chẹn thụ thể AT1 có thể ức chế tạm thời sự sản xuất aldosterone, tuy nhiên, theo thời gian có “hiện tượng thoát ức chế” và nồng độ aldosterone tiếp tục tăng [19]. Hiện tượng này có thể được giải thích bởi hoạt động sản xuất angiotensine II độc lập với men chuyển (hiện tượng thoát angiotensine), sự sản xuất men chuyển không bị ức chế bởi thuốc UCMC, và sự sản xuất aldosterone độc lập với angiotensine II. Trong nghiên cứu RESOLVD (Randomised Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction), nồng độ aldosterone giảm đáng kể sau 17 tuần ở cả 2 nhánh điều trị (candesartan và enalapril), tuy nhiên, ở tuần thứ 43 đều trở về mức ban đầu ở tất cả các nhóm điều trị. Trong một nghiên cứu khác bao gồm 34 bệnh nhân suy tim, nồng độ aldosterone ở 11 bệnh nhân tiếp tục tăng mặc dầu men chuyển bị ức chế hoàn toàn [2]. Những dữ liệu này giải thích lý do tại sao cần phải phối hợp thuốc kháng đặc hiệu aldosterone với thuốc UCMC cho bệnh nhân suy tim.

2. Ở bệnh nhân suy tim, sự sản xuất quá mức aldosterone gây ứ natri và nước dẫn đến quá tải thể tích làm suy giảm hơn nữa khả năng bơm máu ra ngoại biên. Điều này dẫn đến hiện tượng co mạch hệ thống với giảm lưu lượng máu đến thận. Cuối cùng, hình thành một vòng lẩn quẩn với tăng phóng thích angiotensine II từ thận dẫn đến tăng aldosterone và quá tải thể tích hơn nữa. Aldosterone gây tăng nguy cơ loạn nhịp thất do làm tăng bài tiết kali và magnê ở thận. Điều này lý giải tại sao aldosterone làm tăng nguy cơ đột tử ở bệnh nhân suy tim và bệnh nhân sau NMCT. Ở bệnh nhân suy tim sung huyết, những tác động của aldosterone trên kali niệu và magnê niệu có thể bị hóa giải bởi những thuốc kháng TTCK, từ đó có thể dự phòng ĐTDT [2].

3. Tăng hoạt hóa thụ thể corticoid khoáng: Sự hoạt hóa của TTCK ở tế bào biểu mô ống thận quan trọng trong việc điều hòa nồng độ natri, kali và magnê ở ống lượn xa của cầu thận. Một số mô khác ngoài thận cũng trình diện TTCK, chủ yếu là cơ tim, thành mạch, và mô não [2, 3, 18]. Những phát hiện này gợi ý aldosterone có những hoạt động tại chỗ ở những mô khác nhau. Trong suy tim, cơ tim tăng trình diện TTCK [20]. Sự gia tăng sản xuất aldosterone và men chuyển angiotensine cũng được phát hiện ở tâm thất của bệnh nhân suy tim [3]. Điều này cho thấy aldosterone tham gia vào nhiễm độc tim mạch độc lập với hoạt động của angiotensine II, và có một mối quan hệ giữa nồng độ aldosterone với tất bệnh và tử vong tim mạch. Trong nghiên cứu CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study), tỷ lệ tử vong 6 tháng cao hơn có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân có nồng độ aldosterone ban đầu cao hơn giá trị trung bình [2].

Ngoài ra, cortisol có thể hoạt hóa TTCK ở một số mô như ống thận và thành mạch. Tuy nhiên, những mô này cũng trình diện men 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2 có tác dụng điều hòa sự chuyển đổi cortisol thành cortisone, do vậy, có thể không kích thích TTCK. Trong những bệnh lý có sự gia tăng các gốc oxy phản ứng (như suy tim, THA), men 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2 có thể bị điều hòa

xuống dẫn đến giảm chuyển đổi cortisol thành cortisone. Hậu quả, cortisol tăng có thể hoạt hóa TTCK. Cơ tim không trình diện men 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2, do vậy TTCK có thể trình diện bình thường ở đó nhưng không bị cortisol hoạt hóa. Tuy nhiên, với sự gia tăng phát sinh những gốc oxy phản ứng, phức hợp cortisol-TTCK bị hoạt hóa thông qua những cơ chế chưa được biết [3]. Ngoài ra, aldosterone cũng điều hòa xuống men glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) dẫn đến giảm dự trữ chất chống oxy hóa và tăng những gốc oxy phản ứng [21], kết cục là tăng hoạt hóa TTCK.

Sự hoạt hóa TTCK có thể trực tiếp ảnh hưởng đến những đặc điểm điện học của tâm thất tạo thành một cơ chất cho loạn nhịp và ĐTDT. Sự trình diện quá mức của TTCK ở tim chuột thực nghiệm dẫn đến loạn nhịp nguy hiểm [22]. Một số yếu tố có thể tham gia, trong đó, điện thế hoạt động của tâm thất bị kéo dài là dấu hiệu báo trước của loạn nhịp, đây là yếu tố nguy cơ độc lập của ĐTDT ở bệnh nhân suy tim [23]. Canrenone, một chất chuyển hóa hoạt động của spironolactone, có tác dụng làm giảm ngưỡng rung thất sau NMCT trên chuột thực nghiệm [24].

4. Điều biến chức năng kênh kali và kênh calci: Ở mức độ mô, sự hoạt hóa TTCK gây mất kali, gây chết tế bào theo chương trình, xơ hóa, phì đại, và hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm trung ương. Aldosterone có một hoạt động sinh xơ trực tiếp bằng cách tăng sản xuất collagen từ nguyên bào sợi của tim, tăng bộc lộ yếu tố PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) [2,3,25]. Trong một nghiên cứu ở chuột có HA bình thường, chuyển aldosterone trong 24 giờ dẫn đến tăng hiện tượng chết theo chương trình của tế bào cơ tim, tế bào cơ tim hoại tử lại là yếu tố kích thích gây xơ hóa cơ tim. Vì vậy, tăng chết tế bào theo chương trình và hoại tử cơ tim có thể là một cơ chế khác để giải thích hiện tượng xơ hóa cơ tim qua trung gian aldosterone [2]. Trong suy tim, nồng độ aldosterone có thể tăng gấp 20 lần bình thường và tham gia vào quá trình phát triển xơ hóa cơ tim. Trong nghiên cứu RALES, nồng độ huyết thanh của PIIINP (propeptide of type III collagen), một chỉ điểm huyết thanh của sự tổng hợp collagen, giảm có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân được điều trị bằng spironolactone [26]. Những bằng chứng này gợi ý aldosterone có một hoạt động tái cấu trúc bất lợi trên cơ tim và thúc đẩy xơ hóa cơ tim. Tăng xơ hóa cơ tim mà hậu quả là tái cấu trúc thất có thể thúc đẩy sự mất đồng bộ điện học và là cơ chất phát sinh loạn nhịp thất nặng.

Ở mức tế bào, sự trình diện quá mức của TTCK ở tế bào cơ tim gây nên hiện tượng tái cấu trúc kênh ion làm kéo dài tái cực thất liên quan với sự điều hòa lên dòng I_{Ca} và điều hòa xuống dòng I_{to} , dẫn đến loạn nhịp thất nguy hiểm. Tăng dòng I_{Ca} , giảm dòng I_{to} , hoặc cả hai biến đổi này đều kéo dài điện thế hoạt động của tim. Những thay đổi này xảy ra trong tuần đầu của NMCT trước khi xuất hiện những biến đổi hình thái tâm thất, và có thể dự phòng được bằng thuốc chẹn TTCK. Aldosterone cũng làm giảm dòng I_{to} ở tế bào cơ tim của bệnh nhân hoặc động vật bị suy tim [22, 27- 30].

5. Tăng trình diện kênh natri của tim: Aldosterone cũng điều hòa lên kênh natri tim (I_{Na}), kéo dài thời gian điện thế hoạt động ở tế bào cơ thất của chuột, và tác dụng này bị triệt tiêu khi dùng spironolactone [5]. Kéo dài thời gian điện thế hoạt động là một yếu tố sinh loạn nhịp quan trọng trong bệnh nguyên của ĐTDT ở bệnh nhân suy tim [28-30]. Mặc dù cơ chế mà kiểu điều hòa ion này tham gia vào sinh loạn nhịp chưa được làm rõ nhưng nó gợi ý một vai trò sinh loạn nhịp trong H/C Brugada. Đây là một bệnh lý di truyền do đột biến gen SCN5A mã hóa kênh natri của tim. Trong hội chứng này, ĐTDT có thể liên quan với sự hiện diện của xơ hóa cơ tim [31]. Và trên mô hình động vật, sự xơ hóa cơ tim có thể liên quan với giảm chức năng của gen SCN5A. Như

vậy, có khả năng sự trình diện của kênh natri và mức aldosterone quan hệ với nhau theo kiểu feedback, ở đó, sự giảm dòng natri dẫn đến tăng bù trừ sản xuất aldosterone và xơ hóa cơ tim [32]. Mặc dầu hiệu quả chưa được chứng minh nhưng việc điều trị sớm bằng thuốc chẹn TTCK cho bệnh nhân bị H/C Brugada hy vọng sẽ ngăn ngừa sự xuất hiện của xơ hóa cơ tim, và như vậy cả ĐTDT.

6. Tăng nồng độ norepinephrine: Sự hoạt hóa TTCK cũng gây ức chế sự thu nhận norepinephrine vào cơ tim dẫn đến tăng nồng độ norepinephrine lưu hành, tăng hoạt động thần kinh giao cảm và loạn nhịp thất [2]. Aldosterone cũng điều biến trương lực phó giao cảm dẫn đến giảm biến thiên tần số tim (HRV). Giảm HRV liên quan với tăng tử vong và ĐTDT ở bệnh nhân suy tim [2, 23]. Ngược lại, thuốc chẹn TTCK điều biến sự thu nhận norepinephrine và hoạt động phó giao cảm thông qua việc cải thiện biến thiên tần số tim, phân tán khoảng QT và chức năng của thụ thể áp lực, dẫn đến giảm loạn nhịp thất [2, 3, 28]. Trong một nghiên cứu của Ramires và cs ở bệnh nhân bị bệnh cơ tim giãn nguyên phát hoặc do TMCB, khi bổ sung spironolactone vào điều trị chuẩn đã làm giảm tần suất ngoại tâm thu thất và nhịp nhanh thất không bền bỉ [2]. Những thay đổi này cũng liên quan với sự gia tăng tính khả dụng của NO, chức năng nội mạc và tiêu cầu [1,2,3].

7. Thuốc chẹn TTCK cũng làm giảm nồng độ yếu tố ức chế hoạt hóa plasminogen, cải thiện tiêu sợi huyết và dự phòng huyết khối, giảm tần số tim đặc biệt vào những giờ sáng sớm [2,25,28]. Phát hiện này đặc biệt quan trọng bởi vì nó gợi ý việc ức chế hoạt động của aldosterone sẽ làm giảm xuất hiện cơn thiếu máu cục bộ vào sáng sớm, thời điểm mà tần suất ĐTDT xảy ra gấp 2,5 lần ở bệnh nhân suy tim.

8. Aldosterone còn có những hoạt động tiền viêm, sinh xơ vữa và thúc đẩy rối loạn chức năng nội mạc: Đáp ứng viêm của hệ thống tim mạch đối với corticoid khoáng mà đặc biệt là aldosterone đã được chứng minh. Đáp ứng viêm này bao gồm sự điều hòa lên những chất trung gian như yếu tố nhân λ B, protein 1 hoạt hóa, những phân tử kết dính tế bào và endothelin 1, điều hòa lên MAP kinases (mitogen-activated protein kinases) [18].

Sự giãn mạch phụ thuộc nội mạc bị giảm khi đáp ứng với acetylcholine là do giảm tính sinh khả dụng của NO qua trung gian aldosterone được xem là cơ chế quan trọng của rối loạn chức năng nội mạc. Ở bệnh nhân suy tim, sự giãn mạch phụ thuộc nội mạc qua trung gian NO bị giảm (mà góp phần vào sự gia tăng kháng lực mạch máu) được xem là yếu tố dự đoán quan trọng biến cố tim tương lai. Ngược lại, bệnh nhân suy tim được điều trị bằng spironolactone trong 1 tháng đã tăng đáng kể lưu lượng dòng mạch cẳng tay phụ thuộc nội mạc [33]. Trên thực nghiệm, nghiên cứu của Carmem LS và cs đã chứng minh thuốc chẹn TTCK cải thiện rối loạn chức năng vận mạch và stress oxy hóa ở chuột bị suy tim sau NMCT [34]. Trong nghiên cứu này, Eplerenone đã bình thường hóa sự giãn mạch tối đa phụ thuộc nội mạc, phục hồi sự phosphoryl hóa eNOS, và giảm hình thành các gốc oxy phản ứng.

Trên thực nghiệm, sử dụng thuốc chẹn TTCK chọn lọc là eplerenone ngay sau NMCT ở chuột đã gia tăng sự xâm nhập của đại thực bào và tăng thoái qua những cytokine kích thích liên sẹo (protein hóa ứng động bạch cầu đơn nhân, yếu tố hoại tử u (TNF), interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-10, và interleukin-4) và yếu tố XIIIa ở vùng cơ tim nhồi máu dẫn đến tăng tân sinh mạch máu, giảm hiện tượng giãn-mỏng thành cơ tim bị nhồi máu, và cải thiện chức năng thất trái [35]. Cơ chế này phần nào có

thể giải thích hiệu quả của eplerenone trên tử vong 30 ngày sau NMCT [36]. Hiện tượng mỏng - giãn tiền triển là biến cố của những ngày đầu sau NMCT. Sự cải thiện bề dày sẹo nhồi máu làm giảm sức căng thành, ngăn ngừa sự lan rộng nhồi máu và hiện tượng tái cấu trúc ở những vị trí không nhồi máu. Giảm hiện tượng tái cấu trúc sớm của tâm thất có thể cải thiện sự đồng bộ của dẫn truyền thất, nhờ vậy giảm loạn nhịp thất nguy hiểm. Tuy nhiên, những cơ chế khác như ngăn ngừa tái cấu trúc điện học và rối loạn chức năng nội mạc có vai trò đặc biệt quan trọng [2,3,37].

Trên cơ sở những bằng chứng này, có thể kết luận rằng mặc dầu không phải là nhóm thuốc chống loạn nhịp nhưng các thuốc chẹn TTCK có hiệu quả dự phòng ĐTDT. Tùy theo bệnh cảnh lâm sàng, một hoặc nhiều hơn trong số những cơ chế này có thể đặc biệt quan trọng trong dự phòng ĐTDT. Ích lợi của thuốc chẹn TTCK trong dự phòng sớm ĐTDT sau NMCT có thể do những tác động của nó trên tái cấu trúc điện học, trong khi đó, những tác động trên tái cấu trúc thất, hình thành collagen và phì đại cơ tim có thể có tầm quan trọng tương đương hoặc lớn hơn trong dự phòng về lâu dài ĐTDT ở bệnh nhân suy tim và RLCNTTTT. Dữ liệu hiện nay chủ yếu tập trung vào nhóm bệnh nhân có EF thấp và suy tim sung huyết, vì vậy, cần có những nghiên cứu mới để mở rộng chỉ định nhằm dự phòng ĐTDT cho những nhóm bệnh nhân khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alessandro B, Gian FM, Giuseppe C. Anti-remodelling effect of canrenone in patients with mild chronic heart failure (AREA IN-CHF study): final results. *European Journal of Heart Failure*. 2009; 11(1):68-76.
2. Sahiner L, Oto A. Value of non-antiarrhythmic drugs in preventing sudden cardiac death: Aldosterone antagonists. *Cardiac Arrhythmias 2005*. Antonio Ravie. Springer.
3. Bertram Pitt, Geoffrey S. Pitt. Should aldosterone antagonists be considered as primary therapy for prevention of sudden cardiac death? *Circulation*. 2007;115:2976-2982.
4. Pitt B, Zannad F, Remme WJ. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999; 341: 709–717.
5. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1309–1321.
6. Pitt B, White H, Nicolau J et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 425–431.
7. Beygui F, Collet JP, Benoliel JJ et al. High plasma aldosterone levels on admission are associated with death in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2006; 114: 2604–2610.
8. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003; 107: 2559–65.

9. Aldosterone Antagonist Therapy for Adults With Heart Failure and Preserved Systolic Function. <http://www.clinicaltrials.gov>. 2007.

10. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA*. 2006; 296: 2209–16.

11. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003; 362: 777–81.

12. Barry MM, Peter EC, John JM. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE). *NEJM*. 2008.

13. Mottram PM, Haluska B, Leano R. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Circulation*. 2004; 110: 558–565.

14. Aldosterone Antagonist Therapy for Adults With Heart Failure and Preserved Systolic Function (TOPCAT). <http://www.clinicaltrials.gov>. 2007.

15. Pitt B, Krum H, Niclau JC. The EPHESUS trial: effect of eplerenone in patients with a baseline history of hypertension. *Circulation*. 2003; 108 (suppl): 599. Abstract.

16. Rajagopalan S, Duquaine D, King S. Mineralocorticoid receptor antagonism in experimental atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 2212–16.

17. Takai S, Jin D, Muramatsu M, Kirimura K. Eplerenone inhibits atherosclerosis in nonhuman primates. *Hypertension*. 2005; 46: 1135–39.

18. Schiffrin EL. Effects of aldosterone on the vasculature. *Hypertension*. 2006; 47: 312–318.

19. Pitt B. "Escape" of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor: implications for therapy. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1995; 9: 145–149.

20. Yoshida M, Ma J, Tomita T. Mineralocorticoid receptor is overexpressed in cardiomyocytes of patients with congestive heart failure. *Congest Heart Fail*. 2005; 11: 12–16.

21. Leopold JA, Dam A, Maron BA. Aldosterone impairs vascular reactivity by decreasing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. *Nat Med*. 2007; 13: 189–197.

22. Ouvrard-Pascaud A, Sainte-Marie Y, Benitah JP. Conditional mineralocorticoid receptor expression in the heart leads to life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2005; 111: 3025–3033.

23. Zipes DP, Camm AJ, Borggreffe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation*. 2006; 114: e385–e484.

24. Cittadini A, Monti MG, Isgaard J. Aldosterone receptor blockade improves left ventricular remodeling and increases ventricular fibrillation threshold in experimental heart failure. *Cardiovasc Res*. 2003; 58: 555–564.

25. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1689–97.

26. Zannad F, Alla F, Douset B et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients

with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Circulation*. 2000; 102:2700-06.

ĐỀ KHÁNG INSULIN TRONG TAI BIẾN MẠCH MÁU NÃO

Hoàng Khánh* , Lê Thanh Hải**

** Trường Đại học Y Dược Huế,*

*** Ban bảo vệ sức khỏe tỉnh Thừa Thiên Huế*

Hiện nay, ngoài những yếu tố nguy cơ (YTNC) cổ điển đã và đang nghiên cứu trên nhóm bệnh tai biến mạch máu não (TBMMN), thì việc nghiên cứu tình trạng kháng insulin trên bệnh TBMMN, sẽ bổ sung thêm một YTNC mới vào bức tranh tổng thể các YTNC của bệnh TBMMN nói riêng và bệnh lý mạch máu nói chung ở Việt nam. Vậy cơ chế bệnh sinh của đề kháng insulin trong bệnh lý mạch máu nói chung và trong TBMMN như thế nào?

I. CƠ CHẾ SINH BỆNH CỦA KHÁNG INSULIN

Một câu hỏi được đặt ra là: Kháng insulin và cường insulin máu khi đói và/hoặc sau khi uống glucose là một dấu chỉ điểm đơn thuần hay là một yếu tố nguy cơ thật sự của bệnh lý mạch máu? Kháng insulin và cường insulin máu có thể có một tác dụng ảnh hưởng đến quá trình sinh xơ vữa, hoặc trực tiếp hoặc gián tiếp qua những bất thường chuyển hoá, tăng huyết áp và béo phì trung tâm. Trong thực nghiệm việc cho insulin và gây kháng insulin có thể thúc đẩy sự tiến triển của những tổn thương xơ vữa, ngăn chặn sự thoái triển, thậm chí ức chế tác dụng bảo vệ của estrogen

- Kháng insulin và cường insulin máu tác động trực tiếp lên thành động mạch

Insulin có tác dụng kích thích sự tăng sinh của những tế bào thành động mạch. Tác dụng này có thể trung gian sự gia tăng sản xuất của IGF1. Ngoài ra, lượng insulin máu cao có thể làm giảm hoạt tính của của những thụ thể đặc hiệu trên các đại thực bào đối với những sản phẩm cuối của glycosyl hoá (advanced glycosylation end products) và thúc đẩy các tác dụng có hại của những sản phẩm này trên thành động mạch. Kháng insulin hiện diện trong hai nhóm bệnh nhồi máu não và xuất huyết não và IGF-1 huyết tương có thể chiếm một vai trò quan trọng trong KI ở bệnh nhân TBMMN cấp. Kháng Insulin là yếu tố nguy cơ mạnh nhất của dày lớp áo trong - áo giữa của động mạch cảnh. Một vấn đề được coi là phát hiện quan trọng là hầu hết các thiếu máu cục bộ não có nguồn gốc từ các mạch lớn vùng cổ như động mạch cảnh, nơi ta có thể can thiệp dễ dàng bằng phẫu thuật để cắt bỏ lớp áo trong giúp dự phòng và điều trị thiếu máu cục bộ não [1],[4],[5].

- Tác dụng gián tiếp của insulin qua trung gian các rối loạn lipid

Sự gia tăng của VLDL (nhất là do tăng sản xuất ở gan) có tương quan thuận với mức độ kháng insulin và cường insulin. Ngoài ra, nồng độ HDL (đặc biệt là HDL2) lại có tương quan nghịch với cường insulin. Các rối loạn lipid khác cũng được quan sát thấy trong cường insulin: tích tụ các chất tồn lưu của VLDL dễ bị các đại thực bào bắt giữ và có đặc tính sinh xơ vữa mạnh, tăng LDL nhỏ đậm đặc sinh xơ vữa mạnh hơn, giảm hoạt tính các thụ thể đối với HDL [19].

- Tác dụng gián tiếp của insulin qua trung gian THA

Mối liên quan giữa THA và kháng insulin-cường insulin đã được nói đến trước đây, chỉ nhấn mạnh ở đây vai trò của insulin trên mạch máu như làm tăng nhạy cảm

của mạch máu đối với các kích thích của các chất gây co mạch, giảm các prostaglandine dẫn mạch và phì đại thành mạch qua trung gian IGF-1 [2],[3], [16].

- Tác dụng sinh huyết khối do giảm quá trình huỷ fibrine

Sự gia tăng của PAI-1 (chất ức chế hoạt hoá plasminogen 1) có vai trò sinh xơ vữa qua tác dụng làm giảm quá trình huỷ fibrin. Có sự tương quan độc lập giữa tăng PAI-1 và insulin máu khi đói ở người bình thường, béo phì, ĐTĐ hay có bệnh mạch vành. Ngược lại, các biện pháp làm giảm kháng insulin sẽ làm giảm song song insulin máu, PAI-1 và triglyceride. Có sự tương quan thuận giữ KI và một số yếu tố nguy cơ quan trọng của bệnh TBMMN như glucose, lipid, huyết áp, t-PA (tissue type plasminogen activator), PAI-1(plasminogen activator inhibitor-1) [9], [11], [21]. Tuy nhiên, các giả thuyết này cần được kiểm chứng vì người ta nhận thấy PAI-1 lại không thay đổi khi cho insulin liều cao ở động vật thí nghiệm, khi sử dụng insulin tiêm dưới da trong điều trị ở bệnh nhân ĐTĐPTI, trong u tiết insulin (insulinome), và trong các tình trạng kháng insulin thứ phát do cường vỏ thượng thận (hypercorticisme) và bệnh to cục (acromegalie) [29].

- Insulin làm giảm nồng độ calcium nội bào và giảm co thắt của các tế bào cơ trơn

Sự dẫn mạch do insulin bị suy giảm ở những người mà sự bắt giữ glucose kém do kháng insulin. Cho tế bào cơ trơn của động mạch đùi chó phân lập tiếp xúc với insulin ngắn hạn đã làm giảm luồng Ca^{++} đi vào tế bào do serotonin và giảm Ca^{++} nội bào (Kahn và cộng sự). Trong một nghiên cứu thực nghiệm khác tác giả cũng nhận thấy nồng độ insulin sinh lý sẽ làm giảm luồng Ca^{++} đi vào tế bào dưới tác dụng của 5-hydroxytryptophane (5-HT) ở động mạch đùi của bò. Tuy vậy, luồng Ca^{++} được tiết ra từ túi lưới nội bào thì không bị ảnh hưởng. Gernazich cùng cộng sự qua nghiên cứu đã làm sáng tỏ một cơ chế sinh lý bệnh mới liên quan đến sự thay đổi huyết động Ca^{++} trong các tiểu động mạch não mà có thể dẫn đến tai biến mạch máu não.

- Sự dẫn mạch do insulin và bắt giữ glucose do insulin có liên hệ về mặt chức năng

Chuyển insulin liều sinh lý vào trong động mạch sẽ làm dẫn động mạch cánh tay, sự dẫn mạch này được làm mạnh thêm khi chuyển cùng lúc D-glucose. Hiện tượng này gợi ý một mối liên hệ có ý nghĩa về mặt chức năng giữa tác dụng chuyển hoá và mạch máu của insulin trên các tế bào nội mô (Cleland và cộng sự) [6], [7], [8], [20], [25].

- Vai trò dẫn mạch của insulin do tác động lên sự dịch chuyển ion Ca^{2+} và bơm Na^+/K^+

Tack đã chuyển Ouabain, một chất ức chế đặc hiệu bơm Na^+/K^+ -ATPase, vào động mạch cánh tay trước và trong khi làm nghiệm pháp kim giữ đẳng đường máu trong lúc làm tăng insulin. Sự tăng tiết kali từ tế bào đã bị ức chế một phần bởi insulin. Kết quả này cho thấy insulin đã có tác dụng gây dẫn mạch bằng cách kích thích bơm Na^+/K^+ -ATPase. Sự hoạt hoá bơm này có thể xảy ra ở các tế bào nội mô hơn là tế bào cơ trơn thành mạch, và do đó đã góp phần vào sự dẫn mạch phụ thuộc nội mô khi đáp ứng với insulin. Insulin là một hoóc môn mạch máu, ngoài khả năng ảnh hưởng lên chuyển hoá trung gian, nó còn đóng vai trò quan trọng trong điều hoà tim mạch và sinh lý bệnh của bệnh tim mạch như THA nguyên phát, suy tim sung huyết và xơ vữa động mạch. Insulin gây ra tăng áp qua cơ chế tăng hoạt giao cảm, ứ muối và tăng sinh cơ trơn thành mạch. Trái lại, một số bằng chứng cho rằng insulin làm giảm sức đề kháng thành mạch và làm tăng dòng chảy của mạch đặc biệt là ở cơ

vân, chứng tỏ insulin là một chất dẫn mạch. Một số cơ chế gây dẫn mạch do insulin đã được đưa ra. Insulin làm tăng sự đi ra của Ca^{++} từ tế bào cơ trơn mạch máu qua hoạt hoá $Ca(2+)$ -ATPase màng huyết tương và làm tăng phân cực qua kích thích $Na(+)$, $K(+)$ -ATPase và bơm Natri/Kali. Insulin cũng kích thích tổng hợp NO (Nitric Oxide) và tăng giải phóng NO từ tế bào nội mạc mạch máu làm dẫn mạch. Tăng AMP vòng do insulin gây ra. THA liên quan với kháng insulin và tăng insulin máu. Kháng insulin gây ra tăng huyết áp qua tăng hoạt giao cảm, rối loạn chức năng nội mạc và làm giảm hoạt tính dẫn mạch của insulin. Vì vậy, insulin được xem như là một peptide hoạt mạch, cần có nhiều nghiên cứu hơn để làm sáng tỏ vai trò ảnh hưởng lên huyết động của nó [13].

Tương tự, Johnstone và cộng sự nhận thấy sự dẫn mạch phụ thuộc nội mô bất thường trong ĐTĐ thực nghiệm. Đáp ứng của luồng máu cánh tay đối với nitroprussiate và verapamil, và đáp ứng cơ mạch đối với phenylephrine là giống nhau giữa người bình thường và ĐTĐ. Ở người ĐTĐ, sự dẫn mạch phụ thuộc nội mô tương quan nghịch với nồng độ insulin huyết thanh nhưng không tương quan với đường máu, GHb (glycated hemoglobine), hay thời gian mắc bệnh. Điều này giả thích tần suất cao của bệnh mạch máu ở các bệnh nhân ĐTĐ phụ thuộc insulin [22], [23], [27], [28].

- Kháng insulin tác dụng làm rối loạn chức năng kênh $K(+)$ qua thực nghiệm

Kháng insulin làm tăng nguy cơ TBMMN ở người, một yếu tố chính gây bệnh là làm thay đổi chức năng mạch máu não kết quả từ thay đổi chức năng kênh $K(+)$. Trong nghiên cứu này tác giả xem xét khả năng dẫn mạch qua trung gian kênh $K(+)$ ở những động mạch bị kháng insulin ở não. Nghiên cứu được thực hiện trên những động mạch não giữa đơn độc tăng áp của những con chuột có tình trạng kháng insulin do ăn chế độ ăn giàu fructose. Kết quả nghiên cứu cho thấy tình trạng kháng insulin gây ra rối loạn chức năng kênh $K(+)$ qua trung gian dạng oxygen phản ứng. Sự thay đổi đáp ứng mạch phụ thuộc kênh $K+$ và Ca^{++} có thể làm tăng nguy cơ cao những biến cố mạch não trong tình trạng sẵn có kháng insulin. Điều trị trước với superoxide dismutase kết hợp với catalase làm cải thiện được đáp ứng dẫn mạch ở những động mạch não có tình trạng kháng insulin [26]

- Tác dụng dẫn mạch vành của insulin và IGF-1 trong nghiên cứu thực nghiệm

Hasdai đã khảo sát vai trò điều hoà trương lực mạch vành trên các động mạch vành ở thượng tâm mạc của heo. Cả insulin và IGF-1 đều có tác dụng làm giảm trương lực của động mạch vành ở thượng tâm mạc sau khi co thắt dưới kích thích của endothelin-1. Việc lấy bỏ lớp nội mô mạch máu đã không làm thay đổi đáp ứng này. Như vậy, cả insulin và IGF-1 đều gây dẫn mạch vành không phụ thuộc nội mô, có thể qua cơ chế hoạt hoá kênh kali [24].

- Insulin tác dụng lên sự dẫn mạch qua trung gian acetylcholine

Taddei và cộng sự ở Ý đã so sánh tác dụng của insulin khi tiêm vào động mạch cánh tay lên những thay đổi của luồng máu gây ra bởi acetylcholine (một chất dẫn mạch phụ thuộc nội mô) hoặc Sodium Nitroprussiate (chất dẫn mạch không phụ thuộc nội mô) ở người bình thường và bệnh nhân THA nhẹ và trung bình. Ở cả 2 nhóm tác giả nhận thấy:

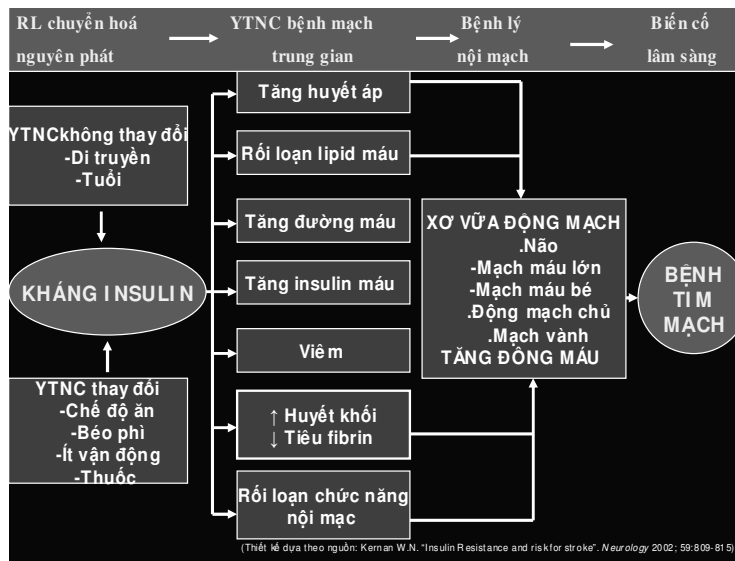
- Bản thân insulin không ảnh hưởng đến luồng máu ở cánh tay.

- Insulin đẩy mạnh tác dụng dẫn mạch của acetylcholine, hiệu quả này giảm đi khi ức chế sự tổng hợp oxide nitric của tế bào nội mô ở người bình thường, hoặc tiêm ouabain vào động mạch cánh tay ở người THA (chất ức chế Na^+/K^+ -ATPase).

- Insulin không có ảnh hưởng lên sự dẫn mạch do tác dụng của Sodium Nitroprussiate.

II. KHÁNG INSULIN LÀ YẾU TỐ NGUY CƠ CỦA XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH

Hai chất gây dẫn mạch chính, NO (nitric oxide) và prostacyclin, duy trì hoạt động mạch máu, ức chế kết tập tiểu cầu và chống tạo huyết khối. Những nghiên cứu gần đây cho thấy chúng còn có khả năng chống viêm và như thế có khả năng chống sinh xơ vữa. Gần đây người ta chú ý thấy insulin kích thích giải phóng NO bởi nội bào. Insulin là một chất dẫn mạch, có hoạt tính chống kết tập tiểu cầu và chống viêm. Hoạt tính chống viêm tương tự như thiazolidinediones (TZDs), troglitazone và rosiglitazone, gợi ý khả năng tiềm tàng chống xơ vữa của chúng. Khả năng chống sinh xơ vữa của insulin và TZDs là quan trọng do hai tình trạng kháng insulin chính, béo phì và đái đường tít 2, có liên quan làm gia tăng rõ BMV và TBMMN do xơ vữa. Những quan sát gần đây cho thấy có sự dính líu rõ vai trò bệnh sinh gây xơ vữa của tình trạng kháng insulin và giúp xây dựng hướng điều trị toàn diện giúp phòng sinh xơ vữa động mạch và những biến chứng của chúng [18], [22].



Sơ đồ 1. Đề kháng insulin và biến cố tim mạch

III. NGHIÊN CỨU VỀ TẦN SUẤT MẮC BỆNH - YẾU TỐ NGUY CƠ GÂY TAI BIẾN MẠCH MÁU NÃO

Mặc dù đã có nhiều YTNC được nghiên cứu trên nhóm bệnh TBMMN song vẫn chưa giải thích một cách đầy đủ sự khác biệt về tần suất mắc bệnh TBMMN ở các khu vực khác nhau trên thế giới.

Phải chăng sự khác biệt này là do tần suất phân bố của các YTNC khác nhau giữa các sắc tộc? Do sự hiện diện một số YTNC có tính đặc thù riêng cho từng sắc tộc khác nhau trên thế giới? Đây là một câu hỏi lớn được đặt ra cho các nhà nghiên cứu bệnh tim mạch.

Riêng ở Châu Á đây cũng là một vấn đề đang được quan tâm, những năm gần đây qua các công trình nghiên cứu dịch tễ học bệnh tim mạch ở Châu Á cho thấy tần suất mắc bệnh tim mạch trong đó có bệnh TBMMN gia tăng nhanh so với Châu lục khác trên thế giới, trong khi đó các nhà nghiên cứu cũng nhận thấy có một số YTNC có tần suất cao ở phương Tây như béo phì, rối loạn lipid máu thì không phải là YTNC nổi trội ở cộng đồng cư dân Châu Á. Phải chăng đã có sự xuất hiện một số YTNC mang tính đặc thù riêng trong cộng đồng cư dân Châu Á so với Châu lục khác?

Để làm rõ vấn đề này, chúng ta trở lại tìm hiểu một số công trình nghiên cứu phân bố của các YTNC bệnh tim mạch trên thế giới. Công trình nghiên cứu của Charturvedi (International Centre for Circulatory Health and Department of Epidemiology and Public Health- London) là một trong những công trình đi sâu vào vấn đề này. Điểm thuận lợi của công trình nghiên cứu này là có thể so sánh được tần suất các YTNC ở các sắc tộc khác nhau trong một không gian địa lý ở một nước, do ở Anh là một quốc gia thuộc Châu Âu nhưng lại có đến 7% người định cư không phải gốc Châu Âu. Hầu hết những người này là cư dân Nam Á (đa số đến từ Ấn Độ) hay người Châu Phi da đen (đến từ vùng Ca ri bê và Tây Phi) [24].

Đứng ở góc độ bệnh tim thiếu máu cục bộ, nghiên cứu cho thấy người Nam Á có nguy cơ mắc bệnh và tử vong cao hơn. Ở Anh, tỷ lệ tử vong do bệnh tim thiếu máu cục bộ ở người Nam Á ở cả 2 giới cao gấp 1,5 lần so với các cộng đồng cư dân khác. Sự khác nhau về sắc tộc này thể hiện rõ nhất ở nhóm người trẻ tuổi. Những sự khác biệt về sắc tộc đã được nghiên cứu một cách rộng rãi, trong khi những YTNC cổ điển như hút thuốc lá, THA, béo phì và cholesterol máu thay đổi về căn bản giữa các nhóm người Nam Á, nhưng tần suất những YTNC này cho thấy tương đương hay thấp hơn so với người Châu Âu. Còn các yếu tố như rối loạn dung nạp glucose, béo phì trung tâm (xác định bằng cách đo vòng bụng và vòng hông), triglyceride lúc đói và nồng độ insulin cho thấy cao hơn người Châu Âu, những yếu tố này là biểu hiện chính của hội chứng kháng insulin, một nhóm các rối loạn chuyển hoá bao gồm tăng insulin máu, tăng glucose máu, ĐTDĐ và rối loạn lipid máu với đặc trưng tăng triglyceride máu và giảm HDL. Vai trò tiềm tàng của kháng insulin trong nguyên nhân bệnh sinh bệnh mạch vành ở người Nam Á đã thúc đẩy các nhà nghiên cứu đi sâu vào khám phá đầu mối này như là một cơ chế chính xác của mối liên quan giữa bệnh tim thiếu máu cục bộ và kháng insulin. Tâm điểm của nghiên cứu cũng đã xoay vào yếu tố gây viêm, nhiễm khuẩn, các yếu tố huyết động và rối loạn chức năng nội mạc mạch máu. Nồng độ CRP (C reactive protein) cũng cho thấy tăng ở người Nam Á, CRP có tương quan mạnh với insulin lúc đói và sau khi kích thích bằng glucose và có giá trị tiên đoán độc lập nguy cơ bệnh tim thiếu máu cục bộ. Lipoprotein(a), PAI-1 và homocysteine máu cũng gia tăng ở người Nam Á và chức năng nội mạc suy yếu cũng là những YTNC dự phần mang tính đặc thù sắc tộc.

Ngoài việc chỉ ra sự khác biệt tần suất khác nhau của các YTNC trong các sắc tộc trong bệnh lý tim thiếu máu cục bộ, nghiên cứu này đã đề cập đến khác biệt trong tần suất các YTNC và đã chỉ ra một số YTNC có tính đặc thù ở cư dân Châu Á trong bệnh TBMMN. Nghiên cứu đã đi đến kết luận người Nam Á có nguy cơ mắc bệnh TBMMN

cao gấp 1,5 lần khi so sánh với người Châu Âu sống ở Anh. THA là YTNC được xác lập, ngoài ra nghiên cứu đã chỉ ra mặt trái của tình trạng kháng insulin có thể đóng một vai trò trong bệnh sinh bệnh TBMMN ở cộng đồng cư dân Nam Á, đây là một vấn đề cần nghiên cứu để làm sáng tỏ thêm [10].

Trái với tần suất mắc bệnh tim thiếu máu cục bộ thấp hơn ở cộng đồng người Ca ri bê gốc Phi so với các cộng đồng cư dân khác, thì sắc tộc này lại có nguy cơ cao mắc bệnh TBMMN gấp 1,5 - 2,5 lần so với cộng đồng chung. Đa số nguyên nhân TBMMN là do thuyên tắc mạch máu. Tuy nhiên, khả năng sống sót sau TBMMN cao hơn ở người Ca ri bê gốc Phi. Những YTNC bệnh TBMMN ở nữ cao hơn nam, sự khác biệt về sắc tộc được phản ánh qua số đo huyết áp, với trị số huyết áp trung bình lúc nghỉ ở giới nam và nữ người Ca ri bê gốc Phi là cao hơn 6 mmHg và 17mmHg so với người Châu Âu. Thêm nữa, có bằng chứng cho rằng mức độ thương tổn cơ quan đích, dày thất trái, giai đoạn cuối của bệnh thận và bệnh tổ chức lưới cao hơn có thể đóng vai trò trong khác biệt sắc tộc

Có thể tổng kết các điểm chính trong sự khác biệt sắc tộc của bệnh lý tim mạch trong đó có bệnh TBMMN của nghiên cứu trên như sau:

- Người Nam Á có nguy cơ cao bệnh tim mạch trong đó có TBMMN so với người Châu Âu có lẽ do tăng tình trạng kháng insulin và các yếu tố liên quan như viêm và rối loạn chức năng nội mạc mạch máu

- Người Ca ri bê gốc Phi có nguy cơ thấp bệnh tim mạch so với người Châu Âu, mặc dù cũng có tình trạng kháng insulin tăng, chính sự khác biệt về lipid và lipoprotein giải thích cho sự khác biệt này

- Trong mỗi nhóm sắc tộc, những yếu tố thói quen tập quán như hút thuốc và sử dụng cholesterol làm tăng nguy cơ cao

Hajat và cs. cũng đã tiến hành nghiên cứu tìm hiểu sự khác biệt về sắc tộc trong các YTNC bệnh mạch não và các thể TBMMN. Mục đích của nghiên cứu này là xác định tần suất những YTNC bệnh mạch não ở những bệnh nhân TBMMN ở cộng đồng cư dân Nam Luân đôn-Anh và tìm hiểu mối liên quan của những YTNC này với cả yếu tố sắc tộc và thể TBMMN. Mẫu nghiên cứu 1.254 bệnh nhân TBMMN thu thập từ 1995-1998 trong đó có 995 bệnh nhân (79,3%) người da trắng, 203 bệnh nhân (16,2%) người da đen, 52 (4,1%) có nguồn gốc sắc tộc khác và 4(0,3%) là không rõ nguồn gốc sắc tộc. Sử dụng phân tích đa biến, kết quả cho thấy, tuổi cao ($p < 0,001$) và tiền sử TBMMN là liên quan độc lập với NMN hơn XHN. Rung nhĩ liên quan với nhóm NMN không khuyết ($p = 0,02$), NMN tuần hoàn trước toàn bộ ($p = 0,007$), NMN tuần hoàn trước từng phần ($p = 0,02$) so với nhóm do khuyết não. Tất cả các YTNC là tương tự trong các thể NMN. Các YTNC là tương tự trong các thể XHN dựa vào kết quả phân tích đa biến. THA ($p < 0,001$) và ĐTĐ ($p < 0,001$) là chiếm tần suất cao trong cộng đồng người da đen. Kết luận cho thấy những YTNC bệnh TBMMN trong cộng đồng người da đen ở Anh là tương tự như YTNC bệnh TBMMN trong cộng đồng người da đen ở Mỹ, nhưng những YTNC khác nhau giữa các sắc tộc ở Anh [12].

Chính những nghiên cứu trên đã phần nào phác họa được sự khác biệt của các YTNC bệnh tim mạch trong đó có bệnh TBMMN giữa các sắc tộc và vùng miền khác nhau, và đã chỉ ra được một số YTNC có tính đặc thù đối với cộng đồng cư dân Châu Á. Cụ thể đã nhấn mạnh đến tầm quan trọng của kháng insulin

ở cộng đồng cư dân Châu Á trong bệnh sinh của bệnh TBMMN. Nghiên cứu tình trạng kháng insulin ở bệnh nhân TBMMN ở Việt nam hy vọng sẽ giúp xác lập thêm vai trò của YTNC này trên bệnh TBMMN nói riêng và bệnh tim mạch nói chung ở Châu Á.

IV. DỊCH TỄ HỌC VỀ TÌNH TRẠNG KHÁNG INSULIN

1. Lược sử về tình trạng kháng insulin

Vào năm 1988, Gerald Reaven đã giới thiệu hội chứng X trong sự kết chùm với các YTNC bệnh tim mạch như THA, rối loạn dung nạp glucose, triglyceride máu cao và nồng độ HDL thấp. Hội chứng này cũng đã thay đổi nhiều tên gọi khác nhau, bao gồm hội chứng chuyên hoá, hội chứng kháng insulin, hội chứng đa chuyên hoá và nhiều danh từ mang đầy màu sắc chết chóc khác. Tên gọi "hội chứng kháng insulin" đã được sử dụng rộng rãi và cho thấy liên với kháng insulin được xem như là một mẫu số chung của hội chứng này. Tần suất của hội chứng chuyên hoá thay đổi rõ giữa các nghiên cứu khác nhau, hầu hết sự khác biệt này là do không xác lập được tiêu chuẩn chấp nhận chung để định nghĩa cho hội chứng này.

Vào năm 1998, Tổ chức y tế thế giới đã đưa định nghĩa thống nhất cho hội chứng này. Được gọi là kháng insulin " khi lớn hơn tứ phân vị cao nhất của chỉ số HOMA trong nhóm chứng" [17].

Không giống như huyết áp, glucose hay cholesterol có thể đo trực tiếp được ngay. Kháng insulin là khó để đo lường một cách trực tiếp. Những năm trước đây ngoài việc khó khăn trong xác định tình trạng kháng insulin, lại không có một định nghĩa thống nhất của kháng insulin làm cho các công trình nghiên cứu dịch tễ kháng insulin thực hiện không có tính thống nhất cao dẫn đến khó tiên hành đánh giá tần suất kháng insulin trong cộng đồng và trên các nhóm bệnh lý nghiên cứu, gây ra bất tiện trong so sánh tần suất kháng insulin giữa các công trình nghiên cứu.

Một số phương pháp đã được sử dụng để đánh giá nhạy cảm insulin ở người, phương pháp được công nhận "tiêu chuẩn vàng" là nghiệm pháp kìm giữ đẳng đường huyết cường insulin (euglycemic hyperinsulinemic Clamp), do đây là một nghiệm pháp đo lường trực tiếp hoạt động của insulin trên bắt giữ glucose dưới những điều kiện cố định. Tuy nhiên, kỹ thuật này chỉ tiến hành thuận lợi trong phòng thí nghiệm và chỉ áp dụng cho một số lượng nhỏ đối tượng nghiên cứu. Để thuận lợi cho những nghiên cứu lâm sàng và dịch tễ học, nhiều phương pháp gián tiếp và đơn giản đã được đề nghị để đánh giá tình trạng kháng insulin, dựa vào sự xác định nồng độ insulin lúc đói và sau khi kích thích tiết bằng glucose và dựa vào tỉ insulin/glucose được tính toán với những công thức toán học khác nhau. Phù hợp với đòi hỏi này có chỉ số HOMA (homeostasis model assessment), chỉ số QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) là những chỉ số được sử dụng rộng rãi trong nghiên cứu dịch tễ kháng insulin hiện nay, ngoài ra còn có chỉ số McAuley cũng đang được thử nghiệm. Đã có trong tay một số chỉ số gián tiếp để đánh giá tình trạng kháng insulin và kể từ sau khi có định nghĩa kháng insulin của TCYTIG vào năm 1998, hàng loạt nghiên cứu dịch tễ tình trạng kháng insulin được tiến hành tạo ra một bước nhảy vọt về số lượng công trình nghiên cứu và phong phú về nhóm đối tượng bệnh lý có tình trạng kháng insulin được đưa vào nghiên cứu.

Kháng insulin là YTNC chính trong một số bệnh lý, bao gồm đái đường tít 2, béo phì, THA, rối loạn lipid máu và những bệnh lý tim mạch trong đó có TBMMN. Hiện nay kháng insulin đã trở thành vấn đề quan tâm có tính thời sự trong các công

trình nghiên cứu. Một trong những hội nghị bàn về hội chứng kháng insulin gần đây nhất là Hội nghị của Hội những nhà nội tiết lâm sàng Hoa kỳ (American Association of Clinical Endocrinologists) tổ chức từ 25-26 tháng 8 năm 2002 tại Washington DC. Có thể tìm hiểu các công trình nghiên cứu dịch tễ học kháng insulin trong hội nghị (Reaven G. 2004).

- Ele Ferrannini (Pisa, Ý) đề cập trong nghiên cứu The San Antonio Heart Study, mẫu nghiên cứu gồm 3.000 người, cho thấy có liên quan tuyến tính giữa nồng độ insulin máu lúc đói và khối mỡ cơ thể. Theo dõi liên tục trong 8 năm với mẫu 1.000 người cho thấy tăng hay giảm trọng lượng cơ thể liên quan với tăng hay giảm nồng độ insulin, liên quan này rõ ở nam hơn nữ giới, một dự án góp vốn chung thu thập từ 21 trung tâm liên quan với cộng đồng 1.466 người "bình thường" không mắc bệnh ĐTĐ, không có rối loạn dung nạp glucose, không THA. Tần suất tăng insulin máu và kháng insulin là 10% ở những người có BMI < 25; 30% và 12% ở nam và nữ với người có BMI ≤ 28; 48% và 35% ở nam và nữ với người có BMI ≤ 35; 80% và 60% ở nam và nữ với người có BMI > 35. Ở người béo phì nguy cơ kháng insulin tăng gấp 3 lần, nhưng tác giả cũng đã phát hiện có nhiều người béo phì không có kháng insulin. Nghiên cứu đã xác định có tương quan nghịch giữa nhạy cảm insulin và cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương, đã khẳng định THA nguyên phát liên quan với kháng insulin.

- Ronald M. Krauss đã bàn luận về mối liên quan giữa hội chứng kháng insulin và rối loạn lipid. Phân tích yếu tố nguy cơ từ Framingham Offspring Study đã đề xuất một hội chứng chuyển hoá trung tâm với tăng triglyceride, HDL thấp, chỉ số vòng bụng/vòng hông và BMI tăng, insulin lúc đói và sau 2 giờ cao. Kết quả nghiên cứu cho thấy tất cả các yếu tố đều có tương quan với insulin, đặc biệt những chỉ số xác định béo phì.

- John E. Nestler tìm hiểu mối liên quan giữa hội chứng kháng insulin và hội chứng buồng trứng đa nang. Nghiên cứu đã kết luận kháng insulin đóng vai trò bệnh sinh trong phát sinh bệnh lý này. Tăng insulin máu làm gia tăng sản xuất androgen buồng trứng, thay đổi LH (Luteinizing hormone) và giải phóng FSH (follicle stimulating hormone), và giảm globulin kết gắn hoóc môn giới tính.

- Om P. Ganda đã thảo luận hội chứng kháng insulin trong cộng đồng cư dân Châu Á, là những người có tỷ lệ béo phì thấp nhưng tần suất bị ĐTĐ và bệnh mạch vành cao. Thuận lợi chính của nghiên cứu là trung tâm quản lý bệnh tật đã thống kê được 60 nhóm sắc tộc người Châu Á khác nhau đang định cư tại Mỹ, qua điều tra dân số ở Mỹ có 23% người Trung quốc, 18% người Philippin, 15% người Ấn độ gốc Á, 11% người Việt nam, 11% người Hàn quốc và 8% người Nhật. Ganda đã tổng kết một số nghiên cứu liên quan đến cộng đồng cư dân Châu Á ở Mỹ, kết quả cho thấy những người Ấn độ gốc Á với chỉ số BMI trung bình 24,5 là bình thường nhưng tăng lượng mỡ cơ thể, chiếm trung bình 33% trọng lượng cơ thể, tăng cao lượng mỡ trong nội tạng liên quan với rối loạn lipid và kháng insulin. Tổ chức SHARE (The study of health Assessment and Risk in Ethnic groups) đánh giá 985 người, cho thấy có tần suất cao mắc bệnh tim mạch và gia tăng tần suất rối loạn dung nạp glucose, tăng LDL và cholesterol, tăng triglyceride, giảm HDL và phát hiện có nhiều rối loạn trong các YTNC mới bao gồm tăng fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a) và PAI-1 trong số những người Nam Á so với những người Châu Âu.

- James A. Davidson đã bàn về mối liên hệ của hội chứng kháng insulin với cộng đồng người thiểu số Latinos, có đến 36% cư dân này mắc hội chứng chuyển hoá, làm cho nhóm sắc tộc này có tần suất kháng insulin cao nhất ở Mỹ.

Rõ ràng dịch tễ kháng insulin đang trở thành một trong những lĩnh vực mới không những cho những nhà dịch tễ học, mà còn là mối quan tâm của nhiều lĩnh vực khác nhau của y học như tim mạch học, nội tiết học, thần kinh học, dinh dưỡng học...

Chính nghiên cứu dịch tễ học tình trạng kháng insulin trên các nhóm nghiên cứu khác nhau, ở các sắc tộc khác nhau giúp làm rõ thêm cơ chế bệnh sinh của hàng loạt bệnh lý, nhất là các bệnh lý chuyển hoá, góp phần giải thích sự khác biệt về tần suất mắc bệnh tim mạch ở các vùng khác nhau trên thế giới và xây dựng chiến lược dự phòng nhằm hạn chế tình trạng kháng insulin không mong muốn này.

2. Dịch tễ học tình trạng kháng insulin trong tai biến mạch máu não

Tiếp theo sau các nghiên cứu dịch tễ tình trạng kháng insulin ở người bình thường và trong các nhóm bệnh lý có tình trạng kháng insulin như đái tháo đường type 2, tăng huyết áp, bệnh mạch vành và một số nhóm bệnh lý khác. Trong những năm gần đây có rất nhiều công trình nghiên cứu dịch tễ kháng insulin trong TBMMN [1].

- D' Angostino đã đưa ra kết luận kháng insulin được phản ánh qua chỉ số vòng bụng/vòng hông và tăng nồng độ Insulin lúc đói là một YTNC mạnh trong NMN (D' Angostino 1996).

- Shinozaki nghiên cứu vai trò của kháng insulin trong mối liên quan với tăng Insulin máu bù trừ ở bệnh nhân nhồi máu não, nghiên cứu đã phát hiện có tình trạng tăng nồng độ glucose máu có ý nghĩa thống kê ở nhóm NMN do tắc mạch so với nhóm chứng và nhóm NMN do lấp mạch nguồn gốc từ tim, điều này chứng tỏ có sự hiện diện của sự kháng insulin ở những bệnh nhân NMN do tắc mạch. Nghiên cứu đã đi đến kết luận kháng insulin có liên quan với tăng insulin máu bù trừ và tăng lipid máu, có thể là một yếu tố bệnh sinh quan trọng trong việc hình thành NMN do tắc mạch (Shinozaki 1996).

- Chương trình nghiên cứu bệnh tim ở Honolulu (The Honolulu Heart program) cho thấy kháng insulin có thể thúc đẩy các YTNC tim mạch khác và là dấu ấn của tình trạng xơ vữa động mạch và huyết khối động mạch (Burchfiel 1998).

- Kernan và nhóm nghiên cứu đã đặt vấn đề kháng insulin cũng thường gặp ở những người không mắc bệnh ĐTĐ, vậy thì kháng insulin có phải là một yếu tố nguy cơ quan trọng trong TBMMN hay không? Kết luận cho thấy kháng insulin có thể là một yếu tố nguy cơ nổi bật trong TBMMN. Những thuốc mới làm giảm kháng insulin và có thể đóng một vai trò trong phòng ngừa TBMMN (Kernan 2002).

- Du X.P. và cs.(2000) nghiên cứu mối liên quan giữa kháng insulin và nhóm các YTNC của bệnh TBMMN. Tiến hành định lượng glucose, lipid, đo huyết áp, t-PA (tissue type plasminogen activator), PAI-1(plasminogen activator inhibitor-1) máu ở 159 bệnh nhân TBMMN và 40 người chứng. Kết quả cho thấy trong nhóm bệnh nhân TBMMN có số lượng các yếu tố nguy cơ càng cao thì chỉ số nhạy cảm insulin càng giảm (Insulin sensitivity Index - ISI), điều này chứng tỏ kháng insulin có liên quan rõ với nhóm các yếu tố nguy cơ của bệnh TBMMN.

- Kain K và cs. nghiên cứu mối liên quan giữa nhóm các YTNC gây tắc mạch và kháng insulin ở những bệnh nhân người Nam Á bị NMN, trong nghiên cứu đã sử dụng chỉ số HOMA (Homeostatis Model Assessment) là chỉ số đại diện cho sự kháng

insulin, phân tích 6 yếu tố nguy cơ gây tắc mạch ở 140 bệnh nhân nhồi máu não (chụp não cắt lớp vi tính). Kết quả cho thấy có một sự tương quan rõ giữa chỉ số HOMA với tỷ vòng bụng / vòng hông ($r=0,31$; $p=0,0001$), triglycerid ($r=0,22$; $p=0,03$), huyết áp tâm thu ($r=0,21$; $p=0,04$), t-PA ($r=0,22$; $p=0,04$); PAI ($r=0,26$; $p=0,02$), Fibrinogen ($r=0,25$; $p=0,02$), yếu tố VII ($r=0,21$; $p=0,06$). Nghiên cứu cho thấy có một sự mở rộng nhóm các yếu tố nguy cơ liên quan chuyển hoá và tắc mạch với kháng insulin, mà dẫn đến làm tăng tần suất bệnh lý mạch máu ở cộng đồng cư dân này (Kain K 2002)[21].

- Rajala và cs. tiến hành nghiên cứu để đánh giá liên quan giữa tình trạng xơ vữa động mạch cảnh với hội chứng kháng insulin, kết quả nghiên cứu cho thấy có tương quan nghịch giữa độ dày lớp áo trong động mạch cảnh chung và chỉ số QUICKI ($r=-0,158$; $p=0,027$). Giá trị trung bình của chỉ số QUICKI là thấp hơn ở bệnh nhân đái đường ($0,319 \pm 0,027$) so với bệnh nhân có rối loạn dung nạp glucose ($0,334 \pm 0,022$) hay có glucose máu bình thường ($0,335 \pm 0,022$; $p=0,002$) (Rajala 2002)[26].

Qua những nghiên cứu dịch tễ tình trạng kháng insulin trên nhóm bệnh TBMMN, cơ chế bệnh sinh của kháng insulin trong bệnh TBMMN đã khá rõ có thể tác động sinh xơ vữa động mạch trực tiếp hay gián tiếp qua kết chùm các với các YTNC tim mạch khác mà trong đó kháng insulin đóng vai trò trung tâm. Một số nghiên cứu dịch tễ khác cũng đã chỉ ra tần suất kháng insulin cao ở cộng đồng cư dân Châu Á và là YTNC mới mang tính đặc thù cao của bệnh lý tim mạch bao gồm TBMMN đối với cộng đồng cư dân này.

Nhiều công trình nghiên cứu đã xác định có tình trạng kháng insulin và cường insulin trong bệnh tai biến mạch máu não với những cơ chế tác động trực tiếp hoặc gián tiếp qua các yếu tố nguy cơ khác và gặp nổi bật trong thể nhồi máu não. Có một số công trình nghiên cứu sau:

- D' Angostino đã đưa ra kết luận KI được phản ánh qua chỉ số vòng bụng / vòng hông và tăng nồng độ insulin lúc đói là một YTNC mạnh trong nhồi máu não (D' Angostino 1996).

- Shinozaki nghiên cứu vai trò của KI trong mối liên quan với tăng insulin máu bù trừ ở bệnh nhân nhồi máu não, nghiên cứu đã phát hiện có tình trạng tăng nồng độ glucose máu có ý nghĩa thống kê ở nhóm nhồi máu não do tắc mạch so với nhóm chứng và nhóm nhồi máu não do lấp mạch nguồn gốc từ tim, điều này chứng tỏ có sự hiện diện của kháng insulin ở những bệnh nhân nhồi máu não do tắc mạch. Nghiên cứu đã đi đến kết luận KI có liên quan với tăng insulin máu bù trừ và tăng lipid máu có thể là một yếu tố bệnh sinh quan trọng trong việc hình thành nhồi máu não do tắc mạch (Shinozaki 1996).

- Chương trình nghiên cứu bệnh tim ở Honolulu (The Honolulu Heart program) cho thấy KI có thể thúc đẩy các YTNC tim mạch khác và là dấu ấn của tình trạng xơ vữa động mạch và huyết khối động mạch (Burchfiel 1998).

- Kernan và nhóm nghiên cứu đã đặt vấn đề KI cũng thường gặp ở những người không mắc bệnh đái tháo đường, vậy thì KI có phải là một yếu tố nguy cơ quan trọng trong TBMMN hay không?. Kết luận cho thấy KI có thể là một yếu tố nguy cơ nổi bật trong TBMMN. Những thuốc mới làm giảm KI và có thể đóng một vai trò trong phòng ngừa TBMMN (Kernan 2002).

- Kain và nhóm nghiên cứu tiến hành nghiên cứu trên 80 bệnh nhân vùng Nam Á bị nhồi máu não (được chẩn đoán bằng chụp não cắt lớp vi tính) và 80 người chứng. Kết luận cho thấy nồng độ insulin không khác biệt có ý nghĩa trong hai nhóm, nhưng KI khác biệt có ý nghĩa thống kê trong hai nhóm ($p < 0,01$). Nghiên cứu cũng cho thấy tăng nồng độ một số YTNC khác trong nhóm nhồi máu não như glucose máu ($p < 0,01$), fibrinogen máu ($p < 0,02$), cholesterol máu ($P < 0,0001$), yếu tố Von Willebrand ($p < 0,006$), t-PA ($p < 0,04$). Sự thay đổi nồng độ của những YTNC vừa nêu được xác định chủ yếu phụ thuộc vào những biểu hiện của hội chứng kháng insulin (Kain 2002)[26].

- Zhonghua nghiên cứu sự liên quan giữa yếu tố tăng trưởng giống insulin (IGF1-Insulin like Growth Factor-1) và KI trên bệnh nhân TBMMN cấp. Nghiên cứu cho thấy IGF-1 và IGFBP-3 (IGF Binding Protein 3) đóng góp vào vai trò sinh lý bệnh trong nhồi máu não cấp và xuất huyết não cấp trong giai đoạn sớm. Kháng insulin thì hiện diện trong hai nhóm bệnh vừa nêu và IGF-1 huyết tương có thể chiếm một vai trò quan trọng trong KI ở bệnh nhân TBMMN cấp (Zhonghua 2002).

- Du XP, Xia J (2000) nghiên cứu mối liên quan giữa KI và nhóm các yếu tố nguy cơ của bệnh TBMMN. Tiến hành định lượng glucose, lipid, huyết áp, t-PA (tissue type plasminogen activator), PAI-1(plasminogen activator inhibitor-1) máu ở 159 bệnh nhân TBMMN và 40 người chứng. Kết quả cho thấy trong nhóm bệnh nhân TBMMN có số lượng các yếu tố nguy cơ càng cao thì chỉ số nhạy cảm insulin càng giảm (Insulin sensitivity Index-ISI), điều này chứng tỏ KI có liên quan rõ với nhóm các yếu tố nguy cơ của bệnh TBMMN.

- Kain K, Catto AJ nghiên cứu mối liên quan giữa nhóm các yếu tố nguy cơ gây tắc mạch và KI ở những bệnh nhân người Nam Á bị nhồi máu não, trong nghiên cứu đã sử dụng chỉ số HOMA (Homeostatis Model Assessment) là chỉ số đại diện cho sự KI, phân tích 6 yếu tố nguy cơ gây tắc mạch ở 140 bệnh nhân nhồi máu não (chụp não cắt lớp vi tính). Kết quả cho thấy có một sự tương quan rõ giữa chỉ số HOMA với tỷ vòng bụng/vòng hông ($r=0,31$; $p=0,0001$), triglycerid ($r=0,22$; $p=0,03$), huyết áp tâm thu ($r=0,21$; $p=0,04$), t-PA ($r=0,22$; $p=0,04$); PAI ($r=0,26$; $p=0,02$), fibrinogen ($r=0,25$; $p=0,02$), yếu tố VII ($r=0,21$; $p=0,06$). Nghiên cứu cho thấy có một sự mở rộng nhóm các yếu tố nguy cơ liên quan chuyển hoá và tắc mạch với KI, mà dẫn đến làm tăng tần suất bệnh lý mạch máu ở cộng đồng dân cư này (Kain K 2002)[26].

- Kain K, Catto AJ, Grant PJ nghiên cứu cho thấy kháng insulin kết chùm rõ rệt với các yếu tố tiêu sợi huyết và đông máu ở cộng đồng dân cư Nam Á, có thể chi phối tần suất cao mắc bệnh mạch máu trong cộng đồng này (Kain K 2003) [26].

- Ninomiya JK nghiên cứu cho thấy có một sự liên quan mạnh và bền vững của hội chứng chuyển hoá kháng insulin đóng vai trò trung tâm với tần suất mắc bệnh nhồi máu cơ tim và tai biến mạch máu não (Ninomiya JK 2004).

- Tại Huế Lê Thanh Hải, Hoàng Khánh, Lê Nhân (2005-2007) nghiên cứu nồng độ của insulin máu và glucose máu lúc đói và sau 2 giờ áp dụng nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống trên 82 bệnh nhân TBMMN và 74 người chứng, thấy có sự hiện diện kháng insulin ở bệnh nhân tai biến mạch máu não, nhồi máu não và chảy máu não. Tình trạng kháng insulin ở nhồi máu não hiện diện rõ hơn so với chảy máu não với tỷ lệ kháng insulin tính theo chỉ số HOMA ở nhóm nhồi máu não (55,56%) cao hơn nhóm chứng (25,68%) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Chảy máu não (43,24%) cao hơn

nhóm chứng (25,68%), nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tỷ lệ kháng insulin thay đổi theo các chỉ số gián tiếp sử dụng với nhồi máu não từ 33,33% đến 55,56%, chảy máu não từ 29,73% đến 48,65%. Tương quan giữa kháng insulin qua các chỉ số gián tiếp với các yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch trong tai biến mạch máu não. Chỉ số HOMA, chỉ số QUICKI và một số chỉ số gián tiếp đưa vào khảo sát có giá trị trong sử dụng xác định kháng insulin và đều có ý nghĩa nguy cơ đối với bệnh tai biến mạch máu não và nhồi máu não. Chỉ số HOMA có ý nghĩa dự báo nguy cơ cao đối với tai biến mạch máu não với $OR=2,89$ ($p < 0,01$) và nhồi máu não với $OR=3,61$ ($p < 0,01$). Chỉ số QUICKI có ý nghĩa dự báo nguy cơ vừa đối với tai biến mạch máu não với $OR=2,49$ ($p < 0,05$) và nhồi máu não với $OR=2,68$ ($p < 0,05$). Hai chỉ số HOMA và QUICKI ít có giá trị dự báo nguy cơ đối với chảy máu não với $OR=2,21$ ($p > 0,05$) và $OR=2,28$ ($p > 0,05$) [30].

V. KẾT LUẬN

Trong những năm cuối thế kỷ XX và đầu thế kỷ XXI, tình trạng kháng insulin đã được nghiên cứu và đề cập đến như một vấn đề thời sự của ngành nội khoa nói chung và lĩnh vực bệnh lý mạch máu nói riêng, một phần vì sự phối hợp giữa nó và nhiều bệnh lý phổ biến nhất, và một phần vì sự liên quan giữa những bệnh lý này với nhau. Ngoài một số bệnh hiếm gặp mà trong đó kháng insulin đóng vai trò trung tâm, có thể nêu ra đây những bệnh lý có liên quan nhân quả với kháng insulin như béo phì, tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, bệnh mạch vành, tai biến mạch máu não và thường phối hợp với nhau tạo thành một số hội chứng được mô tả trên lâm sàng (hội chứng X chuyển hoá, hội chứng X tim mạch, hội chứng kháng insulin...).

Sự hiện diện có ý nghĩa thống kê của tình trạng kháng insulin trong những bệnh lý liên quan tổn thương mạch máu đã làm cho nó trở thành một trong những yếu tố nguy cơ bệnh lý mạch máu hàng đầu. Tác động gây bệnh trực tiếp hay gián tiếp qua kết chùm với các yếu tố nguy cơ khác, tình trạng kháng insulin là yếu tố nguy cơ mang tính thời sự và quan tâm nhiều hiện nay, nhất là trong cộng đồng cư dân Châu Á. Kháng insulin và cường insulin tạo nên nguy cơ rất cao của bệnh tai biến mạch máu não, đặc biệt khi có sự hiện diện của nhiều bệnh lý chuyển hoá phối hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Đào Thị Dừa (2005), “Kháng insulin ở người béo phì”, *Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học. Đại hội Hội Nội tiết và Đái tháo đường quốc gia Việt nam lần thứ ba*, Tr 526-530.
2. Nguyễn Cửu Lợi. *Nghiên cứu sự kháng Insulin, một yếu tố nguy cơ ở bệnh mạch vành ở nam giới*. Luận án Tiến sĩ y khoa 2004. Huế.
3. Huỳnh Văn Minh. *Nghiên cứu sự kháng Insulin, một yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát*. Luận án Tiến sĩ khoa học y dược 1996. Hà Nội.
4. Trần Thừa Nguyên, Trần Hữu Dàng (2005), “Nghiên cứu chỉ số QUICKI ở người béo phì”, *Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học. Đại hội Hội Nội tiết và Đái tháo đường quốc gia Việt nam*, Tr 535-539.

5. Nguyễn Quang Tấn, Lê Quang Cường (2004), “Nghiên cứu mối liên quan giữa rối loạn lipid máu với các thể tai biến mạch máu não”, *Tạp chí Y học Việt nam*, Số 301, Tr 70-74.

6. Nguyễn Hải Thủy, Nguyễn Việt Quang (2005), “Chức năng tế bào beta tụy và kháng insulin ở bệnh nhân đái tháo đường phát hiện sau 40 tuổi”, *Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học. Đại hội Hội Nội tiết và Đái tháo đường quốc gia Việt nam lần thứ ba*, Tr 656-663.

7. Quách Hữu Trung (2005), “Nghiên cứu tình trạng dung nạp glucose máu ở bệnh nhân tăng huyết áp”, *Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học. Đại hội Hội Nội tiết và Đái tháo đường quốc gia Việt nam lần thứ ba*, Tr 880-884.

8. Nguyễn Bá Việt, Hoàng Trung Vinh (2005), “Đánh giá kháng insulin và chức năng tế bào beta dựa vào nồng độ insulin và glucose lúc đói ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2”, *Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học. Đại hội Hội Nội tiết và Đái tháo đường quốc gia Việt nam lần thứ ba*, Tr 619-622.

Tiếng Anh

9. Bloomgarden Z.T.(2004), “Definitions of the Insulin resistance syndrome”, *Diabetes Care*; 27:824-830.

10. Bloomgarden Z.T.(2005), “Second World Congress on the Insulin resistance syndrome”, *Diabetes Care*; 28:2073-2080.

11. Bloomgarden Z.T.(2005), “Inflammation, Atherosclerosis, and Aspects of insulin action”, *Diabetes Care*; 28:2312-2319.

12. Bloomgarden Z.T.(2005), “Cardiovascular complications of insulin resistance”, *Metabolic Syndrome and Related Disorders*; 3:305-315.

13. Ceriello A., Motz E. (2004), “Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease?The common Soil hypothesis Revisited”, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 24:816-823.

14. Cheal K.L. , et al. (2004), “Relationship to insulin resistance of the Adult Treatment Panel III diagnostic Criteria for identification of the metabolic syndrome”, *Diabetes* 53, 1195-1200.

15. Chen H, Sullivan G, Yue LQ, Katz A, Quon MJ: *QUICKI is a useful index of insulin sensitivity in subjects with hypertension*. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284:E804–E812, 2003.

16. Gonzalez-Albarran et al. *Correlation between insulin suppression test and quantitative insulin sensitivity check index in hypertensive and normotensive obese patients*. *Diabetes Care* 24:1998–2000. 2001 ...

NHỮNG HIỂU BIẾT HIỆN NAY VỀ ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN B MẠN

Hoàng Trọng Thăng
Trường Đại học Y Dược Huế

I. DẪN NHẬP

Khoảng 350 đến 400 triệu người trên thế giới nhiễm virus viêm gan B bị viêm gan mạn, đây là một vấn đề lớn trong y tế thế giới. Tần suất nhiễm virus B ở Mỹ tương đối thấp hơn ở các nước khác, tuy vậy cũng có đến 1,25 triệu người nhiễm virus B mạn tính. Tuy nhiên số người nhiễm mạn này cũng chưa được xác định một cách đầy đủ do có nhiều người nhập cư từ châu Á, Trung đông và châu Phi. Ở các khu vực này tỉ lệ nhiễm HBV lên đến 5-15% trong dân chúng. Một nghiên cứu gần đây cho thấy tỉ lệ người Châu Á ở Mỹ nhiễm HBV lên đến 23%.

Người bị viêm gan B mạn bị nhiễm virus từ lúc còn nhỏ thì có đến 25% có nguy cơ chết sớm do xơ gan hoặc ung thư biểu mô tế bào gan. Phân tích những công trình nghiên cứu dài hơi được công bố gần đây ở Đài loan cho thấy xơ gan và ung thư gan gia tăng ở nhóm bệnh nhân có nồng độ HBV-DNA cao. Những dữ kiện này hỗ trợ cho giả thuyết cho rằng điều trị để làm giảm mật độ HBV-DNA xuống mức thấp hoặc không còn phát hiện trong huyết tương giúp làm giảm các biến chứng này. Thật vậy điều trị lâu dài với lamivudine đã làm giảm diễn tiến của bệnh và làm hạ tỉ lệ ung thư gan ở cả 3 pha của nhiễm viêm gan B mạn: dung nạp miễn dịch, thanh lọc miễn dịch (hoạt động miễn dịch), và không hoạt động. Dung nạp miễn dịch xuất hiện ở những người nhiễm bệnh từ khi còn trẻ, mang đặc điểm là viêm gan b với HBeAg(+), HBV-DNA trong máu cao $>10^5$ copies/mL, men gan luôn luôn bình thường. Pha dung nạp miễn dịch được tiếp nối bởi pha thanh lọc miễn dịch cũng còn được gọi là “viêm gan B mạn” với men gan tăng cao, nồng độ HBV-DNA cao và sinh thiết có hình ảnh viêm gan mạn. Pha 3 là tình trạng mang HBsAg không hoạt động, được đánh dấu bởi sự thanh thải HBeAg và xuất hiện kháng thể kháng HBe, còn gọi là chuyển huyết thanh HBe và mang đặc điểm là nồng độ HBV-DNA $< 10^4$ copies/mL, ALT trở lại mức bình thường, sinh thiết gan cho thấy hoạt động viêm tối thiểu. Tuy nhiên một vài bệnh nhân có đột biến virus trong pha thanh thải miễn dịch là không sản xuất hoặc sản xuất HBeAg và tiếp tục nhân lên của virus ở nồng độ cao. Điều này gây ra nhiễm HBV mạn và HBeAg(-), và phối hợp với tổn thương gan nặng hơn là HBeAg(+).

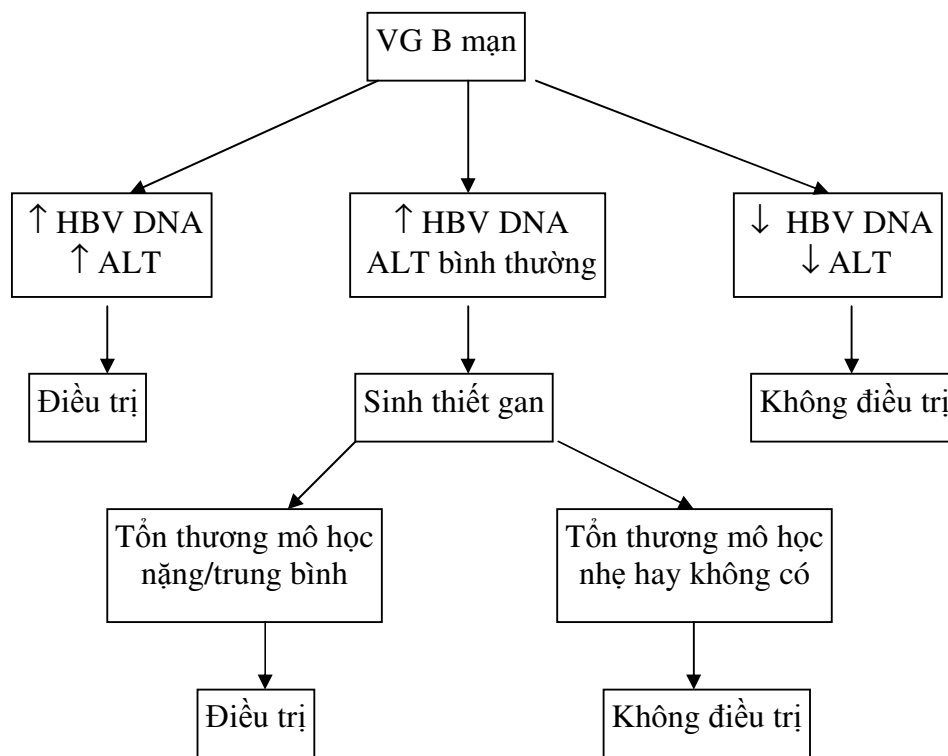
II. MỤC ĐÍCH CỦA ĐIỀU TRỊ

Được chia thành ngắn hạn và dài hạn. Mục đích đầu tiên trong điều trị ngắn hạn là ức chế sự nhân lên của virus. Nồng độ của HBV-DNA là chỉ điểm đáng tin nhất về bệnh tật về nguy cơ gây ung thư gan, xơ gan và tử vong do gan có liên quan đến nồng độ HBV-DNA và đáp ứng với liệu điều trị. Trong nghiên cứu REVEAL cho thấy tần suất ung thư gan là 108/100.000 người mỗi năm đối với người có nồng độ cơ bản HBV-DNA < 300 copies/mL và lên đến 1.152/100.000 đối với những người có nồng độ HBV-DNA > 1 triệu copies/mL. Sự phối hợp này rất có ý nghĩa bất luận đến tình trạng HBeAg, hoạt độ men ALT và sự có mặt hay không của xơ gan.

Một mục tiêu khác của điều trị ngắn hạn là làm giảm tổn thương viêm hoại tử cho gan, đã được chứng minh bởi sự trở lại bình thường của men ALT huyết thanh và sự cải thiện về mô bệnh học của gan. Ở bệnh nhân có HBeAg(+), mục đích xa hơn của điều trị là gây ra một sự chuyển huyết thanh. Sự biến mất của kháng nguyên bề mặt virus B (HBsAg), chứng tỏ sự loại bỏ tình trạng nhiễm trùng mạn virus B, là điều được mong ước nhất, nhưng hiếm khi đạt được điều này.

Về lâu dài, mục đích của điều trị là làm giảm tử vong do làm ngăn ngừa hoặc làm chậm lại những hậu quả nặng nề của bệnh đó là xơ gan, bệnh lý gan mất bù, ung thư gan và nhu cầu của tình trạng ghép gan.

III. SƠ ĐỒ CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ



IV. ĐIỀU TRỊ KHÁNG VIRUS TRONG VIÊM GAN B MẠN

Mục đích của điều trị viêm gan B mạn là làm giảm thiểu HBV-DNA trong huyết thanh đến mức thấp không còn được phát hiện và ngăn ngừa diễn tiến đưa đến xơ gan, suy gan, và ung thư gan. Bệnh nhân nhiễm HBV mạn và có hoạt độ men ALT bình thường là đang dung nạp miễn dịch hoặc mang siêu vi không hoạt động thì không cần điều trị. Ngược lại bệnh nhân với nồng độ ALT cao, nồng độ HBV-DNA cao và có tình trạng viêm hoại tử tế bào gan thì cần phải được điều trị. Hiện nay FDA chấp thuận 5 thuốc để điều trị viêm gan mạn virus B; Interferon alfa-2b (1992), lamivudine (1998), adefovir dipivoxil (2002), và entecavir (2005) và peginterferon alfa-2a (tháng 5/2005). Tuy nhiên, trên thực tế lâm sàng, interferon alfa-2b đã được thay thế bằng peginterferon alfa-2a bởi vì sự cải thiện về phương diện dược động học của

peginterferon có nhiều thuận lợi hơn, và lamivudine bị hạn chế do bị đề kháng (70% sau 4 năm), điều này đã làm giảm sự lựa chọn và hiệu quả của việc lựa chọn thuốc uống. Vì vậy Adefovir, Entecavir và peginterferon là những thuốc ưu tiên được chọn lựa trong năm 2006.

Bảng 1: Một số định nghĩa về kháng thuốc

Bùng phát virus	Tăng nồng độ HBV-DNA > 1 log so với lúc thấp nhất của đáp ứng với điều trị
Hồi phục virus	Tăng nồng độ HBV-DNA trong huyết thanh đến 2.000.000UI/ml hoặc trên mức điều trị sau khi có đáp ứng với điều trị
Bùng phát sinh hóa	Tăng ALT quá giới hạn trên của ngưỡng bình thường sau khi đã bình thường hóa trong quá trình điều trị
Kháng thuốc kiểu gen	Phát hiện các đột biến in vitro kháng với các nucleoside /nucleotide
Kháng thuốc kiểu hình	Có bằng chứng in vitro đột biến giảm nhạy cảm với các nucleoside/nucleotide
Thất bại điều trị tiên phát	Không giảm HBV DNA quá 1 log sau 6 tháng điều trị
Kháng chéo	Đột biến kháng quá 1 thuốc trên in vitro

V. PHƯƠNG TIỆN ĐIỀU TRỊ

5.1. Adefovir Dipivoxil

Tổ chức FDA của Hoa Kỳ đã chấp thuận adefovir vào điều trị từ năm 2002 trên cơ sở những kết quả của những thử nghiệm cho thấy tính an toàn và hiệu quả của nó sau 1 năm điều trị với liều 10mg/ngày so với giả dược ở bệnh nhân viêm gan B mạn với HBeAg(+) và cả HBeAg(). Nhiều nghiên cứu cho thấy tính an toàn và hiệu quả của adefovir sau 4-5 năm điều trị. Hadziyannis và cộng sự đã nghiên cứu về mặt virus học, hoá sinh và mô bệnh học của adefovir sau 4-5 năm trị liệu, đã khẳng định tính an toàn, và dung nạp của thuốc và cả việc đánh giá tỉ lệ kháng thuốc. Kết quả cho thấy rằng có sự gia tăng cải thiện về xơ gan, ở 55% bệnh nhân điều trị 4 năm và 71% ở bệnh nhân điều trị sau 5 năm đã cho thấy cải thiện > 1 điểm của thang điểm về xơ của Ishak. Phần lớn bệnh nhân bình thường hoá men gan và làm giảm mật độ virus < 1.000 copiess/mL và 5% mất HBsAg. Chỉ có vài trường hợp có tác dụng phụ, với 3% trường hợp có gia tăng creatinine >0,5mg/dL (tối đa là tăng 0,8mg/dL và trị số tối đa là 1,5mg/dL).

Virus B kháng thuốc là có thể xảy ra với tất cả các analogue của nucleotide và một nghiên cứu của Borroto-Esoda và cộng sự đã đánh giá tỉ lệ đột biến đề kháng men sao chép ngược ở vị trí A181V/T và N236T ở bệnh nhân viêm gan mạn B có HBeAg(-) sau 5 năm điều trị với adefovir gia tăng là: 0%, 3%, 11%, 18% và 29% sau 1, 2, 3, 4, và 5 năm điều trị và đột biến ở vị trí N236T là thường gặp nhất. Trong khi tỉ lệ tích lũy đột biến gen của adefovir kèm với bùng phát của virus (> 1log copies /mL) là 16% và tần suất tích lũy đề kháng về mặt gen cộng với virus và hay là tăng men ALT là 11%. Bệnh nhân đề kháng với adefovir đã được phối hợp với lamivudine thì đạt được sự giảm HBV-DNA 2-6 log copiess/mL.

Chang và cộng sự đã đề cập đến một vấn đề thực tế về thời gian kéo dài của chuyển đổi huyết thanh HBeAg sau điều trị ở bệnh nhân viêm gan mạn virus B có HBeAg(+) điều trị với adefovir. Trong số 45 bệnh nhân có chuyển đổi huyết thanh

HBeAg sang anti HBeAg khi điều trị adefovir liều 10mg/ngày, thì chuyển huyết thanh duy trì ở 41 BN (91%) trong thời gian điều trị có theo dõi trung bình là 3 năm. Bốn bệnh nhân (9%) chuyển sang HBeAg(+) trong vòng 16 tuần sau khi ngưng thuốc và những bệnh nhân này có thời gian điều trị adefovir sau chuyển đổi huyết thanh ngắn hơn bệnh nhân có chuyển huyết thanh có thể dài hơn.

Một báo cáo khác quan trọng hơn cho thấy rằng phối hợp adefovir và lamivudine trước và sau khi ghép gan đã ngăn ngừa tái nhiễm ở bệnh nhân ghép gan ở bệnh nhân viêm gan mạn B đề kháng với lamivudine. Trong nghiên cứu này 57 bệnh nhân viêm gan mạn B đề kháng với lamivudine được điều trị với adefovir và được tiếp tục thêm trung bình 36 tần sau ghép gan, trên 80% bệnh nhân không bao giờ tìm thấy HBV-DNA và 93% không bao giờ phát hiện được HBsAg(+). Kết quả có lợi này được duy trì cho dù có sử dụng globulin miễn dịch virus B (HBIG) hay không. Sự sử dụng adefovir nói chung là được dung nạp tốt, chỉ có 7% bệnh nhân phải ngưng thuốc do tác dụng phụ và tần suất tích lũy của kháng thuốc là 0%, 2%, và 2% sau 48, 96 và 144 tuần điều trị.

5.2. Entecavir

Ở Mỹ entecavir đã được phép đưa vào điều trị HBV từ tháng 3/2005 dựa trên thực nghiệm lâm sàng cho thấy an toàn và hiệu quả hơn lamivudine, liều dùng là 0,5mg/ngày trong vòng 1 năm cho cả bệnh nhân HBsAg(+) và HBsAg(-), cải thiện đáng kể về mô bệnh học, nồng độ HBV DNA < 300copies/mL, bình thường hóa men ALT. Tuy nhiên không có sự khác biệt trong việc biến mất HBeAg (22% so với 20%), cũng như sự chuyển huyết thanh của HBeAg (21% so với 18%) so với lamivudine, sau 1 năm điều trị ở bệnh nhân viêm gan mạn HBeAg(+). Sau 48 tuần điều trị chưa hấy có sự đề kháng đáng tin cậy entecavir.

Hai báo cáo trong HN gan mật châu Âu cũng cho thấy chưa bị đề kháng sau 96 tuần điều trị. Trong NC đáng tin cậy ở bệnh nhân viêm gan B có HBeAg(-), 85% bệnh nhân điều trị với entecavir và 78% điều trị bằng lamivudine đã có HBV DNA < 0,7mEq/mL và ALT < 1,25 trị số bình thường và ngưng điều trị; không đáp ứng với HBV DNA > 0,7 mEq/mL vào cuối tuần lễ 48 cũng ngưng điều trị. Shouval và cộng sự đã nghiên cứu những bệnh nhân còn lại (26 người dùng entecavir, 28 người lamivudine) những người chỉ có đáp ứng virus và hoàn tất điều trị vào năm thứ 2. Với những bệnh nhân này 96% là điều trị bằng entecavir và 64% điều trị bằng lamivudine có nồng độ HBV DNA < 300copies/mL, là 94% cho entecavir và 77% cho lamivudine.

Cũng cần biết rằng đề kháng với lamivudine làm giảm sự nhạy cảm với entecavir đến 8 tần, và sự bùng dậy của virus do đề kháng với entecavir đòi hỏi sự hiện diện có sẵn của lamivudine cộng thêm với sự thay đổi ở vị trí T184, S202 và hay M250 của men sao chép ngược có thể chọn lọc bởi lamivudine. Colono và cộng sự đã đưa ra những dữ kiện cho thấy rằng không có bằng chứng về đề kháng entecavir vào tuần lễ 96 ở bệnh nhân không có điều trị với lamivudine. Trong NC này Colono đã chọn ngẫu nhiên những bệnh nhân (81% bệnh nhân), tất cả bệnh nhân có bằng phát virus, và tất cả những bệnh nhân không giảm lượng virus xuống dưới 300copies/mL được xác định genotype. Đã xác định là không có đề kháng entecavir liên quan đến sự ức chế nhanh

và bền vững sự nhân lên của virus, nồng độ cao của entecavir trong nội bào, và cần nhiều sự thay thế để đạt được nồng độ kháng entecavir có ý nghĩa.

5.3. Telbivudine

Kết quả năm đầu trong điều trị 2 năm nghiên cứu GLOBE với Telbivudine so với lamivudine trong điều trị viêm gan mạn B trên 1367 bệnh nhân với liều Telbivudine 600mg/ngày hoặc Lamivudine 100mg/ngày. Sau 1 năm cho thấy Telbivudine làm giảm nồng độ HBV DNA cao hơn có ý nghĩa 60% so với 40% ở nhóm bệnh nhân HBeAg(+) và 88% so với 71% ở nhóm HBeAg(-). Ngoài ra ít xuất hiện kháng Telbivudine hơn Lamivudine 3% so với 8% ở bệnh nhân HBeAg(+) và 2% so với 7% ở bệnh nhân HBeAg(-) sau 1 năm điều trị. Trong một NC phân tích của GLOBE, đã chứng minh rằng ức chế HBV sớm tối đa là tiên đoán cho hiệu quả tối ưu virus trên lâm sàng.

Games và cs đã báo cáo tính an toàn và hiệu quả vào tuần lễ 52 và 76 của Telbivudine ở bệnh nhân viêm gan B mạn có HBeAg(+). Vào tuần lễ 76 sự giảm trung bình của \log_{10} HBV DNA là 6,6 so với 5,2 và tỉ lệ bệnh nhân có HBV DNA âm tính là 69% so với 41%. Thêm vào đó, tỉ lệ mất HBeAg của Telbivudine cũng lớn hơn (40% so với 26%), chưa có đề kháng vào tuần lễ 76.

5.4. Tenofovir

Hai thử nghiệm có kiểm soát cho thấy tenofovir hiệu quả hơn adefovir trong điều trị bệnh nhân HBV có HBeAg(+) và cả HBeAg(-). Trong 1 nghiên cứu 266 bệnh nhân HBeAg(+), kết quả HBV DNA không còn phát hiện sau 1 năm điều trị là 74% so với 12%, mất HBsAg là 3%. Không có trường hợp nào đề kháng với tenofovir. Ở nhóm bệnh nhân HBeAg(-) có 375 bệnh nhân thì kết quả không còn phát hiện HBV DNA là 93% so với 63%. Không có trường hợp nào đề kháng. Các bệnh nhân này sẽ được theo dõi trong 5 năm để đánh giá hiệu quả và kháng thuốc.

5.5. Clevudine

Là một thuốc kháng virus mạnh dường như có khả năng đáp ứng bền vững virus sau khi ngưng thuốc. Khả năng kháng virus bền vững sau khi ngưng clavudine có thể liên quan đến khả năng tác dụng của clavudine trên cccDNA. Cần có thêm những nghiên cứu để đánh giá hiệu quả lâu dài của clavudine cũng như tần suất đề kháng thuốc này.

5.6. Peginterferon ALFA-2A

FDA của Mỹ cho phép peginterferon alfa 2a điều trị viêm gan B mạn dựa trên cơ sở những thử nghiệm về an toàn và hiệu quả với liều 180mcg/tuần, dùng đơn độc hay phối hợp với lamivudine 100mg/ngày trong vòng 1 năm ở bệnh nhân HBV có HBeAg(+) và HBeAg(-). Trong báo cáo tại HN Châu Âu về viêm gan 2006, Cooksley và cộng sự phân tích cặp đôi trước điều trị và 24 tuần sau điều trị có sinh thiết ở 207 bệnh nhân HBeAg(+) và 143 bệnh nhân HBeAg(-) với liều interferon alfa-2a 180mcg/tuần. Trong số bệnh nhân HBeAg(-), 33% cải thiện được tình trạng xơ (giảm > 1 điểm trong chỉ số xơ) và 33% không thay đổi. Tỉ cải thiện hoặc ổn định xơ cao hơn có ý nghĩa với đáp ứng bền vững huyết thanh và siêu vi sau 72 tuần.

VI. KHI NÀO ĐIỀU TRỊ?

Điều trị được chỉ định ở bệnh nhân ở vào thời kỳ thanh thải và tái hoạt động ví dụ ở bệnh nhân có nồng độ HBV DNA huyết thanh cao, men gan cao và hay là có tình

trạng viêm hoại tử trên sinh thiết gan, và ở bệnh nhân được dự đoán có cơ may đáp ứng tốt với điều trị. Trên thực tế thì sinh thiết gan không được làm thường xuyên nhưng nó có ích ở bệnh nhân chưa có chỉ định điều trị đầy đủ như là đang có chẩn đoán phân biệt giữa người mang siêu vi không hoạt động hoặc viêm gan B mạn với HBeAg âm tính hoặc để xác định bệnh gan có nhiều không ở người già với men gan bình thường.

Mục đích đầu tiên của điều trị viêm gan mạn B về lâu dài là làm giảm HBV DNA trong huyết thanh, điều này sẽ làm giảm diễn tiến đưa đến xơ gan và ung thư gan, căn cứ vào kết quả của nhiều nghiên cứu ở Đài loan cho thấy rằng nồng độ nền của HBV DNA $\geq 10^4$ copies/L thì kết hợp với hậu quả của các biến chứng xơ gan và ung thư gan cao hơn trong 10 năm tới. Hơn nữa ở bệnh nhân bị gan xơ nặng hoặc bị xơ gan thì việc sử dụng lamivudine > 3 năm sẽ làm giảm tình trạng mất bù và giảm tần suất K gan.

Bảng 2: Hướng dẫn điều trị cho bệnh nhân HBeAg(+)

HBeAg	HBV DNA	ALT	Chiến lược điều trị
(+)	< 20.000	BT	Không điều trị Theo dõi mỗi 6-12 tháng Xem xét điều trị khi có tổn thương mô học gan cho dù nhân lên virus thấp
(+)	≥ 20.000	BT	Điều trị thì chuyển huyết thanh HBeAg thấp Bệnh nhân trẻ thường dung nạp miễn dịch Xem xét sinh thiết, đặc biệt > 35-40 tuổi; điều trị nếu có thương tổn, trong trường hợp không sinh thiết theo dõi sự gia tăng của ALT Nếu điều trị thì nên dùng entecavir, adefovir, Pegint. alfa-2a, telbivudine có thể cho nồng độ HBV DNA không phát hiện được sau 24 tuần điều trị. Với bệnh nhân điều trị, tiếp tục thêm 6-12 tháng sau khi chuyển huyết thanh HBeAg và HBV DNA (-)
(+)	≥ 20.000	Cao	Entecavir, adefovir, hoặc pegint alfa-2a được ưu tiên chọn, telbivudine có thể cho phép không phát hiện HBV DNA sau 24 tuần điều trị. Nếu HBV DNA cao, entecavir, adefovir hoặc telbivudine được chuộng hơn pegint alfa-2a. Với bệnh nhân được điều trị, tiếp tục thêm 6-12 tháng sau khi chuyển huyết thanh và HBV DNA (-)

Theo FDA thì thuốc được chấp nhận hiện nay là interferon alfa-2b, interferon alfa-2a, và các thuốc uống đồng vận của nucleoside/nucleotide như lamivudine, adefovir dipivoxil, entecavir, và telbivudine là được sử dụng trong năm 2008.

Mỗi loại thuốc này đều có những tiện lợi và bất lợi. Vấn đề xét đến trong điều trị là: hiệu quả, tính an toàn, sự kháng thuốc, cách thức sử dụng, và giá thành. Peginterferon alfa-2a có lợi điểm là có thời gian điều trị được xác định 1 năm, có chuyển đổi huyết thanh HBeAg cao hơn, không bị đề kháng, và dường như có chuyển đổi huyết thanh HBsAg cao hơn. Điều bất lợi là phải dùng bằng đường tiêm, thường có tác dụng phụ như: triệu chứng như cảm cúm, trầm cảm hoặc ích thích, giảm tế bào máu. Cần phải theo dõi kỹ hơn và chống chỉ định trong bệnh gan nặng, giá thành cao. Cần định genotype để giúp cho việc điều trị bằng interferon alfa 2a có hiệu quả cao ở genotype A và thấp nhất ở genotype D. Các thuốc nucleoside/nucleotide có lợi điểm là dùng đường uống, dung nạp tốt, vẫn dùng được khi gan bị nặng, khả năng làm giảm HBV DNA cao. Những lợi điểm này của thuốc cần được dùng lâu dài và gây ra kháng thuốc. Các thuốc có tác dụng mạnh và ít đề kháng là thường được sử dụng cho những bệnh nhân kháng thuốc [7,8,16]. Thuốc được ưu chuộng trong điều trị 2008 là peginterferon alfa-2a, entecavir, tenofovir và telbivudine giúp cho nồng độ HBV DNA không phát hiện được sau 24 tuần điều trị, điều này dự báo cho tỉ lệ đề kháng các thuốc này là rất thấp sau 2 năm điều trị, Interferon alfa-2b ít còn được dùng do bất tiện và lamivudine thì do sự đề kháng thuốc của nó nhiều hơn là entecavir và telbivudine. Gần đây tenofovir cho thấy tốt hơn adefovir và sẽ thay thế cho adefovir trong điều trị đầu tay trong năm 2008.

Bảng 3: Hướng dẫn điều trị cho bệnh nhân HBeAg(-)

HBeAg	HBV DNA	ALT	Chiến lược điều trị
(-)	< 2000	BT	Không điều trị, phần lớn là người mang HBsAg không hoạt động Theo dõi 6-12 tháng Điều trị cho bệnh nhân có tổn thương mô học dù sự nhân lên virus thấp
(-)	\geq 2.000	BT	Sinh thiết gan, nếu tổn thương. Nếu không có sinh thiết thì theo dõi sự gia tăng men ALT Nếu điều trị, thì chọn entecavir, adefovir, pegint, alfa-2a. Telbivudine có thể làm HBV DNA không phát hiện được sau 24 tuần điều trị. Với bệnh nhân điều trị, nếu liệu trình 1 năm thì pegint alfa-2a, nếu điều trị lâu dài thì dùng thuốc uống

(-)	\geq	Tăng	Entecavir, adefovir hoặc pegint. alfa-2a được ưa chọn, telbivudine có thể làm HBV DNA không còn phát hiện được sau 24 tháng điều trị. Đối với bệnh nhân được điều trị liệu pháp peginterferon là 1 năm. Điều trị lâu dài thì cần dùng thuốc uống
-----	--------	------	--

Trong số bệnh nhân viêm gan mạn B với HBeAg(+) và gan còn bù với nồng độ HBV DNA $\geq 20.000\text{IU/ml}$ kèm với ALT cao hơn trị bình thường và/hoặc là sinh thiết gan có thương tổn thì có chỉ định điều trị. Đối với bệnh nhân HBeAg(-) và gan còn bù, nồng độ HBV DNA thấp với ngưỡng HBV DNA $\geq 2.000\text{IU/ml}$ cùng với ALT tăng cao và /hoặc là sinh thiết gan có tổn thương đáng kể thì có chỉ định điều trị.

Đối với bệnh nhân xơ gan còn bù, ngưỡng huyết thanh HBV DNA là $\geq 2.000\text{IU/ml}$ là đủ để điều trị, bất luận HBeAg và ALT thế nào cho dù ALT cao như trong bản sau. Với bệnh nhân viêm gan mạn B và xơ gan mất bù, nồng độ HBV DNA $\geq 200\text{IU/ml}$ là đủ để bắt đầu điều trị bằng thuốc uống cũng như đăng kí cho việc ghép gan. Khuyh hướng hiện nay là điều trị cho bệnh nhân xơ gan còn bù hay mất bù phối hợp với việc phát hiện nồng độ của HBV DNA bất luận ở mức độ nào. Các thuốc uống được ưa chuộng hơn khi bị xơ gan còn interferon thì chống chỉ định tương đối hay tuyệt đối ở đối tượng này. Cũng có khuyh hướng phối hợp giữa các nucleoside và nucleotide ở bệnh nhân xơ gan cũng như ở bệnh nhân đồng nhiễm HBV và HIV và bệnh nhân ghép gan sau nhiễm HBV.

KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ HBeAg(+) HOẶC (-) Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN

Bảng 4: Hướng dẫn điều trị ở bệnh nhân xơ gan

Tình trạng HBeAg	HBV DNA	XƠ GAN	chiến lược điều trị
(+) hoặc(-)	< 2.000	Còn bù	Có thể điều trị, hoặc theo dõi Nên chọn Entecavir hoặc Adefovir
(+) hoặc (-)	≥ 2.000	Còn bù	Lựa chọn đầu tiên là Entecavir hoặc Adefovir Nên điều trị lâu dài và điều trị phối hợp
(+) hoặc (-)	< 200IU/ml hoặc $\geq 200\text{UI/ml}$	Mất bù	Nên phối hợp điều trị Cần điều trị kéo dài. Chờ ghép gan

Cuối cùng ở bệnh nhân cần hoá trị ung thư hoặc điều trị bằng kháng TNF alfa mà có HBsAg thì cho dù là người mang virus không hoạt động hoặc viêm gan B mạn thì nên điều trị bằng thuốc uống để đề phòng tái hoạt động của virus B. Thuốc kháng virus nên cho ngay trước và 6-12 tháng sau ngưng hoá trị liệu hoặc thuốc kháng TNF alfa, hoặc nên điều trị lâu dài nếu bệnh nhân đủ tiêu chuẩn của điều trị viêm gan mạn.

VII. KHI NÀO NGỪNG ĐIỀU TRỊ

Bệnh nhân nên được theo dõi ít nhất mỗi 3-6 tháng trong khi điều trị bằng thuốc uống và dày hơn khi điều trị bằng interferon alfa-2a vì tác dụng phụ nhiều hơn và ít dung nạp thuốc hơn. Bệnh nhân điều trị bằng peginterferon alfa-2a thì có thời gian có hạn là 1 năm, nhưng cũng có thể ngắn hơn, chỉ có chưa đầy 5% bệnh nhân phải rút ngắn điều trị do không dung nạp được.

Ngừng điều trị đối với bệnh nhân viêm gan mạn B có HBeAg(+) là khi chuyển huyết thanh HBeAg phối hợp với nồng độ HBV DNA thấp hoặc không phát hiện được. Dựa trên kinh nghiệm với lamivudine cho thấy rằng tỉ lệ tái phát thấp khi tiếp tục điều trị thêm 6-12 tháng của điểm dừng này, thực tế này cũng áp dụng cho những thuốc uống khác. Một số hướng dẫn cho rằng với bệnh nhân xơ gan thì điều trị dài hạn với thuốc uống cho dù khi chuyển huyết thanh HBeAg đã đạt được để tránh nguy cơ tái phát. Do bệnh nhân viêm gan mạn HBeAg(-) sự tái phát 1 năm sau ngưng điều trị là không thay đổi, cho dù khi mà HBV DNA không còn phát hiện, hướng dẫn hiện nay là điều trị dài hạn. Cho dù những nghiên cứu gần đây cho thấy rằng tần suất tái phát là thấp nếu ngưng điều trị bằng lamivudine hoặc adefovir sau nhiều năm khi HBV DNA không còn phát hiện nữa. Khuyến cáo hiện nay về viêm gan B với HBeAg(-) là điều trị dài hạn.

VIII. KHI NÀO THAY ĐỔI LIỆU TRÌNH

Thời gian thích hợp để thay đổi điều trị hoặc phối hợp thuốc là khi điều trị thất bại hoặc đáp ứng không đủ. Định nghĩa của thất bại điều trị tiên phát là khi HBV DNA huyết thanh giảm $< 1 \log_{10}$ IU/ml sau 12 tuần điều trị, trong khi đó đáp ứng không đủ về mặt virus được định nghĩa là khi HBV DNA huyết thanh ≥ 2.000 IU vào tuần 24 của điều trị. Bước đầu tiên của việc đánh giá khả năng thất bại ban đầu trong điều trị là loại bỏ những bệnh nhân không tuân thủ điều trị. Nếu bệnh nhân uống thuốc đều đặn mà vẫn bị như trên thì gọi là thất bại tiên phát và phải thay đổi sang thuốc mạnh hơn hoặc phối hợp thuốc.

Ở bệnh nhân có đáp ứng virus không đủ là thường gặp trong việc thay đổi điều trị hơn và phát đồ điều trị cho những bệnh nhân này gần đây cũng đã được đưa ra. Bệnh nhân phải được chuyển sang thuốc mạnh hơn và không có đề kháng chéo với thuốc đã dùng hoặc thêm một thuốc mới. bệnh nhân chỉ đạt được đáp ứng virus một phần sau 24 tuần điều trị (HBV DNA huyết thanh nằm trong khoảng ≥ 60 IU và < 2.000 IU) cũng cần thay đổi phát đồ điều trị, một số người cần thêm thuốc thứ 2 không có đề kháng chéo với thuốc thứ nhất. Tuy nhiên nếu bệnh nhân được điều trị với thuốc ít đề kháng như là entecavir, thì cũng có thể điều trị kéo dài trên 48 tuần. Trong tình huống này bệnh nhân nên được định lượng HBV DNA mỗi 3-6 tháng. Một số thuốc như adefovir cũng có tác dụng kháng virus chậm. Ở những bệnh nhân này nên xét nghiệm HBV DNA huyết thanh mỗi 3 tháng và đánh giá sau 48 tuần điều trị, nếu vào thời điểm này mà đáp ứng virus chỉ một phần hoặc không đủ thì phải đổi điều trị.

Bệnh nhân viêm gan B mạn có đáp ứng không đủ sau 24 tuần khi điều trị với những thuốc có nguy cơ kháng như telbivudine thì cần chuyển sang thuốc khác hiệu quả hơn, hoặc là dùng thêm một thuốc thứ 2 không có đề kháng chéo với thuốc đầu. Bệnh nhân nên được theo dõi mỗi 3 tháng cho đến 48 tháng. Nếu HBV DNA huyết thanh không phát hiện được sau 48 tuần thì xét nghiệm HBV DNA mỗi 6 tháng. Tuy

nhiên ở bệnh nhân nặng thì tiếp tục theo dõi mỗi 3 tháng bất luận đáp ứng với điều trị như thế nào.

Một thời điểm thích hợp khác để thay đổi điều trị bằng cách chuyển hoặc thêm thuốc là khi xuất hiện virus kháng thuốc. Điều trị với adefovir ở bệnh nhân HBeAg(-) thì sau 5 năm là 29% kháng thuốc. Entecavir thì tỉ lệ kháng thuốc tích lũy thấp sau 4 năm điều trị là < 4%. Đề kháng với telbivudine thì ở mức trung gian sau 2 năm điều trị là: 25% với HBeAg(+) và 11% với HBeAg(-). Thử nghiệm với telbivudine cho thấy rằng tỉ lệ ức chế virus ở tuần 24 cao hơn, kết quả tốt hơn sau 1 và 2 năm điều trị về phương diện HBN DNA không còn được phát hiện, chuyển huyết thanh, men gan trở về bình thường, và tỉ lệ HBV kháng thuốc. Nguyên tắc chung của khuyến cáo được phát họa trên bảng sau:

IX. NĂNG LỰC ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN B KHÁNG THUỐC

Bảng 5: Hướng dẫn điều trị khi kháng thuốc

Đề kháng lamivudine	Tiếp tục lamivudine và thêm adefovir hoặc tenofovir Chuyển sang emtricitabine/ tenofovir
Đề kháng adefovir	Tiếp tục adefovir và thêm lamivudine hoặc telbivudine Chuyển qua hoặc thêm entecavir (nếu không có kháng lamivudine trước đây) Chuyển qua emtricitabine/tenofovir
Đề kháng entecavir	Chuyển qua hoặc thêm adefovir hoặc tenofovir Chuyển qua emtricitabine/tenofovir
Đề kháng telbivudine	Tiếp tục telbivudine và thêm adefovir hoặc tenofovir Chuyển qua emtricitabine /tenofovir

X. KẾT LUẬN

Điều trị viêm gan mạn virus B đã có nhiều tiến bộ trong vòng 10 năm nay kể từ khi lamivudine được chấp thuận như là thuốc uống đầu tiên vào năm 1998. Viễn cảnh trong tương lai để cải thiện việc điều trị là rất sáng sủa và sẽ cho ra đời nhiều thuốc mới cũng như cách tiếp cận vấn đề ngày càng tốt hơn trong vấn đề trị liệu điều này sẽ giúp làm giảm sự đề kháng thuốc cũng như tối ưu hoá các kết quả đạt được. Điều trị viêm gan mạn B trong tương lai có thể cần phải phối hợp nhiều thuốc. Lý tưởng là các thuốc phối hợp tốt cần có những tính chất sau: Chúng phải khác nhau ở vị trí tác động trên sự nhân lên của HBV DNA, thuốc phải an toàn, thuốc phải có tác dụng đáp ứng virus bền vững và có thời gian điều trị có hạn. Thật vậy chỉ có sự phối hợp peginterferon alfa 2a với lamivudine cho thấy có hiệu quả kháng virus hơn hẳn so với đơn trị liệu. Sự kết hợp peginterferon alfa 2a với một thuốc đồng đẳng tác dụng mạnh hơn như entecavir, telbivudine, tenofovir hoặc clavudine cần được nghiên cứu thêm. Sự phối hợp hiệu quả hơn cùng với những hiểu biết về cơ chế kháng thuốc là những thách thức lớn để cải thiện hiệu quả điều trị và giúp làm giảm gánh nặng của viêm gan B mạn trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anna S. F, Brian J. McMahon. Hepatology, 2007
2. Benhamou Y, Pleury H, Trimoulet P, Anti- hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV- infected patients. Hepatology. 2006.
3. Brian J. McMahon. Natural history of chronic hepatitis B- Clinical implications. Gastroenterology- Original Articles. Medcape Med 2008.
4. Chakrardhar M, Paul Martin. Understanding resistance in hepatitis B. Clinical implications. CME 2008.

DUYỆT XÉT LẠI CÁC THUYẾT ĐÔNG MÁU TRÊN CƠ SỞ NHỮNG TIẾN BỘ GẦN ĐÂY TRONG CẢM MÁU VÀ HUYẾT KHỐI

Nguyễn Ngọc Minh

Trường Đại Học Y Dược Huế

Tóm tắt:

Mặc dù quan niệm về dòng thác đông máu là sự tiến bộ đáng kể về hiểu biết đông máu và đã được sử dụng nghiên cứu nhiều năm như một mô hình hữu ích, nhưng những quan sát lâm sàng và thử nghiệm gần đây cho thấy rằng giả thuyết dòng thác không phản ánh đầy đủ và hoàn toàn những vấn đề quan trọng của cảm máu in Vivo.

Nhằm mô tả những thay đổi xảy ra trong các quá trình sinh lý liên quan đến cảm máu, duyệt xét lại các tiên bộ của các thuyết đông máu và các mô hình đã được sử dụng để đánh giá về mặt lý thuyết cũng như thực hành đã được công bố trên toàn cảnh của các thuyết đông máu khác nhau theo trình tự thời gian:

- Mô hình cổ điển của Paul Morawits 1905
- Mô hình dòng thác đông máu
- Mô hình dựa trên những tiến bộ về sinh học cảm máu
- Mô hình đông máu trên cơ sở tế bào
- Tương tác tiêu cầu protein...

Từ các vấn đề thuộc lý thuyết đã đưa đến những kết luận về ứng dụng:

- Cảm máu là một mạng lưới tương tác cao
- Có nhiều phương pháp can thiệp điều trị
- Kết quả can thiệp không dự đoán trước
- Tác nhân điều trị không giới hạn đối với các yếu tố đông máu protein cổ điển.
- Tiếp tục phát hiện các tương tác khác, đặc biệt liên quan đến Viêm và ung thư.

Abstract

REVIEW ON COAGULATION THEORIES BASED ON RECENT ADVANCES IN COAGULATION AND HEMOSTASIS

Although viewpoint on coagulation waterfall cascade is a considerable advance in coagulation knowledge and used as a helpful model for research for many years, clinical observation and assays have made it clear that suppositions on coagulation diagram havenot reflected important issues of coagulation in vivo sufficiently and entirely.

In order to describe changes in physiological process related to coagulation, review on advances in coagulation theories and models is done to evaluate theoretical and practical aspects published in the panorama of various coagulation theories in temporal order:

- Classical model by Paul Morawits in 1905
- Model of coagulation waterfall cascade
- Recent advances-based model in the biology of hemostasis
- Cell-based model of coagulation
- Platelet – protein interactions, ...

With above theoretical issues, conclusions are made:

- Coagulation is an interactive network
- A lot of intervention methods for treatment

- Unpredictable intervention results
- Unlimited treatment agents for classical protein coagulation elements
- Continuous detection of other interaction, especially inflammation and cancer.

Mặc dù quan niệm về dòng thác đông máu là sự tiên bộ đáng kể về hiểu biết đông máu và đã được sử dụng trong nhiều năm như một mô hình hữu ích, nhưng những quan sát lâm sàng và thử nghiệm gần đây cho thấy rằng giả thuyết dòng thác không phản ánh đầy đủ và hoàn toàn những vấn đề quan trọng về cầm máu in vivo.

Các cơ chế cầm máu đã được phát hiện dần dần nhằm bảo vệ chống lại sự đe dọa của xuất huyết nặng. Sự tương tác giữa tiểu cầu và các yếu tố đông máu dẫn đến sự hình thành nút cầm máu bảo vệ và chức năng của nó là sự ổn định (staunch) dòng máu ở vị trí có tổn thương mạch máu. Để cân bằng hiện tượng này, hệ thống tiêu sợi huyết được hoạt hóa dần dần để làm thông các mạch máu, khi sự lành vết thương đã đạt được để phục hồi sự tưới máu của một mạch máu tổn thương sau khi cục đông bảo vệ đã được hình thành. Mặc dù có nhiều cơ chế để điều hòa cầm máu, nhưng cũng có nhiều rối loạn có thể đi kèm với tình trạng xuất huyết hoặc tiền huyết khối (Loscalzo, 2003).

Nhằm mô tả những thay đổi xảy ra trong các quá trình sinh lý liên quan đến cầm máu, duyệt xét lại sự tiên bộ của các thuyết đông máu và các mô hình đã được sử dụng để đánh giá về mặt lý thuyết cũng như thực hành đã được công bố trong bối cảnh của các thuyết đông máu khác nhau theo trình tự thời gian.

I. TỔNG QUAN VỀ CẦM MÁU

Cầm máu là một quá trình động (dynamic process) qua đó sự đông máu được khởi đầu và kết thúc theo cách thức điều hòa nhanh chóng và chặt chẽ (Nathan, Orkin, Ginsburg, Look, 2003). Đông máu (sự ngừng chảy máu từ mạch máu tổn thương) là một phần của cơ chế đề kháng quan trọng của cơ thể. Khi tổn thương mạch máu, tiểu cầu bám vào các đại phân tử ở mô dưới nội mạch tại vị trí tổn thương và sau đó ngưng tập để hình thành nút cầm máu đầu tiên. Các tiểu cầu kích thích sự hoạt hóa các yếu tố đông máu huyết tương tại chỗ từ đó dẫn đến sự hình thành cục đông fibrin làm vững chắc hơn nữa nút tiểu cầu. Về sau, khi sự liền thương xảy ra, nút tiểu cầu và cục đông fibrin sẽ bị phá hủy và loại bỏ.

Sự cầm máu được điều hòa bởi 3 thành phần cơ bản là thành mạch, tiểu cầu và dòng thác đông máu. Sự cầm máu bình thường xảy ra như là kết quả của một tập hợp các quá trình điều hòa để thực hiện 2 chức năng: thứ nhất là duy trì máu ở dạng lỏng không đông, thứ 2 là tạo ra nút cầm máu nhanh chóng và khu trú ở vị trí mạch máu tổn thương. Sự cầm máu xảy ra khi enzym thrombin được sinh ra, sau đó enzym này thủy phân protein fibrinogen huyết tương dạng hòa tan để tạo ra fibrin đa phân không hòa tan hay cục đông. Các cơ chế làm giới hạn sự hình thành các nút ngưng tập tiểu cầu và cục đông fibrin ở những vị trí tổn thương là cần thiết để duy trì dạng lỏng của máu.

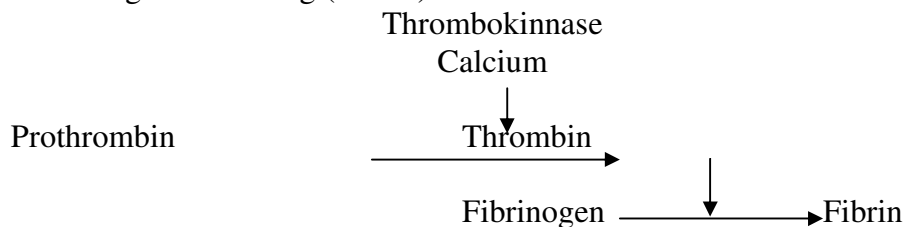
II. SƠ LƯỢC VỀ LỊCH SỬ CẦM MÁU

Hippocrate, Aristotle, Celsicus và Galen đã nhận thức đầy đủ vấn đề là máu vừa mới lấy ra khỏi lòng mạch thường đông lại trong vòng vài phút. Họ đã mô tả chi tiết các khuynh hướng chảy máu nội tạng và bề mặt khác nhau. Một nhận xét chung là máu đông lại khi lạnh. Người ta đã nghĩ rằng bằng cách để vết thương tiếp xúc với không khí, máu trở nên lạnh sẽ làm ngừng chảy máu. Tuy nhiên họ đã không liên kết được

giữa tính đông máu (blood coagulability) với quan niệm cầm máu (concept of hemostasis) (Nichols and Bowie, 2001).

Hai ngàn năm sau vào đầu những năm của thập niên 1720, nhà phẫu thuật người Pháp Jean-Louis Petit đã ghi nhận rằng sự cầm máu sau khi cắt đứt chi được tạo ra bởi các cục đông hình thành trong các mạch máu. Đây là quan sát đầu tiên về cục máu đông có liên quan đến cầm máu. Vào năm 1828, một bác sĩ Thụy Sĩ Friedrich Hopff đã ghi nhận rằng khuynh hướng chảy máu có tính gia đình đã được biết rõ ở nam giới có liên quan đến tình trạng giảm đông (hypocoagulability), hiện nay được gọi là bệnh hemophilia, bệnh có liên quan đến NST X. Vì vậy, khả năng đông máu là cần thiết để ngăn ngừa chảy máu. Việc nhận biết đông máu bất thường này và mối liên quan của nó với chảy máu đã dẫn đến sự gia tăng nhanh chóng các nghiên cứu về hiện tượng đông máu. Vào thế kỷ 19, năm 1860 nhà bệnh lý học người Đức Rudolf Virchow đã mô tả về huyết khối (thrombi) và khuynh hướng gây nghẽn mạch của huyết khối. Người ta đã phát hiện tiểu cầu và chức năng của chúng cùng với nhiều thành phần khác nhau của quá trình đông máu.

Những phát hiện này đã dẫn đến thuyết đông máu cổ điển được mô tả bởi Paul Morawits vào năm 1905. Ông đã tập hợp một cách thuyết phục 4 “yếu tố đông máu” trong sơ đồ đông máu của ông (hình 1).



Hình 1: Thuyết đông máu cổ điển được đề nghị bởi Paul Morawits trong đó prothrombin được hoạt hóa bởi canxi sẽ sinh ra thrombin. Thrombin sẽ chuyển fibrinogen thành fibrin.

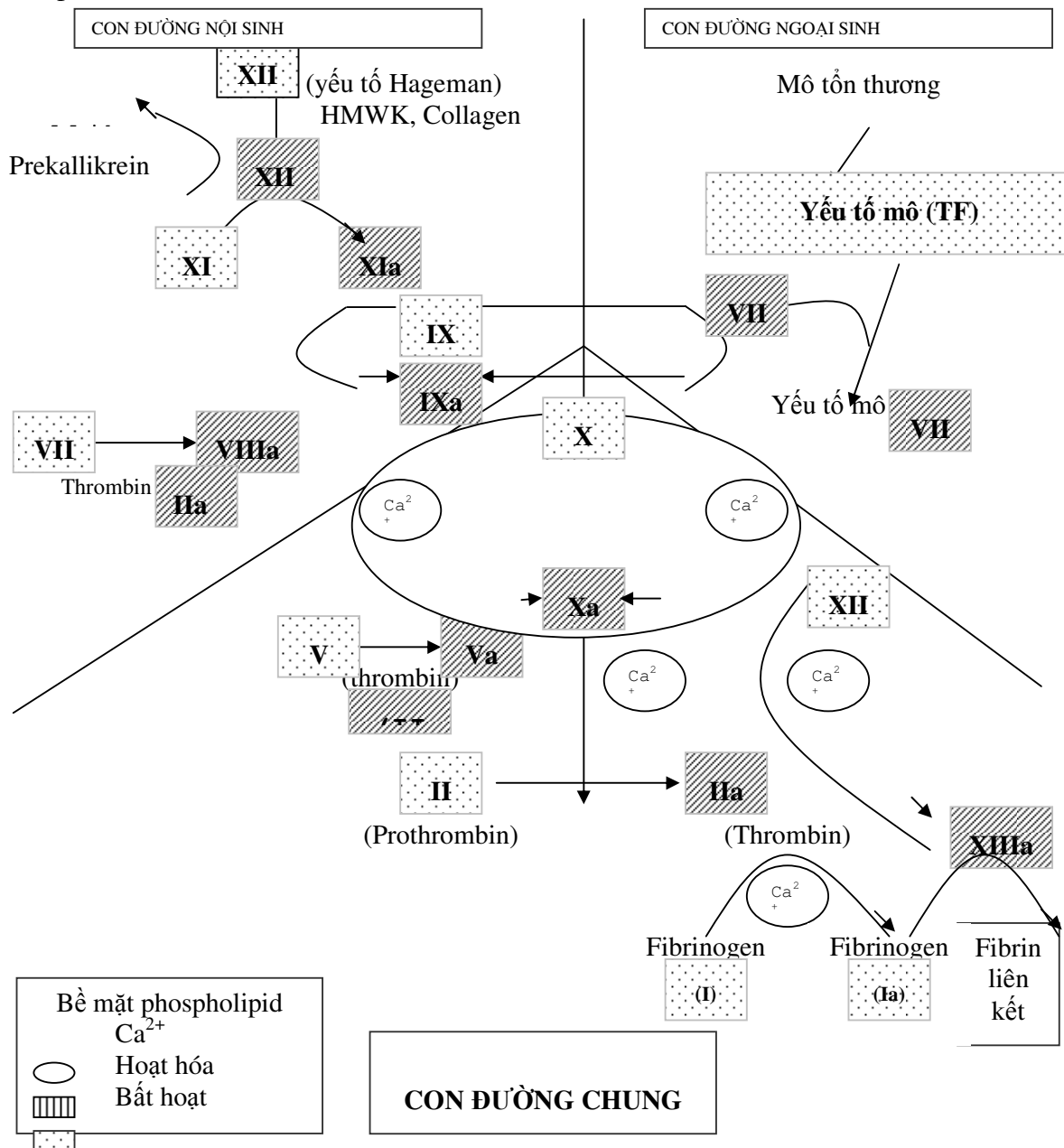
Với sự hiện diện của canxi và thromboplastin, prothrombin được tin là bị chuyển thành thrombin. Rồi đến lượt thrombin chuyển fibrinogen thành fibrin có khả năng hình thành cục đông fibrin. Mozawitz đã cho rằng tất cả các thành phần của cục máu đông hiện diện trong máu và máu lưu hành thường không đông do thiếu bề mặt ẩm ướt (wetttable surface) trên mạch máu. Thuyết cổ điển này đã tồn tại trong suốt 40 năm.

III. DÒNG THÁC ĐÔNG MÁU (THE COAGULATION/WATERFALL CASCADE)

Hiểu biết hiện đại về mặt hóa sinh của đông máu bắt đầu xuất hiện vào thập niên 1940, khi Paul Owren (1947) đã nhận ra rằng thể trạng chảy máu ở một người phụ nữ trẻ không thể giải thích bằng quan niệm 4 yếu tố đông máu và cho rằng cô ta thiếu một yếu tố đông máu thứ 5 trong huyết tương. Trong suốt những năm của thập niên 1940 và 1950, nhiều yếu tố đông máu hơn đã được khám phá. Các yếu tố đông máu được đặt tên bằng chữ số La mã. Điều quan trọng là hệ thống số được chấp nhận để chỉ ra con số đối với yếu tố theo trình tự phát hiện và không chỉ ra điểm tương tác trong dòng thác đông máu. Vào năm 1957, các yếu tố sau đây đã được mô tả: yếu tố von Willebrand (VWF: von Willebrand Factor, von Willebrand 1931), yếu tố V (FV; Owren, 1947), FVII (Alexander, Goldstein, Landwehr và Cook, 1951), FVII (Patek và Stetson, 1936),

FIX (Aggeler và Cs, 1952; Briggs và Cs, 1952; Shulman và Smith 1952) và FXI (Rosenthal, Dreskinoff và Rosenthal, 1953). Hai nhóm đã mô tả thiếu yếu tố X (Hougie, Barrow và Graham năm 1957, Telfer, Denson và Wright 1956). Tuy nhiên có điều chưa rõ là làm thế nào những yếu tố này tương tác để chuyển prothrombin thành thrombin để hình thành cục đông fibrin. Những phát hiện này là sự đóng góp quan trọng vào việc hiểu rõ cơ chế đông máu (Roberts, 2003)

Vào những năm 1960, hai nhóm nghiên cứu sinh độc lập đã giới thiệu mô hình đông máu như là một chuỗi các bước, trong đó sự hoạt hóa yếu tố đông máu này dẫn đến sự hoạt hóa yếu tố khác để cuối cùng sinh ra thrombin. Năm 1964, Macfarlane đã công bố mô hình dòng thác (cascade model) trên tạp chí Tự nhiên và một thời gian ngắn sau đó mô hình thác nước (water fall model) được Davie và Ratnoff (1964) đăng ở tạp chí khoa học.



Hình 2: Mô hình dòng thác đông máu

Điểm gặp nhau giữa con đường nội sinh và ngoại sinh trong mô hình này xảy ra khi có sự hoạt hóa yếu tố IX. HMWWK: (High molecular weight kininogen): Kininogen trọng lượng phân tử cao.

Mô hình này (hình 2) đã mô tả mỗi yếu tố đông máu như 1 tiền enzym có khả năng được chuyển thành 1 enzym hoạt động. Các mô hình “dòng thác” hay “thác nước” đã gợi ý rằng các chuỗi đông máu được phân thành 2 con đường. Quá trình đông máu có thể được khởi đầu qua “con đường nội sinh” (intrinsic pathway). Người ta gọi là nội sinh vì tất cả các thành phần của nó hiện diện trong máu, hoặc bằng “con đường ngoại sinh” (extrinsic pathway) trong đó protein màng tế bào dưới nội mạch, yếu tố mô (TF: tissue factor), là cần thiết cùng với các thành phần khác lưu hành trong máu. Sự khởi phát của mỗi con đường dẫn đến hoạt hóa yếu tố X và cuối cùng sinh ra cục đông fibrin qua con đường chung (Luchtmann-Jones Broze, 1995).

3.1. Con đường nội sinh (Intrinsic pathway)

Con đường nội sinh bao gồm 1 dòng thác phản ứng của các protease được khởi đầu bởi các yếu tố có trong máu. Khi tiếp xúc với bề mặt tích điện âm như thủy tinh hoặc màng tiểu cầu hoạt hóa, 1 protein huyết tương được gọi là yếu tố XII (yếu tố Hageman) trở thành yếu tố XII hoạt hóa (FXIIa) (tiếp vị ngữ “a” dùng để chỉ ra rằng đây là dạng hoạt hóa của yếu tố XII). Một phân tử khác được gọi là kininogen cao phân tử (HMWK: high molecular weight kininogen) là một sản phẩm của tiểu cầu thật sự có thể được gắn vào màng tiểu cầu, giúp neo giữ yếu tố XII vào bề mặt tích điện và vì vậy đóng vai trò như một đồng yếu tố (cofactor). Tuy nhiên việc chuyển đổi yếu tố XII dưới hỗ trợ của HMWK để hình thành FXIIa bị giới hạn về tốc độ.

Khi một lượng nhỏ FXIIa tập hợp lại, protease này sẽ chuyển prekallikrein thành Kallikrein cùng với HMWK có chức năng như là một mỏ neo. Rồi đến lượt, kallikrein vừa mới hình thành lại thúc đẩy chuyển yếu tố XII thành FXIIa, đây là một ví dụ của sự phản hồi dương tính (positive feedback). Cùng với sự khuếch đại sinh ra FXIIa thông qua kallikrein, FXIIa (cùng với HMWK) phân cắt yếu tố XI theo kiểu thủy phân protein để hình thành FXIa. Đến lượt, FXIa (cũng được gắn vào bề mặt tích điện bởi HMWK) phân cắt FIX theo kiểu thủy phân protein để tạo ra FIXa, FIXa cũng là một protease. FIXa và 2 sản phẩm ở gần phần thấp của dòng thác tạo ra FVIIIa, FVIIIa là một đồng yếu tố trong phản ứng gốc kế tiếp. Cuối cùng, FIXa và FVIIIa cùng với Ca^{2+} (có nguồn gốc phần lớn từ các tiểu cầu hoạt hóa và các lớp phospholipids tích điện âm) các thành phần chính của màng tế bào) sẽ tạo thành một phức hợp tam phân (trimolecular complex) được gọi là tenase. Sau đó tenase chuyển FX thành FXa cũng là 1 protease.

Trong một loạt các tương tác song hành, FXa gắn vào đồng yếu tố Va, chính nó là 1 yếu tố thuộc phần thấp của dòng thác tham gia vào sự phản hồi dương tính với phản ứng ngay khi đó để sinh ra một phức hợp có hoạt tính enzym được gọi là prothrombinase. Phức hợp này chuyển tiền enzym prothrombin thành dạng enzym của nó là thrombin. Thrombin tác động trên fibrinogen để sinh ra fibrin đơn phân, các fibrin đơn phân nhanh chóng đa trùng hợp để hình thành cục đông fibrin. Trong quá trình xét nghiệm đông máu, con đường đông máu nội sinh được đánh giá bằng xét nghiệm thời gian thromboplastin từng hoạt hóa (PTT: Activated partial Thromboplastin time) (R.Hoffman và CS, 2005).

3.2. Con đường ngoại sinh (Extrinsic pathway)

Con đường ngoại sinh cũng bao gồm các đồng yếu tố protein và các enzym. Con đường này được khởi đầu bởi sự hình thành phức hợp giữa TF trên bề mặt tế bào và FVIIa nằm ngoài hệ thống mạch máu. Các tế bào không thuộc mạch máu bọc lộ chủ yếu protein màng cần thiết là TF (được biết như là yếu tố III hay thromboplastin mô), đây là thụ thể của yếu tố VII huyết tương (Kumar và CS, 2005).

Khi tổn thương lớp nội mạch, yếu tố VII sẽ tiếp xúc với TF, TF sẽ hoạt hóa FVII thành FVIIa không theo kiểu thủy phân protein. Cơ chế chuyển đổi ban đầu của tiền men FVII thành FVIIa vẫn còn được bàn cãi nhưng gần như chắc chắn là do sự hoạt hóa kiểu tự thủy phân và không do hiệu quả TF. Sự kết hợp FVIIa vào TF tạo ra một phức hợp enzym làm hoạt hóa FX thành FXa. Phức hợp FVIIa/TF giống chức năng của phức hợp tenase sẽ chuyển FX thành dạng hoạt hóa của nó là FXa. FXa sẽ kết hợp với đồng yếu tố FV và được gắn lên các bề mặt màng với sự hiện diện của canxi để sinh ra phức hợp prothrombinase. Phức hợp prothrombinase này chuyển prothrombin thành thrombin, sau đó thrombin chuyển fibrinogen thành fibrin để sinh ra các cục đông fibrin. Trong quá trình xem nghiệm đông máu ở phòng thí nghiệm, con đường đông máu ngoại sinh được đánh giá bằng thời gian prothrombin (PT: Prothrombin time). Bất kể FXa được hình thành từ con đường nội sinh hay ngoại sinh, khi đó dòng thác đông máu tiếp diễn theo con đường chung.

3.3. Con đường chung (common pathway)

Con đường chung bắt đầu với sự hoạt hóa của FX trong con đường nội sinh, con đường ngoại sinh hoặc cả hai. FX sinh ra từ con đường nội sinh hoặc ngoại sinh là protease đầu tiên của con đường chung. FX với sự hiện diện của FV, Ca^{2+} và phospholipid sẽ chuyển prothrombin thành dạng hoạt động của nó là thrombin. Hoạt động chính của thrombin là thủy phân fibrinogen dạng hòa tan thành fibrin đơn phân hòa tan. Các fibrin đơn phân sau đó đa trùng hợp để tạo thành các đa phân fibrin có khả năng bắt giữ các tế bào máu. Thrombin cũng hoạt hóa FXIII để chuyển thành FXIIIa và điều hòa liên kết chéo đồng hóa trị của các fibrin đa phân để tạo thành fibrin dạng lưới ổn định ít hòa tan hơn dạng fibrin đa phân. Thrombin có thể thủy phân prothrombin để tạo thêm thrombin và thủy phân để tạo thêm FVa và FVIIIa, từ đó khuếch đại quá trình đông máu một cách hiệu quả. Vì con đường chung có chứa các yếu tố FX, FV và FII (bất kỳ một thiếu hụt nào về các yếu tố trong con đường đó có thể dẫn đến bệnh lý xuất huyết) nên các yếu tố này có thể được theo dõi bởi cả 2 xét nghiệm PT và PTT (Harmening, 2002).

Mặc dù những quan niệm này là sự tiến bộ đáng kể về hiểu biết đông máu và đã phục vụ trong nhiều năm như 1 mô hình hữu ích, nhưng những quan sát về lâm sàng và thực nghiệm gần đây hơn cho thấy rằng giả thuyết dòng thác hay thác nước (Cascade/waterfall hypothesis) đã không phản ánh một cách đầy đủ và toàn diện những sự kiện cầm máu in vivo.

Trong những năm gần đây, nhiều thiếu sót của sơ đồ này đã trở nên rõ ràng. Thứ nhất là không có sự giải thích nào về tình trạng không có khuynh hướng chảy máu lâm sàng về những thiếu hụt yếu tố XII, prekallikrein hoặc HMWK mặc dù những thiếu hụt về bất kỳ 1 trong những yếu tố này làm kéo dài rõ rệt những nghiệm pháp đông máu hoạt hóa bề mặt (surface-activated coagulation assays) khi thăm dò cầm máu in vivo. Thứ hai là không có sự giải thích nào về lý do tại sao thiếu hụt FVIII hoặc FIX đã gây ra chảy máu nặng trên lâm sàng, mặc dù con đường ngoại sinh cho là bỏ qua nhu cầu yếu tố VIII và FIX (Hoffbrand và CS, 2005).

Những quan sát quan trọng này đã dẫn đến việc xem lại những mô hình sớm hơn của đông máu. Một quan sát mang tính quyết định là phức FVIIa và TF không chỉ là hoạt hóa FX mà cả FIX. Nhiều quan sát gần đây đã đưa đến kết luận rằng hoạt tính của phức hợp FVIIa/TF là hiện tượng khởi đầu chủ yếu của cầm máu in vivo (M.Hoffman and Monzoe, 2005).

IV. NHỮNG TIẾN BỘ MỚI VỀ SINH HỌC CẦM MÁU (RECENT ADVANCES IN THE BIOLOGY OF HAEMOSTASIS).

Từ các hiểu biết cơ bản về lý thuyết dòng thác đông máu như đã nêu ở trên đã cho phép hình dung một chuỗi các bước hoạt hoá tiêu protein, mỗi bước gồm một enzym hoạt động trên một chất nền, sau đó chất nền này lại trở nên hoạt hoá để cắt một tiêu enzym (còn gọi là Zymogen) kế tiếp trong chuỗi hoạt hoá này. Để đạt được điều đó, mạng lưới đông máu được khởi phát và điều hoà bởi một mạng lưới các tương tác phức hợp dưới sự kiểm soát của các vòng phản hồi dương tính và âm tính, kết quả là lắng đọng fibrin có kiểm soát và hoạt hoá tiêu cầu chỉ xảy ra tại vị trí tổn thương. Mục đích của mạng lưới đông máu là sản xuất ô ạt nhưng có tính khu trú của fibrin để thành lập cục máu đông ở vị trí tổn thương mạch máu đương nhiên, quá trình này phải diễn ra nhanh chóng và có kiểm soát chặt chẽ để ngăn cản những hậu quả có khả năng đe dọa của đông máu rải rác qua hệ mạch nguyên vẹn.

Những hiểu biết mới được bổ sung về sự thành lập các phức hợp đại phân tử bắt nguồn từ phép ghi hình tinh thể đồ x quang và điện tử, và cộng hưởng từ hạt nhân, làm sáng tỏ hình ảnh cấu trúc qua áp dụng các kỹ thuật lý sinh, cung cấp những hiểu biết về đông học enzym, giải thích các thông tin về đột biến in Vitro và các nghiên cứu về di truyền lâm sàng. Các hiểu biết cần lưu ý là:

- Quá trình đông máu tiếp diễn và kết thúc bởi sự tạo nối tiếp các phức hợp đại phân tử: tập trung vào 3 phức hợp yếu tố hoạt hoá chính liên quan đến quá trình sinh thrombin. Đó là các phức hợp yếu tố mô (TF) và yếu tố VII hoạt hoá (FVIIa) phức hợp yếu tố VIIIa/yếu tố IXa, phức hợp yếu tố Va/Xa. Các phức hợp này lần lượt hoạt hoá yếu tố IXa và /hoặc yếu tố Xa, yếu tố Xa và Prothrombin.

- Các phức hợp đại phân tử ức chế quá trình đông máu, xét đến:

- + Vai trò của chất ức chế con đường yếu tố mô (TFPI)
- + Vai trò của Antithrombin
- + Con đường Protein C

Chính các hiểu biết này làm cơ sở cho việc ứng dụng điều trị đông máu rải rác trong lòng mạch, nhằm lập lại sự cân bằng sinh học, tránh dẫn tới sự lắng đọng fibrin quá mức tạo thành huyết khối vi mạch và hậu quả là suy đa nội tạng.

Chính cơ sở những tiến bộ trên đây đã dẫn tới bảng sắp xếp các Protein huyết tương và Protein màng của cầm máu, và sơ đồ quá trình đông máu đã được hình thành theo cơ sở mới.

V. MÔ HÌNH ĐÔNG MÁU TRÊN CƠ SỞ TẾ BÀO (CELL-BASED MODEL OF COAGULATION)

Phát triển quan trọng trong 15 năm qua là việc phát hiện máu tiếp xúc với các tế bào bộc lộ TF trên bề mặt của chúng là cần thiết và đủ để khởi phát đông máu in vivo. Phát hiện này đã dẫn đến việc tin tưởng rằng con đường nội sinh (hệ thống tiếp xúc)

không có vai trò sinh lý thực sự về cầm máu. Bằng chứng mới đây gợi ý rằng mặc dù thiếu yếu tố XII không dẫn đến những vấn đề chảy máu, nhưng thiếu FXII đã không bảo vệ chống lại huyết khối bệnh lý. Giả thuyết này và bằng chứng thực nghiệm đã được trình bày qua nhiều bài báo của nhóm nghiên cứu từ khoa bệnh lý ở Đại học Duke và Đại học Bắc Carolina.

Trong mô hình dựa trên cơ sở tế bào, cầm máu đòi hỏi sự hình thành nút tiểu cầu và fibrin không thấm ở vị trí tổn thương mạch máu, nhưng nó cũng đòi hỏi các chất tiền đông máu được hoạt hóa trong quá trình này tiếp tục khu trú ở vị trí tổn thương. Quá trình đông máu được khởi phát do sự tiếp xúc của các tế bào biểu hiện TF với dòng máu. TF được biểu hiện chủ yếu trên nhiều tế bào như tế bào cơ trơn, nguyên bào sợi nhưng không biểu hiện các tế bào nội mạch nghỉ. TF hiện diện ở màng các tế bào bao quanh giường mạch nhưng bình thường không tiếp xúc với dòng máu. Nó được tiếp xúc dòng máu do nội mạch không lành lặn hoặc sự hoạt hóa của các tế bào nội mô hoặc monoxit. Nhiều bằng chứng gợi ý rằng TF có ở trong máu trên các hạt tế bào (cellular microparticles). Các mảnh màng này bắt nguồn từ nhiều loại tế bào khác nhau: bạch cầu, nội mô mạch máu và tiểu cầu. Các mảnh này có thể đóng vai trò quan trọng hơn trong cầm máu bệnh lý (pathological hemostasis) (huyết khối) đối lập với đông máu bình thường (Osterud and Bjorklid, 2006).

Tốt nhất là xem xét sự đan xen chặt chẽ của các quá trình vật lý, tế bào và sinh hóa góp phần vào cầm máu như một loạt các giai đoạn tiếp diễn (các pha) hơn là những con đường. Các pha khởi đầu (initiation), lan rộng (propagation) và kết thúc (termination) minh họa các quá trình phức tạp liên quan đến việc duy trì tính vẹn toàn mạch máu. 4 pha đông máu tạo thành thuyết đông máu dựa trên cơ sở tế bào hiện nay được tóm tắt ở bảng 1

Bảng 1: Tóm tắt 4 pha đông máu theo thuyết đông máu dựa trên cơ sở tế bào hiện nay

Pha khởi đầu	Pha khuếch đại	Pha nhân lên	Pha kết thúc
Nội mô mạch máu và tế bào máu lưu hành bị rối loạn; tương tác của FVIIa có nguồn gốc từ tiểu cầu với yếu tố mô	Thrombin hoạt hóa tiểu cầu, các đồng yếu tố Va và FVIII trên bề mặt tiểu cầu và FXI trên bề mặt tiểu cầu	Sản xuất 1 lượng thrombin đáng kể, hình thành nút cầm máu ổn định ở vị trí tổn thương và ngừng mất máu	Quá trình đông máu được giới hạn để tránh nghẽn mạch huyết khối ở các vùng mạch bình thường xung quanh

5.1. Pha khởi đầu (Initiation phase)

Pha khởi đầu khu trú ở các tế bào bộc lộ TF, thường được phát hiện ở ngoài lòng mạch. Phức hợp FVIIa/TF hoạt hóa một lượng nhỏ FIX và FX. FXa phối hợp với đồng yếu tố của nó là FVa và tạo ra phức hợp prothrombinase trên bề mặt các tế bào mang TF (TF bearing cell). FV có thể được hoạt hóa bởi FXa hoặc bởi các protease không thuộc đông máu (noncoagulation protease) để tạo ra FVa cần để tập hợp prothrombinase.

Hoạt tính mức thấp của con đường yếu tố mô (TF pathway) luôn luôn xảy ra trong khoang ngoại mạch. Các protein đông máu rời mạch máu thấm vào các mô và được phát hiện trong dịch bạch huyết gần như tỷ lệ với kích thước phân tử. Hầu như

chắc chắn là yếu tố VII được gắn với TF ngoại mạch ngay cả khi không có tổn thương và FX và FIX ngoại mạch có thể bị hoạt hóa khi chúng đi qua các mô. Quá trình đông máu tiếp diễn đến pha khuếch đại chỉ khi tổn thương đến hệ mạch cho phép tiểu cầu và FVIII (được gắn với vWF) tràn vào các mô ngoại mạch và gắn vào các tế bào mang TF ở vị trí tổn thương. Thuật ngữ extrinsic (ngoại sinh) là một tên thích hợp đối với con đường TF vì nó có thể được nghĩ là hoạt động bên ngoài hệ mạch.

5.2. Pha khuếch đại (Amplification phase)

Một lượng nhỏ thrombin được sinh ra trên tế bào mang TF có nhiều chức năng quan trọng. Chức năng chính là hoạt hóa tiểu cầu, bộc lộ các thụ thể và gắn vào các vị trí dành cho các yếu tố đông máu hoạt hóa. Do sự hoạt hóa này, các tiểu cầu giải phóng một phần yếu tố V trên bề mặt của chúng. Một chức năng khác của thrombin được tạo ra trong pha khởi đầu là sự hoạt hóa các yếu tố FV và FVIII trên bề mặt tiểu cầu hoạt hóa. Trong quá trình này phức hợp FVIII/vWF được phân tách, cho phép vWF làm trung gian cho sự kết dính và ngưng tập tiểu cầu hơn nữa tại vị trí tổn thương. Đồng thời, một lượng nhỏ thrombin hoạt hóa FXI và FXIa trên bề mặt tiểu cầu trong suốt pha này.

5.3. Pha nhân lên (Propagation phase)

Khi một lượng lớn tiểu cầu được tập hợp vào vị trí tổn thương, pha lan rộng để hình thành cục đông xảy ra trên bề mặt tiểu cầu hoạt hóa. Đầu tiên, FIXa được hoạt hóa trong pha khởi đầu lúc này có thể gắn với FVIIIa trên bề mặt tiểu cầu. Thứ 2 là FIXa bổ sung có thể được cung cấp bởi FXIa gắn với tiểu cầu. Thứ 3 là vì FXa không thể di chuyển một cách hiệu quả từ tế bào mang TF đến tiểu cầu hoạt hóa, Fxa phải được cung cấp trực tiếp trên bề mặt tiểu cầu bởi phức hợp FIXa, FVIIIa. Thứ 4 là Fxa nhanh chóng kết hợp với FVa được gắn vào tiểu cầu trong pha khuếch đại. Cuối cùng, toàn bộ tập hợp prothrombinase tiểu cầu này dẫn đến sự bùng phát sinh thrombin mức độ đủ để làm đông fibrinogen.

5.4. Pha kết thúc (Termination phase)

Một khi cục máu đông tiểu cầu fibrin được tạo ra trên vùng tổn thương, quá trình đông máu phải được giới hạn để tránh nghẽn mạch huyết khối ở các vùng mạch bình thường xung quanh. Nếu không được kiểm soát sự đông máu có thể lan rộng ra toàn bộ hệ mạch máu.

Ba loại chất chống đông tự nhiên điều hòa đông máu là antithrombin (ATIII) ức chế hoạt tính của thrombin và các serrin protease khác như FIXa, Fxa, FXIa và FXIIa. Protein C và Protein S có đặc tính bất hoạt các đồng yếu tố đông máu FVa và FVIIIa. Protein C là một glycoprotein huyết tương phụ thuộc Vitamin K có chức năng (khi hoạt hóa) như một chất chống đông bằng cách bất hoạt FVa và FVIIIa. Hoạt tính protein C được gia tăng bởi một đồng yếu tố ức chế phụ thuộc vitamin K khác là protein S. Protein S có chức năng như một đồng yếu tố của protein C bằng cách gia tăng hoạt tính của protein C chống lại FVa và FVIIIa. Yếu tố ức chế con đường TF (TF pathway inhibitor: TFPI), là một protein được tiết bởi các tế bào nội mạch, tạo phức hợp với FXa và phức hợp với TF/FVIIa làm bất hoạt chúng để giới hạn sự đông máu một cách nhanh chóng. Thrombin sau khi gắn vào 1 protein xuyên màng là thrombomodulin (TM) ở trên bề mặt tế bào nội mạch nguyên vẹn sẽ hoạt hóa protein C. Trong huyết tương người, khoảng 30% protein S lưu hành ở dạng protein tự do, phần còn lại được gắn vào 1 protein điều hòa bổ thể là protein gắn C4b (C4b -

binding protein). Chỉ có dạng tự do của protein S có chức năng như một đồng yếu tố đối với protein C hoạt hóa.

VI. TƯƠNG TÁC TIÊU CẦU - PROTEIN (PLATELET - PROTEIN INTERACTIONS)

Như đã thảo luận phần trước, cầm máu kỳ đầu được khởi đầu đáp ứng với tổn thương thành mạch và sự tiếp xúc của máu với mô dưới nội mạch. Nhiều tương tác phối hợp trong số các thành phần mô, các protein huyết tương và các thụ thể trên tiểu cầu dẫn đến sự hàn gắn đầu tiên của các thành mạch tổn thương.

Tiểu cầu là những tế bào máu đặc hiệu đóng vai trò quan trọng trong các quá trình sinh lý cầm máu. Sự hình thành nút tiểu cầu đầu tiên có tính tạm thời và có liên quan về mặt không gian với sự hoạt hóa của hệ thống đông máu. Qua quá trình bám dính và ngưng tập thông qua vWF và fibrinogen, tiểu cầu hình thành nút hay “cục đông” cầm máu.

Ở vị trí thành mạch tổn thương, tiểu cầu trải qua một loạt các biến cố như bám dính, ngưng tập, giải phóng các thành phần hạt và thay đổi hình dạng dẫn đến hình thành nút tiểu cầu. Sự bám dính tiểu cầu đầu tiên phụ thuộc vào sự tương tác giữa tiểu cầu và vWF (1 protein huyết tương đa phân tử có chứa nhiều đơn phân liên kết disulfua). VWF trải qua quá trình thủy phân protein trong huyết tương; quá trình này được điều hòa bởi 1 metalloprotease được đặt tên là ADAMTS 13. ADAMTS 13 sinh ra vWF đa phân với mọi kích thước và có đủ chức năng khác nhau. Các phân tử đa phân lớn hơn có hiệu quả hơn trong việc kết dính tiểu cầu so với các phân tử đa phân kích thước nhỏ hơn. VWF điều hòa sự bám dính tiểu cầu qua vai trò như một cầu nối giữa mô và tiểu cầu, gắn với cả collagen bộc lộ ở các vị trí tổn thương mạch máu và với glycoprotein Ib-V-IX trên màng tiểu cầu (GPIbVIX).

Chảy máu quá mức có thể là hậu quả giảm sức bền thành mạch, thiếu hoặc rối loạn chức năng tiểu cầu, rối loạn đông máu hoặc phối hợp các rối loạn này. Ý nghĩa sinh lý của các con đường đông máu là rõ ràng vì nhiều khiếm khuyết di truyền dẫn đến hậu quả bệnh lý chảy máu. Các hoạt tính của tiểu cầu và các yếu tố đông máu có liên quan mật thiết với nhau. Sự thiếu hụt mỗi yếu tố đông máu đã được báo cáo gây ra rối loạn chảy máu ngoại trừ thiếu hụt yếu tố XII không gây chảy máu.

Ba bệnh lý chảy máu di truyền thường gặp là Hemophilia A (thiếu FVIII), Hemophilia B (thiếu yếu tố IX) và bệnh von Willebrand (vWD). Bệnh vWD là bệnh lý thường gặp mặc dù ít triệu chứng.

Bệnh Hemophilia A và Hemophilia B được gây ra do thiếu chức năng của một protein huyết tương, di truyền theo kiểu liên kết nhiễm sắc thể X. Về mặt sinh lý, con đường yếu tố mô hoạt hóa yếu tố X cần đến FVIII và FIX để sinh thrombin bình thường và không có 1 trong 2 yếu tố này gây tổn thương nặng nề khả năng sinh thrombin và fibrin. Vì thiếu yếu tố đông máu nguyên phát trong bệnh hemophilia A hoặc B nên quá trình hình thành cục máu đông bị chậm lại và không vững chắc. Vì vậy, những bệnh nhân Hemophilia không chảy máu một cách nhanh chóng và trong một chừng mực nào đó có sự hình thành chậm của cục máu đông bất thường.

Các gen yếu tố VIII và IX nằm gần vùng telomer của cánh dài trên nhiễm sắc thể X. Vì vậy, cả hai bệnh Hemophilia A và Hemophilia B được di truyền theo kiểu di truyền lặn liên kết nhiễm sắc thể X. Nhiều đột biến trong vùng gen FVIII đã được xác định có liên quan đến bệnh Hemophilia A. Biến đổi di truyền phổ biến nhất là sự

đảo gen (inversion). Ở nhiều gia đình có bệnh nhân đã được chẩn đoán bất thường phân tử thì việc sàng lọc di truyền và phát hiện người mang gen bệnh sẽ có độ chính xác cao.

Trái với tính phức tạp của gen FVIII, gen FIX nhỏ hơn nhiều và những khiếm khuyết cũng đã được nghiên cứu nhiều hơn. Hơn 60% những khiếm khuyết FIX là do các đột biến điểm nhầm nghĩa (missense) và một khiếm khuyết có thể xác định ở gen này có thể được phát hiện ở hầu hết bệnh nhân.

Yếu tố von Willebrand (vWF: von Willebrand factor) không thể thiếu đối với sự khởi đầu hiệu quả của việc bám dính tiểu cầu vào các chất nền giàu collagen dưới vùng lực xé cao (high shear). GPIIb và integrin là 2 loại thụ thể quan trọng của tiểu cầu đối với collagen là (alpha 2 -beta 1). Hai thụ thể này trở nên được sử dụng sau khi vWF gắn vào GPIIb và khuếch đại nhanh chóng đáp ứng phụ thuộc collagen. Một chức năng khác của vWF là làm ổn định FVIII (một đồng yếu tố tiền đông máu) trong tuần hoàn và có chức năng như 1 protein tải của FVIII trong huyết tương. FVIII là đồng yếu tố điều hòa quan trọng trong sự lắng đọng cuối cùng của cục đông fibrin. VWF bảo vệ FVIII khỏi sự thoái giáng sớm qua sự thủy phân tiêu protein của protein C, kéo dài thời gian bán hủy của FVIII trong tuần hoàn và khu trú FVIII một cách hiệu quả ở vị trí tổn thương. Bất kỳ sự thay đổi nào về mức vWF trong huyết tương thường dẫn đến sự thay đổi đi kèm về nồng độ FVIII trong huyết tương. Vì vậy, vWF thực hiện 2 chức năng chính trong cầm máu. Thứ nhất là điều hòa sự bám dính tiểu cầu vào vị trí tổn thương mạch máu, do đó vWF cần thiết đối với sự hình thành nút tiểu cầu. Thứ 2 là thực hiện chức năng như một protein tải giúp ổn định yếu tố VIII đông máu. Bệnh vWF là bệnh lý chảy máu thường gặp do rối loạn quá trình đa trùng hợp yếu tố vWF.

Bệnh vWF đáng chú ý là tính khác biệt di truyền rõ rệt về cơ sở phân tử của nó. Sự phân bố mức vWF trong quần thể rất khác biệt và không biểu hiện 1 cơ sở di truyền đơn giản. Mặc dù nhiều nghiên cứu phân tử đã tỏ ra là thành công trong việc xác định những khiếm khuyết di truyền liên quan với vWF type 2 và type 3, nhưng vWF type 1 là 1 dạng thường gặp của bệnh vWF vẫn còn là một thách thức.

Từ năm 1989, khi cấu trúc của gen vWF người được xác định, nhiều nghiên cứu đã thử để xác định những khiếm khuyết vWF nhằm giúp chẩn đoán sớm hơn và chính xác hơn bệnh vWF type 1. Do tính phức tạp của cấu trúc gen nên việc nghiên cứu này đã tỏ ra là một nhiệm vụ khó khăn. May mắn là 2 nghiên cứu gần đây ở Châu Âu và Canada đã đem lại một số hiểu biết về lĩnh vực này. Các nghiên cứu đã khẳng định cơ sở di truyền của vWF type 1 thay đổi rất nhiều và có nhiều gen cùng phối hợp với gen vWF có thể dẫn đến mức vWF huyết tương thấp. Tuy nhiên, công việc này đòi hỏi sự xác nhận trong những nghiên cứu độc lập và những nghiên cứu bổ sung cần được tiến hành trong chủ đề này (James and Lillicrap, 2006).

Người ta hy vọng rằng với những tiến bộ về hiểu biết cầm máu và kiến thức về hệ gen người đã được công bố sẽ mở ra một con đường đi đến những hiểu biết mới về tính di truyền của bệnh lý chảy máu và sẽ mang lại những công cụ chẩn đoán chính xác hơn cũng như những ứng dụng can thiệp lâm sàng ngày càng hiệu quả hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aggeler, P.M. White, S.G, Glendenning, M.B, Page, E.W, Leake, T.B & Bates, G (1952). Plasma thromboplastin component (PTC) deficiency: *A new disease resembling hemophilia. Proceedings of the society of for Experimental Biology and Medicine*, 79, 692-694.

2. Alexander, V, Goldstein, R, Landwehr, G & Cook, C (1951), Coagulation serum prothrombin conversion accelerator (SPCA) deficiency: A hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhage rectified by serum and serum fraction. *Journal of clinical investigation*, 30, 596-608.

3. Allen, D.H, & Tracy, P.B (1995). Human coagulation factor V is activated to the functional cofactor by elastase and cathepsin G expressed at the monocyte surface. *Journal of Biological Chemistry*, 270, 1408-1415

4. Allen.G.A. Monroe, D, Roberts,H.R & Hoffman,M (2000).The effect of factor of factor X level on thrombin generation and the procoagulant effect of activated factor VII in a a cell-based model of coagulation, *Blood coagulation Fibrinolysis*, 11 (Suppl,1), S3-S7.

5. Boron W.F & Boulpaep E.L (2005). *Medical physiology* (updated ed.). Philadelphia: Elsevier

6. Briggs, R, Douglas, A.S, Macfarlane, R.G, Dacie, J.V, Pitney, W.R, Merskey, C, et al (1952). Christmas disease: A condition previously mistaken for haemophilia. *British Medical journal*, 2, 1378-1382.

7. Brown, S.A, Aledort, L & Lee, C.A (2002). Haemostasis: from bench to bedside. *Haemophilia*, 8, 685-693.

8. Dahback, B (2005). Blood coagulation ad its regulation by anticoagulant pathways: Genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic disease. *Journal of Internal medicine*, 257, 209-223

9. Davie, E.W, & Ratnoff, O.D (1964). Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science*, 145, 1310-1312

10. Gill,J.C (2004). Diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 18, 1277-1299.

11. Harmening, D.M (2002). *Clinical hematology and fundamentals of hemostasis*. Philadelphia: F.A. Davis.

TÌNH HÌNH VÀ XU THẾ TRUYỀN MÁU HIỆN NAY Ở VIỆT NAM - TẦM NHÌN CHIẾN LƯỢC VÀ PHƯƠNG HƯỚNG PHÁT TRIỂN TRONG GIAI ĐOẠN TỚI

Nguyễn Ngọc Minh
Trưởng Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt:

Trong vòng 15 năm qua, chuyên ngành Huyết học - Truyền máu (HH-TM) Việt Nam - trong đó có trọng tâm là công tác truyền máu và đặc biệt là tổ chức phong trào hiến máu tình nguyện (HMTN) có nhiều tiến bộ đáng kể:

- Tổng số máu thu được năm 2008 là 564.401 đơn vị (tức 155.857 lit)
- Tỷ lệ người HMTN/lượng máu thu được là 411.817 đơn vị, chiếm 72,97%)
- Tỷ lệ hiến máu chuyên nghiệp là 114.040 đơn vị, chiếm 19,97%)
- Tỷ lệ người nhà hiến máu là 36.270 đơn vị chiếm 6,43%
- Tỷ lệ hiến máu tự thân là 2.275 đơn vị chiếm 0,40%

Tính theo tỷ lệ % dân số thì mới chiếm 0,65% trong khi theo tính toán của WHO, phải có 1-2% dân số mới đảm bảo được nhu cầu máu phục vụ cho điều trị của từng quốc gia. Điều đó cho thấy ở Việt Nam còn phải phấn đấu cao mới đảm bảo được nhu cầu truyền máu.

Nói rộng ra, còn nhiều vấn đề cần được quan tâm tiếp tục cả từ nhiều phía, cần xây dựng chính sách dịch vụ máu quốc gia ở Việt Nam kể cả tổ chức mạng lưới, sự điều hành ở tầm quốc gia, các vấn đề kỹ thuật ngân hàng máu, vấn đề tuyển chọn và lưu giữ người hiến máu, ngân quỹ dành cho truyền máu, luật về truyền máu, các vấn đề phối hợp khu vực và quốc tế... Chính những vấn đề đó là tầm nhìn chiến lược để xây dựng chương trình, chính sách, chiến lược máu quốc gia ở Việt Nam trong giai đoạn tới.

Abstract:

CURRENT TENDENCIES ON BLOOD TRANSFUSION IN VIETNAM - STRATEGIES AND TRENDS FOR DEVELOPMENT IN THE FOLLOWING STEPS

For the last 15 years, hematology and blood transfusion specialty in Vietnam of which blood transfusion has been a focus, especially voluntary blood donation (VBD) movement gains considerable fruits:

- Total blood collection in 2008: 564.401 units (equivalent to 155.857 litres)
- Rate of voluntary blood donation/total blood collection: 411.817 units, (with 72,97% for VBD)
- Rate of paid donation (PD)/total blood collection: 114.040 đơn vị, (with 19,97% for PD)
- Rate of replacement donation (RD)/total blood collection: 36.270 units (with 6,43% for RD)
- Rate of autologous donation (AD)/total blood collection: 2.275 units (with 0,40% for AD)

Based on the percentage of population, the above achievement only reaches 0,65%. However, in accordance with the statistics of WHO, there is a need of 1-2% population which ensure the blood demand for health care and treatment of each nation. It means that Vietnam must highly effort to make sure of blood transfusion need.

In other words, there are a lot of issues to be continuously focused in multi side:
 - Establish national blood program in Vietnam including network, national steering committee, technical issues in blood bank, recruitment and retention of blood donors, budget and laws for blood transfusion, regional and international relation, ...

Therefore, those are suggestions to establish national program, policies and strategies in Vietnam in the following steps.

Mở đầu:

Hàng năm toàn thế giới cần khoảng 150 triệu đơn vị máu phục vụ cho cấp cứu, điều trị và dự phòng thảm họa, an ninh quốc phòng. Tuy nhiên theo báo cáo của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) mỗi năm toàn thế giới mới thu được 82 triệu đơn vị máu. Năm 2008 mới có 54 nước đạt 100% người hiến máu tình nguyện không nhận tiền. Trong vòng 15 năm qua, phong trào hiến máu tình nguyện đã đạt được kết quả rất lớn, từ lượng máu thu được đến số lượng người tham gia hiến máu tình nguyện ngày càng tăng, chất lượng người tham gia hiến máu ngày càng tốt hơn. Từ dưới 10% người nhà và người hiến máu tình nguyện năm 1994, đến năm 2008 đã đạt 72,97% người hiến máu tình nguyện. Một sự kiện rất có ý nghĩa: ngày 26 tháng 2 năm 2008 Thủ tướng Chính phủ ban hành Quyết định số 235/QĐ-TTg thành lập Ban chỉ đạo Quốc gia vận động hiến máu tình nguyện. Cho đến nay 63/63 tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương đã kiện toàn, bổ sung và thành lập Ban chỉ đạo vận động hiến máu tình nguyện. Hệ thống tổ chức Ban chỉ đạo vận động hiến máu tình nguyện từ Trung ương đến địa phương đang từng bước thống nhất với một cơ chế chính sách đồng bộ: Một chiến lược quốc gia về chương trình hiến máu tình nguyện giai đoạn 2009-2015 và tầm nhìn đến năm 2020. Cũng như Quy chế tôn vinh khen thưởng những tổ chức, cá nhân có thành tích vận động và hiến máu tình nguyện. Năm 2008, năm đầu tiên Ban chỉ đạo Quốc gia vận động hiến máu tình nguyện được thành lập, thực hiện 5 nhiệm vụ mà Thủ tướng Chính phủ giao cho. Trên xu thế đó, chúng ta nhìn lại những thành tựu đã đạt được trong năm 2008, xây dựng chương trình hành động của 2009 và những năm tiếp theo.

I. TÌNH HÌNH THU GOM MÁU NĂM 2008

1. Hiện nay có 4 trung tâm truyền máu khu vực (trong dự án WB), ngoài ra còn có trên 84 khoa huyết học truyền máu của các bệnh viện Đa khoa tỉnh, thành phố cả dân y và lực lượng vũ trang thu gom máu. Từ 30/10/2007 đến 30/10/2008, toàn quốc đã thu gom được:

Bảng 1: Kết quả thu gom máu trong toàn quốc năm 2008 (so sánh với năm 2007)

Stt	Các chỉ tiêu	Kết quả 2007	Năm 2008	
			Chỉ tiêu kế hoạch	Kết quả đạt được
1	Tổng số máu thu được	457.734	526.500	564.401
2	Tình nguyện	65%	70%	72,97%
3	Tỷ lệ % dân số hiến máu	0,54%	0,61%	0,65%
4	Tỷ lệ % vượt so với 2007	100%		123,3%
5	Tỷ lệ % vượt so với kế hoạch	0%	100%	107,2%

1. Tổng số máu thu được : 564.401 đơn vị = 155.859 lít

2. Tỷ lệ người hiến máu tình nguyện: 411.817 đơn vị = 72,97%

3. Tỷ lệ người cho máu chuyên nghiệp: 114.040 đơn vị = 19,97%
 4. Tỷ lệ người nhà hiến máu : 36.270 đơn vị = 6,43%
 5. Tỷ lệ hiến máu tự thân : 2.275 đơn vị = 0,40%

Số đơn vị máu theo phân loại thể tích lấy máu:

- Loại 250 ml: 430.562,75 đơn vị chiếm 76,28 %
 - Loại 350 ml: 116.572 đơn vị chiếm 20,65 %
 - Loại 450 ml: 17.226,25 đơn vị chiếm 3,07 %

Bảng 2: Tình hình thu gom máu năm 2008 ở một số Trung tâm Truyền máu lớn (đạt từ 10.000 đv đến 190.000 đv máu)

TT	Trung tâm TM và TP	Số máu thu gom (đv)	Tỷ lệ % hiến máu tình nguyện	Ghi chú
1	Thành phố Hồ Chí Minh	185.156	85,25% (4)	TTTMKV Chợ Rẫy + BV ... 4TP
2	Hà Nội	135.401	60,81% (6)	Hà Nội và các tỉnh trong dự án TTTMKV
3	Cần Thơ	22.457	99,64% (1)	
4	Đà Nẵng	16.228	92,99% (2)	
5	Huế	15.491	89,28% (3)	
6	Hải Phòng	10.884	62,84% (5)	

Ghi chú: + 285.687 đơn vị máu, chiếm 68,33% tổng số máu trong toàn quốc
 + Có 04/06 tỉnh đạt $\geq 70\%$ tình nguyện

Bảng 3: Tình hình thu gom máu ở một số tỉnh, thành khác (đạt từ 5.000 đơn vị máu đến dưới 10.000 đơn vị máu)

TT	Trung tâm TM và tỉnh, thành phố	Số máu thu gom (đv)	Tỷ lệ % hiến máu tình nguyện	Ghi chú
1	An Giang	9891	92,07%	
2	Bình Định	9331	75,18%	
3	Thanh Hoá	7429	34,51%	
4	Kiên Giang	7129	52,0%	
5	Khánh Hòa	6447	84,21%	
6	Quảng Ninh	5633	43,30%	
7	Thái Bình	5251	33,36%	
8	Đắk Lắk	5261	89,74%	
9	Tiền Giang	5180	40,68%	

Ghi chú: + 61.591 đơn vị máu, chiếm 10,91% tổng số máu thu được trong toàn quốc.

+ Trong đó có 04/09 tỉnh, thành phố đạt $\geq 70\%$ tình nguyện.

Bảng 4: Tỷ lệ HMTN các tỉnh, thành phố

TT	Trung tâm TM và thành phố	Tỷ lệ % hiến máu tình nguyện	Ghi chú
1	Cần Thơ	99,64%	
2	Bến Tre	97,73%	
3	<u>Quảng Trị</u>	<u>94,74%</u>	
4	<u>Đắk Nông</u>	<u>94,05%</u>	
5	<u>Đà Nẵng</u>	<u>92,99%</u>	
6	An Giang	92,07%	
7	<u>Phú Yên</u>	<u>91,11%</u>	
8	<u>Đắk Lắk</u>	<u>89,74%</u>	
9	<u>Thừa Thiên - Huế</u>	<u>89,28%</u>	
10	Nghệ An	88,04%	
11	<u>Quảng Nam</u>	<u>86,16%</u>	
12	TP. Hồ Chí Minh	85,25%	
13	Hòa Bình	85,08%	
14	<u>Khánh Hòa</u>	<u>84,21%</u>	
15	<u>Bình Thuận</u>	<u>81,82%</u>	
16	Vĩnh Long	81,06%	
17	<u>Bình Định</u>	<u>75,18%</u>	
18	Thái Nguyên	74,75%	
19	Bình Dương		Các tỉnh nằm trong dự án Trung tâm truyền máu khu vực BV Chợ Rẫy và Hà Nội đã báo cáo nên không tính thêm.
20	Bình Phước		
21	Hà Nam		
22	Vĩnh Phúc		
23	Bắc Ninh		
24	Tây Ninh		
25	Bà Rịa - Vũng Tàu		
26	Đồng Nai		
27	Bắc Giang		Hai tỉnh này không trong dự án WB
28	Phú Thọ		

II. CÁC NHẬN XÉT CHUNG VỀ PHONG TRÀO HMTN

2.1. Những ưu điểm đạt được

2.1.1. Hệ thống Ban chỉ đạo vận động hiến máu tình nguyện từ Trung ương đến tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương đã được thành lập, kiện toàn và củng cố.

- 63/63 tỉnh và thành phố đã có Ban chỉ đạo, 62/63 tỉnh, thành phố Đ/c phó chủ tịch UBND phụ trách văn xã là Trưởng Ban chỉ đạo (chỉ còn Hậu Giang trưởng ban là Giám đốc Sở Y tế).

- 59/63 tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương phó trưởng ban thường trực là Chủ tịch Hội Chữ thập đỏ (Hà Nội, Bắc Ninh phó trưởng ban là Bí thư đoàn TNCS Hồ

Chí Minh, Hải Phòng, Bình Dương, Khánh Hoà phó trưởng ban thường trực là Giám đốc Sở Y tế.

2.1.2. Trong thời gian qua Đảng, chính quyền các bộ, ban ngành, đoàn thể ở Trung ương và các địa phương đã quan tâm chỉ đạo, đầu tư cho công tác truyền máu nói chung và công tác hiến máu tình nguyện nói riêng.

2.1.3. Nhận thức của toàn xã hội về lợi ích của công tác hiến máu tình nguyện đã có chuyển biến tích cực, mạng lưới tuyên truyền vận động hiến máu tình nguyện đã hình thành và từng bước hoàn thiện và phát triển với nhiều hình thức phong phú như: Câu lạc bộ hiến máu dự bị, nhóm máu hiếm, Câu lạc bộ Sinh nhật Hồng tuổi 18 - hiến máu cứu người, Câu lạc bộ 25 - người hiến máu yêu cuộc sống v.v...

2.1.4. Đã triển khai nhiều biện pháp chuyên môn kỹ thuật nhằm đảm bảo chất lượng và hiệu quả của công tác hiến máu tình nguyện.

2.1.5. Sự phối hợp liên ngành có hiệu quả giữa Hội Chữ thập đỏ Việt Nam và Bộ Y Tế là đầu mối then chốt trong công tác vận động hiến máu tình nguyện và phối hợp chặt chẽ với các trung tâm truyền máu từ Trung ương đến địa phương là thành viên quan trọng đảm bảo sự phát triển bền vững của chương trình hiến máu tình nguyện.

2.1.6. Số lượng máu thu được từ người hiến máu tình nguyện tăng dần cả số lượng và chất lượng ngày càng tốt hơn.

Năm 2007 tổng số máu toàn quốc thu được là 457.734 đơn vị; người hiến máu tình nguyện là 295.247 và đạt 65%. Năm 2008 tổng số máu thu được 564.401 đơn vị, số máu tình nguyện là 411.817, đạt 72,97%; tổng số máu thu được so với kế hoạch dự kiến 2008 tăng 7,2% và so với năm 2007 tăng 23,3%.

2.1.7. Nhờ có chương trình hiến máu tình nguyện, ngân sách nhà nước đã tiết kiệm được khoản kinh phí dùng để mua máu cụ thể: nhà nước chỉ trả cho 01 đơn vị máu phải mua là 150.000 đồng cho một đơn vị, trong khi đó chi phí cho 01 đơn vị hiến máu tình nguyện là 110.000 đồng – Dư 40.000 đồng tiết kiệm được) nếu nhân lên so với đơn vị thu được sẽ là một con số rất lớn (gần 20 tỷ).

Theo số liệu báo cáo của 20 tỉnh, thành phố trực thuộc trung ương, trong số 87.527 người hiến máu tình nguyện thì tỷ lệ nam giới chiếm 54,58%, nữ chiếm 45,52%. Độ tuổi tham gia hiến máu tình nguyện: từ 18 đến 25: 52,66%; từ 26 đến 40 tuổi là 31,59%; trên 40 tuổi là 15,75%.

2.1.8. Công tác tôn vinh khen thưởng được Ban chỉ đạo vận động hiến máu tình nguyện các cấp quan tâm, kịp thời biểu dương, khích lệ người hiến máu và những người làm công tác vận động hiến máu.

2.2. Những tồn tại, khó khăn, thách thức và các đề xuất:

2.2.1. Hành lang pháp lý về vận động hiến máu tình nguyện chưa đầy đủ, cần tiếp tục hoàn thiện sớm như:

- Chính sách quốc gia về máu
- Luật hiến máu tình nguyện
- Quy chế tôn vinh khen thưởng,

2.2.2. Về mặt tổ chức cần lưu ý

- Ban chỉ đạo Quốc gia vận động hiến máu tình nguyện đã được thành lập. Quy chế tổ chức và hoạt động của Ban chỉ đạo quốc gia đã được ban hành, tuy nhiên hoạt động của các thành viên trong Ban chỉ đạo chưa đồng đều, chưa phát huy hiệu quả như mong muốn. Công tác vận động hiến máu tình nguyện đã được Đảng, chính quyền các

cấp quan tâm nhưng nhiều tỉnh, thành phố Ban chỉ đạo ra đời còn mang tính hình thức, chưa đạt hiệu quả cao. Công tác tuyên truyền vận động chưa thực sự sâu rộng trong cộng đồng cho nên hiệu quả của phong trào hiến máu tình nguyện còn hạn chế.

- Ban chỉ đạo vận động hiến máu tình nguyện ở nhiều tỉnh, thành phố chưa được phân bổ cho 1-2 biên chế theo dõi công tác hiến máu tình nguyện, chưa có kinh phí để xây dựng kế hoạch, chương trình hoạt động, tôn vinh khen thưởng. Trong khi đó Thông tư số 40/TT-BTC ngày 23/4/2007 của Bộ Tài chính nguồn kinh phí còn rất hạn hẹp và rất khó thực hiện cho Ban chỉ đạo các cấp. Sự phối hợp các thành viên Ban chỉ đạo chủ yếu là ngành Y tế và Văn phòng Thường trực Ban chỉ đạo chưa tốt trong việc xây dựng chỉ tiêu kế hoạch thu gom máu ở địa phương.

Do vậy tình trạng thiếu máu xảy ra thường xuyên, nhất là vào mùa hè, dịp thi cử của học sinh, sinh viên là một thực tế cần được nghiên cứu tháo gỡ và tổ chức hợp lý.

- Tỷ lệ hiến máu tình nguyện ở nhiều địa phương còn quá thấp mới đạt 20-30%. Có địa phương trong cùng một tỉnh, thành phố bệnh viện đạt tỷ lệ sử dụng máu tình nguyện từ 70-80%, có bệnh viện không có máu từ người hiến máu tình nguyện (0%).

- Cần nâng cấp các trung tâm truyền máu và các khoa HHTM có đủ nhân lực, trang bị cho việc thu gom máu để đáp ứng sự phát triển của chương trình hiến máu tình nguyện.

2.2.3. Từ các tồn tại trên, các vấn đề cần được đề xuất là:

- Ban chỉ đạo Quốc gia vận động hiến máu tình nguyện đề nghị Bộ Y tế có kế hoạch xây dựng Luật hiến máu tình nguyện.

- Đề nghị Bộ Y tế xây dựng chính sách quốc gia về máu.

- Quy chế tôn vinh khen thưởng cần sớm hoàn thiện để thực hiện thống nhất trên toàn quốc.

- Phát triển, tổ chức lại mạng lưới các trung tâm huyết học truyền máu (hiện nay còn quá nhiều khoa HHTM thu gom máu thậm chí trên cùng một tỉnh, thành phố) rất khó khăn cho Ban chỉ đạo các cấp phối hợp.

- Nâng cao năng lực của Hội Chữ thập đỏ Việt Nam là yếu tố then chốt trong vận động hiến máu tình nguyện thông qua đào tạo, tuyển chọn cán bộ, tăng cường công tác quản lý trong vận động hiến máu tình nguyện. Phối kết hợp chặt chẽ cùng với các ngành đặc biệt là ngành Y tế xây dựng các trung tâm Truyền máu góp phần đảm bảo chăm sóc sức khỏe nhân dân.

- Các cơ quan có thẩm quyền như: Bộ Nội vụ, Bộ Tài chính quan tâm bổ sung cán bộ làm công tác quản lý giám sát chương trình hiến máu tình nguyện cũng như kinh phí cho công tác hiến máu tình nguyện không nên gấn kinh phí cho hoạt động hiến máu tình nguyện với chi phí cho 1 đơn vị máu đạt tiêu chuẩn quy định.

III. TẦM NHÌN CHIẾN LƯỢC, PHƯƠNG HƯỚNG NHIỆM VỤ NĂM 2009 VÀ NHỮNG NĂM TIẾP THEO

3.1. Công tác chỉ đạo và tổ chức phong trào HMTN

Cần nhanh chóng hoàn chỉnh công tác tổ chức, Ban Chỉ đạo các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương theo hướng dẫn của Ban chỉ đạo quốc gia. Xác định rõ ràng nhiệm vụ và trách nhiệm, xây dựng quy chế tổ chức và hoạt động của 63 Ban chỉ đạo các tỉnh và thành phố.

- Các thành viên Ban chỉ đạo Quốc gia xây dựng kế hoạch hành động của Bộ, ban ngành đoàn thể mình trong công tác vận động hiến máu tình nguyện.

- Ban chỉ đạo Quốc gia sớm thành lập hai tiểu ban:

+ Tiểu ban tuyên truyền vận động

+ Tiểu ban huấn luyện - đào tạo

Xây dựng chiến lược phát triển chương trình hiến máu tình nguyện giai đoạn 2009-2015 và tầm nhìn đến năm 2020 cũng như quy chế tôn vinh khen thưởng thành tích vận động và hiến máu tình nguyện khi đã được phê duyệt cần triển khai sớm các chương trình hoạt động.

- Tổ chức tốt các sự kiện trong nước và quốc tế nhân dịp 7/4 và 14/6; Làm tốt công tác tôn vinh khen thưởng để động viên phong trào.

- Cần tổ chức mạng lưới thông tin báo cáo số liệu cập nhật và chính xác (xây dựng phần mềm HMTN).

3.2. Dự kiến lượng máu thu gom trong năm 2009

Năm 2009 phải thu được 610.000 đơn vị máu, phải đạt 75% người hiến máu tình nguyện và 0,70% tỷ lệ dân số hiến máu. Căn cứ vào tình hình cụ thể của địa phương tiếp tục làm tốt công tác vận động hiến máu tình nguyện, bảo đảm an toàn cho người hiến máu và cho người được truyền máu.

3.3. Xây dựng tầm nhìn chiến lược chương trình máu quốc gia về dịch vụ truyền máu ở Việt Nam theo hướng hiện đại:

Ở tầm vĩ mô, Nhà nước cần hình thành Ban điều hành Chương trình dịch vụ máu Quốc Gia ở Việt Nam.

Xu hướng chung của các nước tiên tiến đều có chương trình dịch vụ máu quốc gia với các định hướng lớn:

- Xây dựng chính sách, chiến lược máu quốc gia.

- Tổ chức mạng lưới truyền máu thống nhất trong cả nước.

- Có ngân quỹ riêng cho dịch vụ máu quốc gia (tách riêng sự phụ thuộc vào các cơ sở chữa bệnh của Bộ Y Tế)

- Luật hóa công tác truyền máu.

- Tăng cường sự hợp tác khu vực và quốc tế trong lĩnh vực truyền máu.

Về tổ chức mạng lưới truyền máu thống nhất từ các Viện Quốc Gia, Trung tâm Khu vực (loại I), Trung tâm Truyền máu khu vùng (loại II), Trung tâm Truyền máu tuyến tỉnh (loại III) để chuẩn hóa về trang thiết bị, nhân sự, ngân quỹ một cách thống nhất.

Về nội dung tổ chức dịch vụ truyền máu, phải quan tâm đến nội dung kỹ thuật của các Ngân hàng máu, công tác kiểm tra chất lượng, công tác sàng lọc các tác nhân lây nhiễm và bất hoạt trong các sản phẩm máu, hệ thống cảnh báo và theo dõi truyền máu, xây dựng quy mô phù hợp sản xuất các chế phẩm máu tập trung theo quy trình công nghiệp từ nhỏ đến lớn (sẽ có các chuyên đề cụ thể cho từng mục tiêu)

Nhìn lại các nước trong khu vực và các nước phát triển, họ đã có luật truyền máu, có chương trình, chính sách, chiến lược máu quốc gia, tiếp tục hoàn thiện dịch vụ máu quốc gia và tổ chức nghiên cứu ngày một sâu về các vấn đề xung quanh dịch vụ và y học truyền máu, họ đang tập trung vào các vấn đề như:

- Các trọng tâm điều hành:

- Các dịch vụ kỹ thuật sản xuất thành phần plasma
- Phần mềm quản lý máu quốc gia
- Xây dựng chiến lược tương lai về truyền máu
- Chăm sóc và quản lý người hiến máu

- Dịch vụ quản lý chất lượng và y khoa
 - Dịch vụ y khoa
 - An toàn sản phẩm máu và người hiến máu
 - Vấn đề đảm bảo chất lượng
- Phát triển nghề nghiệp và nghiên cứu
 - Nghiên cứu chất lượng cao về ngân hàng máu, sự đầu tư và hỗ trợ công nghệ nghiên cứu chế phẩm máu
- Nghiên cứu và phát triển – Mô hình các kênh mới
 - Nghiên cứu điều hành, làm thế nào để cung cấp máu đủ và tốt nhất
 - Nghiên cứu về lâm sàng: sử dụng máu an toàn tại các cơ sở điều trị
 - Nghiên cứu khoa học về truyền máu
- Nghiên cứu và phát triển chiến lược mới
- Dịch vụ ghép quốc gia
 - Vấn đề người cho tạng
 - Labo xét nghiệm mô (tissue typing service)
 - Người hiến tủy
 - Áp dụng công nghệ mới
 - Ngân hàng máu cuống rốn
- Nhóm nghiên cứu chiến lược và xây dựng kế hoạch
- Liên hệ quốc gia và quốc tế
- Xây dựng hệ thống thông tin trong truyền máu
- Xây dựng nguồn lực
- Kinh tế tài chính độc lập cho truyền máu (dự trữ hàng năm, kinh phí dự phòng, đơn vị hoạt động)

Liên hệ lại, chúng ta vẫn đang ở trong những bước khởi đầu, mới chỉ tập trung giải quyết vấn đề người hiến máu tình nguyện, còn các vấn đề khác vẫn còn bị tụt hậu khá xa.

IV. KẾT LUẬN

Trong vòng 15 năm qua công tác Huyết học Truyền máu ở Việt Nam đã có nhiều cố gắng và có những bước tiến quan trọng - nhất là việc phát triển phong trào HMTN đã thu được kết quả hết sức tốt đẹp: từ chỗ nguồn máu cung cấp từ những thập kỷ 50 đến 90, chủ yếu là từ những người hiến máu chuyên nghiệp (tức người bán máu) tỷ lệ người HMTN và người nhà hiến máu còn rất ít. Tỷ lệ HMTN đã ngày càng tăng và chất lượng máu ngày càng tốt qua sàng lọc, kiểm tra nhờ các tiến bộ khoa học kỹ thuật...Tỷ lệ người hiến máu tình nguyện tính chung trong năm 2007 là 65%, năm 2008 tăng lên 72,97%. Đó là con số rất có ý nghĩa, một thành công to lớn của ngành HHTM Việt Nam và của toàn xã hội. Vai trò của hệ thống CTĐ các cấp tham gia rất tích cực sự chỉ đạo của Đảng, Nhà nước hết sức to lớn. Tuy vậy, chúng ta mới tổ chức được một mảng người hiến máu, còn mảng tổ chức mô hình dịch vụ truyền máu, kỹ thuật ngân hàng máu, an toàn truyền máu trên lâm sàng vẫn là những vấn đề lớn, còn nhiều khoảng trống, còn nhiều cách biệt xa so với các nước tiên tiến trong khu vực và thế giới.

Tầm nhìn về xây dựng hệ thống HHTM - nhất là dịch vụ truyền máu quốc gia vẫn là những đòi hỏi cấp bách, phải nhanh chóng phục vụ cho lợi ích trước mắt và lâu dài đảm bảo một cách hữu hiệu trong dây chuyền phục vụ sức khoẻ nhân dân.

TÀI LIỆU KHAM KHẢO

1. Báo cáo tổng kết phong trào Hiến máu Tình nguyện năm 2008 Hội CTĐ Việt Nam, Hội nghị Chuyên đề HMTN năm 2008
2. Vox Sanguinis Vol 2. N₀2 Nov. 2007 pp 41-45
3. Vox Sanguinis Vol 93 sup.2. Nov. 2007 pp 42-48
4. Vox Sanguinis Vol 2. N₀4 June. 2008 pp 63-66
5. Vox Sanguinis Vol 97 sup.2. June. 2008 pp 62-74

ĐỊNH NGHĨA LẠI NHỒI MÁU CƠ TIM**Huỳnh Văn Minh^{*}, Trần Võ Vinh Sơn^{**}***^{*} Trường Đại học Y Dược Huế, ^{**} Bệnh viện đa khoa tỉnh Khánh Hòa***LỜI NÓI ĐẦU**

Tài liệu này được triển khai tại một cuộc hội nghị đồng thuận được khởi xướng bởi Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, sau khi được sự chấp thuận chính thức của Lars Rydén, Chủ tịch Hiệp hội tim mạch Châu Âu (ESC), và Arthur Garson, Chủ tịch Trường môn Tim mạch Hoa kỳ (ACC). Tài liệu này đã được duyệt lại bởi các thành viên của Ban Sáng kiến Khoa học và Lâm sàng của ESC và các thành viên của Ban Điều hành ESC và được chấp thuận vào ngày 15/04/2000. Tiếp theo đó Hiệp hội Tim mạch châu Âu (ESC)/ Trường môn Tim Mạch Hoa kỳ (ACCF) /Hội Tim Hoa kỳ (AHA)/ Liên đoàn Tim mạch Thế giới (WHF) họp lại vào 2007 và đưa ra một thống nhất chung về định nghĩa NMCT .

KHÁI NIỆM VÀ ĐỊNH NGHĨA VỀ NHỒI MÁU CƠ TIM

Nhồi máu cơ tim (NMCT) có thể được định nghĩa từ các góc độ nhìn khác nhau liên quan đến đặc điểm lâm sàng, điện tâm đồ, sinh hóa và bệnh lý. Thuật ngữ “nhồi máu cơ tim” cũng mang các ý nghĩa xã hội và tâm lý, và cả 2 đều chỉ báo một vấn đề lớn về sức khỏe và là thước đo tần suất bệnh tật trong thống kê dân số và kết quả thử nghiệm lâm sàng.

Trong các nghiên cứu về thống kê bệnh tật do WHO tiến hành, “Nhồi máu cơ tim” được định nghĩa bằng sự kết hợp của 2 trong số 3 đặc điểm sau: các triệu chứng điển hình (tức là khó chịu ở ngực), lượng enzyme tăng và kiểu điện tâm đồ điển hình liên quan đến việc hình thành các sóng Q. Tuy nhiên, việc thực hành lâm sàng hiện nay, các hệ thống chăm sóc y tế, cũng như các nghiên cứu dịch tễ học, toàn bộ đều đòi hỏi phải có định nghĩa chính xác hơn về nhồi máu cơ tim. Thêm vào đó, việc xuất hiện các chỉ dấu sinh học về huyết thanh có độ chuyên và độ nhạy, cùng các kỹ thuật chụp ảnh chính xác đã tạo điều kiện cho việc xem xét lại các định nghĩa đã được thiết lập về nhồi máu cơ tim. Các tiến bộ kỹ thuật sau có độ nhạy cao trong việc phát hiện các cơn nhồi máu rất nhỏ lẽ ra không được coi là nhồi máu cơ tim ở một giai đoạn sớm hơn. Kỹ thuật hiện nay có khả năng xác định bệnh nhân có các vùng hoại tử cơ tim nhỏ cân nặng dưới 1,0 g. Do đó, nếu chúng ta chấp nhận khái niệm rằng bất kỳ lượng hoại tử cơ tim nào do thiếu máu cục bộ gây ra cần phải xem là nhồi máu (theo kiến nghị của hội nghị đồng thuận này), thì một cá nhân mà trước đây được chẩn đoán là bị đau thắt ngực dữ dội, ổn định hoặc không ổn định, nay có thể được chẩn đoán là bị nhồi máu cơ tim nhẹ. Từ đó, việc tăng độ nhạy của tiêu chí định nghĩa nhồi máu cơ tim có nghĩa là sẽ có thêm nhiều ca bệnh được nhận dạng; ngược lại, việc tăng độ đặc hiệu sẽ làm giảm số lượng trường hợp nhồi máu cơ tim dương tính giả. Những thay đổi như trên về định nghĩa có thể có tác dụng sâu sắc đến cách theo dõi lâu nay về mức độ và hậu quả bệnh tật.

Để trả lời các vấn đề do việc thay đổi khả năng xác định nhồi máu cơ tim đặt ra, ESC và ACC đã triệu tập một hội nghị đồng thuận trong suốt tháng 07/1999 để cùng xem xét lại định nghĩa về NMCT. Các ý nghĩa khoa học và xã hội của một định nghĩa mới về NMCT đã được xem xét từ 7 quan điểm: bệnh lý, sinh hóa, điện tâm đồ, chẩn

đoán hình ảnh, thử nghiệm lâm sàng, dịch tễ và chính sách xã hội. Từ các ý kiến cân nhắc của ban thống nhất ý kiến, rõ ràng là không nên sử dụng thuật ngữ “nhồi máu cơ tim” mà không có thêm các tiêu chí khác, dù là về thực hành lâm sàng, về miêu tả những người chung quanh bệnh nhân, hoặc về nghiên cứu dân số. Các tiêu chí đó cần phải đề cập đến lượng tế bào cơ tim bị mất (kích cỡ cơn nhồi máu), trường hợp gây nên cơn nhồi máu (tự phát hoặc trong quá trình chẩn đoán hoặc chữa bệnh mạch vành), và thời gian hoại tử cơ tim so với thời gian quan sát (nhồi máu cơ tim đang phát, đang lành hoặc đã chữa lành).

Tiêu chuẩn Nhồi máu cơ tim cấp

Từ nhồi máu cơ tim được dùng khi có bằng chứng hoại tử cơ tim trong bối cảnh lâm sàng kết hợp với thiếu máu cơ tim. Theo đó có một trong yếu tố sau cho phép chẩn đoán nhồi máu cơ tim:

1) Có sự tăng và/hoặc giảm các chất chỉ điểm cơ tim (tốt nhất là troponin) với ít nhất một giá trị > 99% bách phân vị của giới hạn trên kèm theo bằng chứng thiếu máu cơ tim như có ít nhất một trong những dấu chứng sau:

- + Triệu chứng lâm sàng thiếu máu cơ tim.
- + Thay đổi của điện tim cho thấy có dấu thiếu máu (ST-T mới biến đổi đối hoặc blocks nhánh trái mới xuất hiện) ;
- + Sự xuất hiện của các sóng Q bệnh lý trên điện tim.
- + Phương pháp chẩn đoán hình ảnh cho phép xác định mới mất đi sự sống của cơ tim hoặc bất thường vận động vùng.

2) Đột tử bao gồm ngừng tim, thường với triệu chứng gợi ý thiếu máu, kèm theo sự mới chênh lên của ST hoặc blocks nhánh trái mới xuất hiện, và/hoặc bằng chứng của cục máu đông mới qua chụp mạch vành và/hoặc khi phẫu thuật tử thi nhưng tử vong xảy ra lấy máu hoặc vào lúc trước khi xuất hiện các chất chỉ điểm tim trong máu.

3) Đối với can thiệp mạch vành qua da đối với bệnh nhân có trị số troponin cơ bản bình thường, sự gia tăng chỉ điểm tim trên bách phân vị thứ 99 là một chỉ điểm hoại tử cơ tim khi tiến hành can thiệp. Theo qui ước sự gia tăng chỉ điểm tim trên 3 lần bách phân vị thứ 99 giới hạn trên có thể xem như là NMCT liên quan can thiệp. Một nhóm nhỏ liên quan đến thuyên tắc stent.

4) Đối với phẫu thuật cầu nối mạch vành ở bệnh nhân có trị số troponin bình thường sự gia tăng các chất chỉ điểm tim trên 5 lần bách phân vị thứ 99 giới hạn trên kèm theo sóng Q bệnh lý mới xuất hiện hoặc blocks nhánh trái mới có hoặc chụp vành cho thấy tắc rõ động mạch vành mới hoặc cầu nối mới hoặc chẩn đoán hình ảnh cho thấy mất tính sống cơ tim thì có thể xác định NMCT liên quan phẫu thuật cầu nối.

5) Các dấu chứng bệnh học cho thấy NMCT.

Tiêu chuẩn nhồi máu cơ tim có trước (prior)

Khi có một trong những tiêu chuẩn sau:

1) Có sự xuất hiện sóng Q bệnh lý mới kèm theo triệu chứng hoặc không có triệu chứng .

2) Chẩn đoán hình ảnh cho thấy có vùng mất sự sống cơ tim, như mỏng đi hoặc co rút, mà nguyên nhân do thiếu máu.

3) Các bằng chứng bệnh học cho thấy NMCT lành hoặc đang lành.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Quan điểm chung là nhiều người chấp nhận rằng thuật ngữ “nhồi máu cơ tim” phản ánh việc mất các tế bào cơ tim (hoại tử) do thiếu máu cục bộ kéo dài. Thiếu máu cục bộ là hậu quả của tình trạng mất cân đối giữa cung và cầu cho nhu cầu oxy cơ tim.

Về lâm sàng, có thể nhận dạng được thiếu máu cục bộ từ tiền sử bệnh của người bệnh và từ điện tâm đồ. Các triệu chứng có thể có của thiếu máu cục bộ là khó chịu ở ngực, thượng vị, cánh tay, cổ tay hoặc hàm khi gắng sức hoặc lúc nghỉ ngơi. Cảm giác khó chịu gắn với NMCT cấp thường kéo dài ít nhất 20 phút, nhưng có thể ngắn hơn. Cảm giác khó chịu có thể hình thành ở vùng giữa ngực hoặc bên trái ngực sau đó lan tỏa ra cánh tay, hàm, lưng hoặc vai. Cảm giác khó chịu thường không dữ dội hoặc mang tính khu trú cao và có thể gắn liền với tình trạng khó thở, toát mồ hôi, buồn nôn, nôn mửa, hoặc lơ mơ đầu óc. Cảm giác khó chịu có thể xuất hiện ở vùng thượng vị (thường nhầm với chứng khó tiêu), cánh tay, bả vai, cổ tay, hàm hoặc lưng, mà không xuất hiện ở ngực, nhưng dạng này lại không điển hình. Cảm giác khó chịu không bị tác động bởi việc cử động các cơ ở vùng bị khó chịu, và khi hít sâu cũng không thấy khó chịu hơn. Có thể nói, cảm giác khó chịu này không mang tính chất vị trí. Các triệu chứng có thể gồm có buồn nôn, nôn mửa không rõ lý do, thở gấp kéo dài do suy thất trái, và cảm giác yếu ớt, vóng vất, lơ mơ hoặc ngất không rõ nguyên nhân, hoặc kết hợp của tất cả các triệu chứng trên

Mặc dù nhiều bệnh nhân có những triệu chứng như vừa miêu tả trên đây, nhưng có thể bệnh nhân không cảm nhận thấy hoặc các triệu chứng đó có thể bị gán nhầm cho một thể bệnh khác, như khó tiêu hoặc hội chứng do vi rút gây ra. Hoại tử cơ tim cũng có thể xảy ra mà không có triệu chứng nào, và chỉ có thể phát hiện thấy qua điện tâm đồ, chụp hình tim hoặc bằng các nghiên cứu khác.

Bảng 1. Các biểu hiện nhồi máu cơ tim theo các phương pháp chẩn đoán

Bệnh học	Chết tế bào cơ tim
Sinh hóa	Các chỉ dấu về tình trạng chết tế bào cơ tim thu được từ các mẫu máu
Điện tâm đồ	Chứng cứ thiếu máu cục bộ cơ tim (thay đổi đoạn ST – T) Chứng cứ về tình trạng mất hoạt động điện của mô tim (sóng Q)
Chẩn đoán hình ảnh	Giảm hoặc mất tưới máu mô tim Các bất thường chuyển động vách tim

CÁC PHƯƠNG PHÁP PHÁT HIỆN HOẠI TỬ TẾ BÀO CƠ TIM

Việc có hay không có và khối lượng cơ tim tổn thương do thiếu máu cục bộ kéo dài có thể đánh giá được bằng một số các phương tiện khác nhau, bao gồm xét nghiệm bệnh lý, định lượng protein cơ tim trong máu, kết quả điện tâm đồ (các thay đổi sóng đoạn ST-T, sóng Q), các phương pháp chẩn đoán hình ảnh như hình ảnh tưới máu cơ tim, siêu âm tim và chụp có cản quang buồng thất. Đối với mỗi kỹ thuật nói trên, có thể phân biệt được một gradien từ lượng hoại tử cơ tim nhỏ nhất đến nhỏ rồi đến lớn nhất. Một số nhà lâm sàng phân loại hoại tử cơ tim thành: loại cực nhỏ, nhỏ, vừa phải và lớn, dựa vào đỉnh nồng độ của một chỉ dấu sinh học đặc biệt. Độ nhạy và độ đặc hiệu của

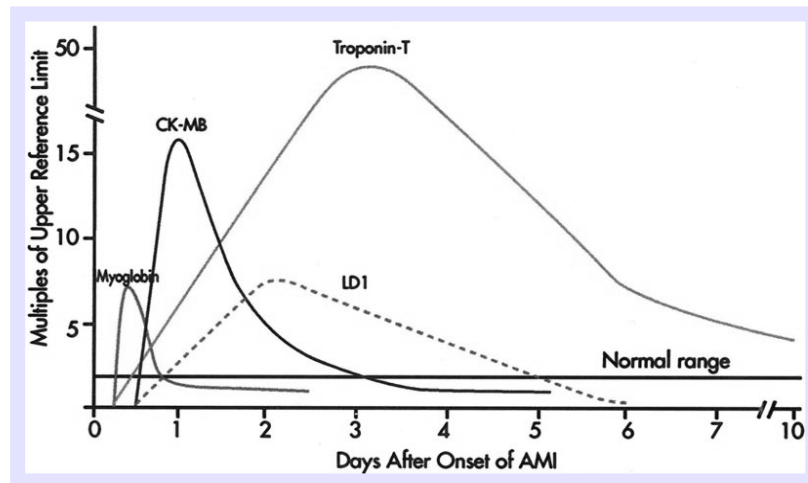
mỗi một kỹ thuật nói trên – dùng để phát hiện tình trạng mất tế bào cơ tim, định lượng mức độ mất và nhận ra trình tự sự kiện qua thời gian – có những khác biệt rất rõ rệt .

1. Bệnh học

Nhồi máu cơ tim được định nghĩa là tình trạng chết tế bào cơ tim do thiếu máu cục bộ kéo dài. Về mặt bệnh lý, chết tế bào được phân thành hoại tử đông đặc hoặc hoại tử co rút, hoặc cả hai – thường phát triển qua quá trình tiêu hủy mô, nhưng có thể dẫn về một mức độ thấp hơn từ tình trạng chết lập trình. Cần phải có chuyên gia quan sát có kinh nghiệm phân tích cẩn thận các lát cắt mô mới phân biệt được các thể bệnh này. Sau khi khởi phát tình trạng thiếu máu cục bộ cơ tim, tình trạng chết tế bào không diễn ra ngay tức khắc nhưng phải có một khoảng thời gian nhất định mới diễn ra (có thể ngắn đến 15 phút ở một số súc vật làm mẫu thí nghiệm, nhưng thậm chí đây cũng có thể là con số ước tính quá cao). Phải mất 6 tiếng mới có thể nhận dạng được tình trạng hoại tử cơ tim bằng xét nghiệm chuẩn đại thể và vi thể sau khi chết. Tình trạng hoại tử hoàn toàn của tất cả các tế bào cơ tim có nguy cơ hoại tử cần đến 4-6 tiếng hoặc lâu hơn, tùy vào việc có tuần hoàn bàng hệ chảy vào vùng thiếu máu cục bộ, tình trạng nghẽn mạch vành dai dẳng hoặc không liên tục và độ nhạy cảm của các tế bào cơ.

Nhồi máu thường được phân loại theo cỡ – vi thể (hoại tử ổ), nhỏ (<10% thất trái), trung bình (10-30% thất trái), hoặc lớn (>30% thất trái) – cũng như theo vị trí (trước, bên, dưới, sau hoặc vách, hoặc kết hợp các vị trí). Trong ngữ cảnh bệnh học, thuật ngữ “nhồi máu cơ tim” nên có các từ “cấp”, “đang lành”, hoặc “đã chữa trị” bổ nghĩa. Đặc điểm của một cơn nhồi máu cấp là sự hiện diện các bạch cầu đa nhân. Nếu quãng thời gian giữa khởi phát nhồi máu và tử vong là ngắn (ví dụ: 6 tiếng) có thể thấy số bạch cầu đa nhân rất ít hoặc không có. Sự hiện diện các tế bào đơn nhân và nguyên bào sợi và không có các bạch cầu đa nhân là đặc điểm của một cơn nhồi máu đang lành. Một cơn nhồi máu đã lành được thể hiện bằng mô sẹo không có hiện tượng thâm nhiễm tế bào. Toàn bộ quá trình dẫn đến cơn nhồi máu đã lành cần đến 5-6 tuần hoặc hơn. Thêm vào đó, việc tái tưới máu làm thay đổi hình dạng tổng thể và vi thể của vùng hoại tử qua việc tạo ra các tế bào cơ với các dải co rút và lượng lớn các hồng cầu tràn ra. Về thời gian, cơn nhồi máu được phân loại: cấp (6 tiếng đến 7 ngày); đang lành (7 đến 28 ngày); đã lành (29 ngày hoặc hơn). Cần lưu ý thời gian lâm sàng và điện tâm đồ của một trường hợp thiếu máu cục bộ cấp có thể không cùng chung khoảng thời gian bệnh lý của một cơn nhồi máu cơ tim cấp. Ví dụ: điện tâm đồ có thể vẫn có các thay đổi đang diễn ra của đoạn ST-T và lượng troponin tim vẫn có thể tăng lên (cho thấy có nhồi máu gần đây) vào một thời điểm khi mà về mặt bệnh học cơn nhồi máu ở giai đoạn đang lành.

2. Các chất đánh dấu sinh hóa hoại tử cơ tim



Hoại tử cơ tim có thể phát hiện qua việc xuất hiện trong máu các loại protein khác nhau được phóng thích vào máu do các tế bào cơ bị tổn thương như myoglobin, các troponin T và I cơ tim, creatin kinaza, dehydrogenaza lactat, cũng như nhiều loại khác. Nhồi máu cơ tim được chẩn đoán khi các mức chất đánh dấu sinh học nhạy và đặc hiệu trong máu, như troponin cơ tim và phân đoạn MB của creatin kinaza (CK-MB) tăng lên trong bối cảnh lâm sàng của thiếu máu cục bộ cấp. Các chỉ dấu sinh học này cho thấy mức thương tổn cơ tim nhưng không biểu thị cơ chế tổn thương. Do đó, chỉ số tăng lên khi không có chứng cứ lâm sàng của thiếu máu cục bộ phải tìm kiếm thêm các nguyên nhân khác của tổn thương cơ tim như viêm cơ tim.

Chất chỉ điểm sinh học được miêu tả gần đây nhất và được chuộng nhất đối với tổn thương cơ tim là troponin cơ tim (I hoặc T), loại có tính đặc hiệu mô cơ tim gần như tuyệt đối, cũng như có độ nhạy cao, phát hiện được ngay cả các vùng hoại tử cơ tim cực nhỏ. Một chỉ số troponin cơ tim tăng lên cần phải xác định là số đo phải vượt quá 99% so với một nhóm đối chứng. Các chỉ số tham khảo phải được xác định ở mỗi phòng thí nghiệm bằng cách sử dụng những thử nghiệm đối chứng chất lượng phù hợp, như được báo cáo trong các đặc san được đồng nghiệp duyệt lại. Độ không chính xác có thể chấp nhận được (hệ số biến thiên) ở 99% đối với mỗi thử nghiệm cần được xác định là $\leq 10\%$. Mỗi phòng thí nghiệm cần phải xác định chỉ số tham khảo trong bối cảnh cụ thể của mình. Do các chỉ số troponin cơ tim có thể duy trì ở mức tăng lên trong vòng 7-10 ngày hoặc lâu hơn sau khi hoại tử cơ tim, cho nên cần phải cẩn trọng trong việc gán mức troponin cơ tim tăng lên với các sự kiện lâm sàng rất gần đó.

Bảng 2: Các chỉ điểm sinh hóa trong phát hiện hoại tử cơ tim

Sau đây là các chỉ điểm sinh hóa để phát hiện hoại tử cơ tim:

- 1) Nồng độ tối đa troponin T hoặc I vượt quá giới hạn xác định (bách phân vị thứ 99% trị số đối với một nhóm đối chứng tham chiếu) ít nhất 1 lần trong suốt 24 tiếng đầu tiên sau biểu hiện lâm sàng.
- 2) Chỉ số CK-MB tối đa (tốt nhất là tính khối lượng CK-MB) vượt quá bách phân vị thứ 99% đối với một nhóm đối chứng tham chiếu ở 2 mẫu liên tục nhau, hoặc chỉ số tối đa vượt 2 lần giới hạn bình thường trên đối với việc quan sát cụ thể một trường hợp trong suốt các giờ đầu sau biểu hiện lâm sàng.

Các chỉ số CK-MB phải tăng rồi giảm; các chỉ số tăng lên và không hạ không bao giờ là do nhồi máu cơ tim.

Trong trường hợp không có sẵn xét nghiệm troponin cơ tim, phương án thay thế tốt nhất là CK-MB (đo bằng thử nghiệm khối lượng). Chất này ít mang tính đặc hiệu về mô so với troponin cơ tim, nhưng dữ kiện ghi lại tính đặc hiệu lâm sàng đối với tổn thương không đảo ngược thì cao. Cũng như đối với troponin cơ tim, chỉ số CK-MB tăng lên (tức là trên giới hạn quyết định đối với nhồi máu cơ tim) được xác định là một chỉ số vượt quá bách phân vị thứ 99% các chỉ số CK-MB trong một nhóm đối chứng tham khảo. Trong đa số trường hợp, các chỉ số chỉ điểm sinh học tăng lên cần phải được ghi lại từ 2 mẫu máu liên tiếp để chẩn đoán nhồi máu cơ tim.

Việc đo CK toàn phần không được khuyến cáo khi chẩn đoán thông lệ nhồi máu cơ tim cấp do mức phân bố mô rộng của enzyme này. Tuy nhiên, CK toàn phần có một lịch sử lâu dài, và một số bác sĩ có thể chọn tiếp tục sử dụng vào các mục đích dịch tễ và khoa học. Trong một bối cảnh như vậy, CK toàn phần nên được kết hợp thêm với một loại chỉ dấu sinh học có độ nhạy cao hơn, như troponin cơ tim hoặc CK-MB, để chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp chính xác hơn. Các ngưỡng của CK toàn phần phải tương đối cao hơn troponin cơ tim hoặc CK-MB (ít nhất gấp đôi giới hạn trên đối với CK). Không nên sử dụng transaminaza glutamic-oxaloacetic (ASAT [transferaza aspartat amin]), dehydrogenaza lactat, và isoenzym dehydrogenaza lactat để chẩn đoán tổn thương cơ tim. Cùng với các yếu tố lâm sàng khác (ví dụ: tồn dư chức năng thất trái), độ chênh lệch của mức chỉ dấu sinh học có liên quan đến nguy cơ lâm sàng. Nên sử dụng phân loại mức độ tổn thương cơ tim (cực nhỏ, nhỏ, trung bình hoặc lớn), mặc dù chưa có một hệ thống được công nhận chung về xếp loại kích thước cơn nhồi máu.

Đối với đa số bệnh nhân, cần phải lấy máu để xét nghiệm khi nhập viện, trong khoảng thời gian từ 6-9 tiếng và lấy một lần nữa trong khoảng 12-24 tiếng nếu các mẫu trước đó có kết quả âm tính và chỉ số nghi ngờ lâm sàng cao. Đối với các bệnh nhân cần chẩn đoán sớm, thì khuyến cáo nên dùng một loại chất đánh dấu sinh học hiện nhanh (như chất đồng dạng CK-MB hoặc myoglobin), cộng với một chất đánh dấu xuất hiện chậm hơn (ví dụ troponin cơ tim) để khẳng định kết quả chẩn đoán.

Việc phát hiện *tái nhồi máu* rất quan trọng về lâm sàng vì nó làm tăng nguy cơ đối với bệnh nhân. Tái nhồi máu có thể gây nên nhiều khó khăn đặc biệt cho việc chẩn đoán, vì sự tăng troponin cơ tim có thể kéo dài lâu, và khi troponin cơ tim vẫn ở mức cao, thì khó xác định được quãng thời gian tổn thương cơ tim ban đầu. Nếu mẫu đầu tiên có chỉ số troponin cơ tim cao, thì có thể sử dụng các mẫu chất đánh dấu sinh học sau đó có thời gian ngắn hơn để xác định thời gian cơn nhồi máu.

3. Điện tâm đồ

Điện tâm đồ có thể cho thấy các dấu hiệu thiếu máu cục bộ cơ tim, cụ thể là các thay đổi đoạn ST và sóng T, cũng như các dấu hiệu hoại tử cơ tim, cụ thể là phức bộ QRS. Một định nghĩa hợp lý đối với nhồi máu cơ tim cấp hoặc đang diễn tiến với sự xuất hiện hội chứng phù hợp về lâm sàng, như được minh họa bằng điện tâm đồ chuẩn với 12 điện cực, đã được thiết lập bằng cách sử dụng các dữ kiện từ các nghiên cứu tương quan về lâm sàng và giải phẫu bệnh lý. Các tiêu chí điện tâm đồ sau (khi không có các yếu tố trung gian QRS [tức là: bloc nhánh trái, phì đại thất trái, hội chứng Wolff-Parkinson-White]) đã xuất hiện như là các yếu tố xác định rõ ràng tình trạng thiếu máu cục bộ cơ tim (Bảng 3). Các thay đổi về thiếu máu cục bộ như thế có thể do nhồi máu cơ tim đang diễn tiến.

Bảng 3. Các thay đổi điện tâm đồ thiếu máu cục bộ có thể diễn tiến thành nhồi máu cơ tim

1. Bệnh nhân có ST chênh lên:

Độ chênh lên của đoạn ST mới hoặc cho là mới tại điểm J tại 2 hoặc hơn 2 điện cực kề nhau có ngưỡng $\geq 0,2$ mV tại các điện cực V_1 , V_2 hoặc V_3 và $\geq 0,1$ mV tại các điện cực khác (tính liền kề nhau ở mặt phẳng trước được xác định bằng chuyển đạo aVL, I, aVR đảo ngược, II, aVF, III).

2. Bệnh nhân không có ST chênh lên:

a. ST chênh xuống

b. Chỉ có các bất thường của sóng T

Hiện tượng ST chênh xuống mới hoặc cho là mới hoặc các bất thường sóng T, hoặc cả 2, cần phải được quan sát ở 2 hoặc hơn 2 điện cực kề nhau. Cũng thế, bước đảo ngược sóng T mới hoặc cho là mới ≥ 1 mm phải xuất hiện ở ít nhất 2 điện cực kề nhau.

Các tiêu chí điện tâm đồ ở Bảng 3 phản ánh tình trạng thiếu máu cục bộ cơ tim và tự chúng chưa đủ để xác định nhồi máu cơ tim. Việc chẩn đoán cuối cùng về hoại tử cơ tim phụ thuộc vào việc phát hiện ra mức chênh lên của các chất đánh dấu sinh hóa trong máu, như đã bàn luận ở trên. Độ chênh lên của đoạn ST ở các bệnh nhân nghi ngờ có nhồi máu cơ tim cấp có thể mất đi nhanh chóng một cách tự nhiên hoặc sau khi điều trị. Hiệu quả của liệu pháp tái tưới máu đối với các thay đổi đoạn ST cần được xem xét khi sử dụng điện tâm đồ để chẩn đoán nhồi máu cơ tim. Hoại tử cơ tim không hình thành ở một số bệnh nhân có việc đảo ngược nhanh độ chênh lên của đoạn ST. Bên cạnh đó, việc ST chênh xuống – đạt tối đa ở các chuyển đạo từ V_1 đến V_3 mà không có ST chênh lên ở các chuyển đạo khác – cần phải được xem xét là dấu hiệu thiếu máu cục bộ phía sau hoặc nhồi máu, hoặc cả hai, nhưng thường cần có các nghiên cứu chụp ảnh để xác nhận sự hiện diện của tình trạng thiếu máu cục bộ hoặc nhồi máu ở từng bệnh nhân. Khi có block nhánh trái mới hoặc cho là mới, độ chênh lên của đoạn ST có thể đi kèm block nhánh, gây khó khăn hoặc khiến không thể nhận ra tình trạng nhồi máu cơ tim cấp, nên cần phải nghiên cứu thêm để xác định các tiêu chí biểu thị nhồi máu cơ tim cấp. Các sóng T cao và có đỉnh (sóng T tối cấp) đã được nhận thấy trong suốt các giai đoạn rất sớm của nhồi máu cơ tim cấp.

Bảng 4. Thay đổi điện tâm đồ ở nhồi máu cơ tim đã xác định

1. Bất kỳ sóng Q ở các điện cực V_1 qua đến V_3 , sóng Q ≥ 30 ms (0,03 s) tại các chuyển đạo I, II, aVL, aVF, V_4 , V_5 , hoặc V_6 . (Các thay đổi sóng Q phải có ở 2 điện cực kề nhau bất kỳ, và phải ≥ 1 mm về chiều sâu).

Hiện tượng ST chênh xuống sớm hoặc được coi là sớm hoặc các bất thường sóng T, hoặc cả hai, cần phải được quan sát ở 2 hoặc hơn 2 điện tâm đồ liên tiếp cách nhau ít nhau vài tiếng đồng hồ.

Hoại tử cơ tim hoặc nhồi máu cơ tim đã được thiết lập về lâm sàng có thể được định nghĩa từ tiêu chí điện tâm đồ 12 chuyển đạo khi không có các yếu tố nhiễu của QRS (ví dụ: block bó nhánh, phì đại thất trái, hội chứng Wolff-Parkinson-White) hoặc ngay sau khi mổ nối bắc cầu mạch vành, bằng cách dùng các thay đổi QRS. Một điện tâm đồ đơn lẻ thỏa các tiêu chí sóng Q ở Bảng 4 biểu thị một cơn nhồi máu cơ tim có trước đó. Các sóng Q < 30 ms gắn với hiện tượng ST-T chênh xuống có thể biểu thị nhồi máu, nhưng các phát hiện này yêu cầu phải nghiên cứu thêm để khẳng định. Khi có được 3 hoặc hơn 3 kết quả điện tâm đồ, thì ít nhất 2 điện tâm đồ liên tục nhau phải biểu thị bất thường đang xem xét. Các tiêu chí về độ sâu sóng Q cần phải được nghiên

cứu thêm, cũng như các tiêu chí QRS để xác lập chẩn đoán nhồi máu cơ tim phía sau. Bloc bó nhánh có kèm theo các sóng Q nằm trong các miêu tả này. Bloc bó nhánh phải sẽ không can thiệp vào khả năng chẩn đoán các sóng Q; bloc bó nhánh trái thường làm mờ các sóng Q; các sóng Q mới với sự hiện diện của bloc bó nhánh trái cần phải xem là có tính chất bệnh lý.

Không phải tất cả mọi bệnh nhân hình thành hoại tử cơ tim cũng đều thể hiện các thay đổi trên điện tâm đồ. Do đó, một điện tâm đồ bình thường không loại trừ khả năng chẩn đoán nhồi máu cơ tim. Do các chất đánh dấu sinh hóa nhạy, mới cho phép phát hiện hiện tượng hoại tử cơ tim quá nhỏ để liên hệ với các bất thường QRS, một số bệnh nhân sẽ có các trị số đỉnh nằm trong quãng phụ (subrange) của các thay đổi QRS. Chỉ nên xem các bệnh nhân ấy có nhồi máu cục nhỏ, nhưng các khía cạnh cần phải được làm sáng tỏ thêm.

4. Chẩn đoán hình ảnh

Các kỹ thuật hình ảnh đã được dùng để hỗ trợ: 1) loại bỏ hoặc xác nhận tình trạng nhồi máu cấp hoặc thiếu máu cục bộ tại Khoa Cấp cứu; 2) xác định các tình trạng không phải thiếu máu gây đau ngực; 3) xác định tiên lượng ngắn hạn và dài hạn; và 4) nhận dạng các biến chứng của nhồi máu cấp. Cơ sở của chẩn đoán hình ảnh chính xác có sử dụng các kỹ thuật siêu âm tim hoặc kỹ thuật hạt nhân ở bệnh nhân nghi ngờ bị thiếu máu cục bộ cấp là thiếu máu cục bộ dẫn đến tình trạng giảm tưới máu cơ tim, đưa đến sự cố có thể bao gồm rối loạn chức năng cơ tim và cuối cùng là dẫn đến chết tế bào. Trong tài liệu chỉ bàn thảo đến các phương pháp quy ước như siêu âm mật cắt ngang tim, chụp phóng xạ, và chụp SPECT, chứ không bàn đến các phương pháp hiện đang được thử nghiệm trong các nghiên cứu lâm sàng.

Một trong các thuận lợi chính của siêu âm tim là phương pháp này cho phép đánh giá đa số các nguyên nhân không do thiếu máu cục bộ gây đau ngực, như viêm màng ngoài tim, bệnh van tim (hẹp động mạch chủ), thuyên tắc mạch phổi và các bệnh lý về động mạch chủ (phình bóc tách động mạch chủ).

Các kỹ thuật phóng xạ hạt nhân cho phép bác sĩ đánh giá tình trạng tưới máu vào thời điểm bắt đầu điều trị bệnh nhân. Việc đánh giá này có thể tiến hành bằng cách tiêm đồng vị trực tiếp, vì việc có được hình ảnh có thể bị trễ đến 60-90 phút. Phân tích định lượng là một thuận lợi của kỹ thuật. Tính chính xác trong các nghiên cứu là cao khi được diễn giải bởi những nhà quan sát có kinh nghiệm. Các nghiên cứu này đồng thời cũng cho các thông tin về tưới máu và chức năng cơ tim.

Các chất chỉ điểm sinh học tỏ ra nhạy hơn, đặc hiệu hơn và ít tốn kém hơn các kỹ thuật hình ảnh khi chẩn đoán hoại tử cơ tim. Trước khi phát hiện được bất thường trong rối loạn vận động vùng bằng siêu âm tim, thì phải có tổn thương > 20% bề dày vách cơ tim. Nói chung, trước khi có thể giải quyết khiếm khuyết tưới máu phóng xạ hạt nhân, thì >10 g mô cơ tim phải bị tổn thương. Không có kỹ thuật nào nói trên có thể phân biệt được giữa thiếu máu và nhồi máu.

4.1 Thiếu máu cấp và nhồi máu cấp hoặc nhồi máu đang tiến triển. Với khả năng phát hiện các bất thường rối loạn vận động vùng trong vòng vài phút sau khi bị tổn thương do thiếu máu cục bộ, siêu âm tim 2 chiều có thể tỏ ra hữu ích trong việc chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp. Cả nhồi máu khu trú và mức độ lan rộng nhồi máu đều có thể xác định được. Một hình ảnh siêu âm tim hoặc nuclit phóng xạ có sớm sau khi khởi phát các triệu chứng tỏ ra có tác dụng lớn trong việc đánh giá các bệnh nhân nghi ngờ bị nhồi máu cấp và có điện tâm đồ không chẩn đoán được hoặc không diễn giải

được. Với việc chụp ảnh chính xác ở các bệnh nhân này, siêu âm tim bình thường hoặc một nghiên cứu SPECT bình thường có sử dụng chất phóng xạ technetium-99m tỏ ra hữu ích trong việc loại trừ nhồi máu cấp, do có giá trị tiên đoán âm 95-98% khi CK-MB được dùng là tiêu chuẩn “vàng”. Tuy nhiên, vẫn chưa biết được là các kỹ thuật này có cùng giá trị tiên đoán âm ở các bệnh nhân có lượng troponin tăng và một trị số CK-MB bình thường.

Một bất thường chuyển động vách tim trên hình ảnh siêu âm tim hoặc nuclit phóng xạ có thể có nguyên nhân là nhồi máu cơ tim cấp hoặc do một trong số các điều kiện thiếu máu cơ tim, bao gồm một cơn nhồi máu cơ tim cũ, thiếu máu cục bộ cấp, choáng hoặc không hoạt động, hoặc kết hợp cả hai. Trị số tiên đoán dương của siêu âm tim là ~50% đối với chẩn đoán nhồi máu cơ tim, các điều kiện đã nói trước và các nguyên nhân bệnh khác không liên quan đến nhồi máu của các bất thường chuyển động vách tim (ví dụ: bệnh cơ tim giãn). Trị số tiên đoán dương đối với phương pháp Gated SPECT cũng bị hạn chế, vì tình trạng tưới máu cho từng vùng bất thường và/hoặc một cơn nhồi máu cơ tim cũ, thiếu máu cục bộ cấp, choáng và/hoặc không hoạt động có thể gây rối loạn chức năng từng vùng. Dụng cụ giảm nhiễu và người đọc thiếu kinh nghiệm cũng có thể dẫn đến lý giải kết quả quét dương giả tạo.

4.2 Nhồi máu cơ tim đã hình thành. Siêu âm tim có ích sau một sự cố đột xuất cần đến phân tích tồn sót chức năng thất trái. Việc xác định chức năng thất trái có giá trị tiên lượng. Chức năng thất trái có thể được đánh giá bằng nghiệm pháp gắng sức hoặc stress dobutamine; các kết quả của việc xét nghiệm như thế đưa ra các thông tin về khả năng cơ tim. Số phân thùy có liên quan cho phép tính toán điểm số chuyển động vách tim dùng làm số đo chức năng tồn sót thất trái – có giá trị tiên lượng sớm và muộn trong việc tiên đoán các biến chứng và khả năng sống sót. Cũng dễ dàng nhận dạng các triệu chứng cùng xuất hiện như rối loạn chức năng van 2 lá, mở rộng khu vực nhồi máu, huyết khối ở thành tim và các biến chứng cơ học của nhồi máu. Siêu âm tim là quy trình được chọn lọc trong chẩn đoán để nhận dạng các biến chứng cơ học của nhồi máu cơ tim.

Các kỹ thuật phóng xạ hạt nhân cũng có thể được dùng trong các giai đoạn nhồi máu đang lành hoặc đã điều trị lành để báo trước. Cùng với tập luyện hoặc stress giãn mạch, việc đo lường mức độ khả nghịch khuyết tật có thể nhận dạng được mức độ thiếu máu cục bộ. Phát hiện các khuyết tật tại hơn 1 vùng mạch vành có thể nhận dạng được bệnh nhiều mạch. Nhiều phát hiện tiên lượng khác nhau có thể được nhận dạng (ví dụ: mức phổi dung nạp chất thallium-201, giãn bù thất trái do thiếu máu, kích thước khuyết tật tương ứng kích thước khu vực nhồi máu). Cuối cùng, mức độ về khả năng hoạt động của cơ tim có thể được ước tính bằng công nghệ tạo ảnh tập trung định lượng với các chất phóng xạ thallium-201 hoặc technetium-99m.

Phân loại các type NMCT

- Type 1: NMCT ngẫu phát liên quan thiếu máu do biến cố mạch vành nguyên phát như bong mảng vữa và/hoặc nứt, rách hoặc bóc tách mạch vành.

- Type 2: NMCT thứ phát sau thiếu máu do tăng nhu cầu tiêu thụ O₂ hoặc giảm cung cấp O₂, ví dụ co thắt mạch vành, tắc vành, thiếu máu, rối loạn nhịp, tăng HA, hoặc tụt HA.

- Type 3: Đột tử do tim, bao gồm ngừng tim, thường có dấu hiệu gợi ý thiếu máu cơ tim, kèm theo ST mới chênh lên, bloc nhánh trái mới xuất hiện, hoặc bằng

chúng mới có cục máu đông trong mạch vành xác định nhờ chụp mạch vành và/hoặc mổ tử thi, tuy nhiên tử vong xảy ra trước khi lấy máu hoặc thời điểm trước khi xuất hiện các chỉ điểm tim trong máu.

+ Type 4a: NMCT phối hợp can thiệp qua da.

+ Type 4a: NMCT kết hợp tắc mạch trong stent xác định bằng chụp mạch hoặc mổ tử thi.

- Type 5: NMCT phối hợp phẫu thuật cầu nối mạch vành.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP, et al. Myocardial infarction redefined—a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-969.

2. Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined—a consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-1513.

3. P. Kavsak, A. MacRae, V. Lustig, R. Bhargava, R. Vandersluis, G. Palomaki, M. Yerna, A. Jaffe. The impact of the ESC/ACC redefinition of myocardial infarction and new sensitive troponin assays on the frequency of acute myocardial infarction *American Heart Journal*, Volume 152, Issue 1, Pages 118-125

4. KaiM. Eggers, MD, PhD, Lars Lind, MD, PhD, Per Venge, MD, PhD, Bertil Lindahl, MD, PhD, Will the Universal Definition of Myocardial Infarction Criteria Result in an Overdiagnosis of Myocardial Infarction?

5. Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. A consensus document — Myocardial infarction redefined. *Eur Heart J* 2002;21:1502–13.

6. Hasdai D, Behar S, Wallentin L et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin: The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23:1190–201.

7. Gillum RF, Fortmann SP, Prineas RJ et al. International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and stroke. *Am Heart J* 1984;108:150–8.

8. Dargie H. Myocardial infarction: redefined or reinvented? *Heart* 2002;88:1–3.

9. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000;102:1216–20.

10. White HD. Things ain't what they used to be: Impact of a new definition of myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 144:933–7

TỪ BÉO PHÌ ĐẾN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Nguyễn Thị Nhạn

Trường Đại học Y Dược Huế

P.Gross đã nói rằng “Nếu béo phì làm cái giường cho đái tháo đường, thì ngược lại béo phì cảnh giác các nhà chuyên khoa đái tháo đường phải tìm hiểu nó”. Tại sao người béo phì có tiềm năng thành người đái tháo đường? Và tại sao người bác sĩ chuyên khoa đái tháo đường thường bị thất bại trong điều trị? Thật vậy khi bệnh nhân bị béo phì tức đồng nghĩa với sự quá tải lượng mỡ trong cơ thể, nhất là mỡ bụng và thường kéo theo sự rối loạn lipides máu, nhất là tăng VLDL, giảm HDL, cũng như cường insulin lúc đói và sau ăn và đề kháng insulin..., tất cả được xem như là những yếu tố nguy cơ cao làm tiền đề đái tháo đường. Hơn nữa, trong một vài quần thể có tăng huyết áp, rối loạn lipide máu, rối loạn dung nạp glucose máu, phối hợp với hội chứng chuyển hóa. Nhiều dữ liệu được đánh giá gần đây trên quần thể nguy cơ tiền - đái tháo đường nhất là có béo phì, thấy có sự đề kháng insulin xảy ra rất sớm.

Béo phì thường kèm có rối loạn trung tâm cao gần nhân bụng của vùng dưới đồi (VMH: ventral medium hypothalamus), nơi xuất phát của thần kinh tự động, và sớm nhất gây cường thần kinh phó giao cảm kích thích tăng tiết insulin, sau đó là đề kháng insulin và đái tháo đường.

Năm 1921, Elliot P.Joslin là người đầu tiên thông báo sự phối hợp giữa ĐTĐ và béo phì. Qua nhiều nghiên cứu người ta đã ghi nhận được sự liên quan giữa béo phì và sự phát triển của ĐTĐ thể 2. Theo John H. Karam và Peter H. Forsham có hơn 85% ĐTĐ thể 2 bị béo phì. Theo Marie Laure Auciaux và cộng sự thì tỷ lệ này là 70-80%. Năm 1985, WHO cũng cho kết luận tương tự: béo phì từ lâu được xem là yếu tố nguy cơ của ĐTĐ thể 2.

I. MỐI QUAN HỆ GIỮA BÉO PHÌ DẠNG NAM VÀ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Béo phì có vai trò không nhỏ trong cơ chế bệnh sinh của ĐTĐ. Béo phì kèm béo bụng, tức tăng mỡ ở bụng, mà tế bào mỡ hiện nay được xem như là cơ quan nội tiết, tiết ra rất nhiều hormone trong đó có một số hormone làm tăng đề kháng insulin và một số cytokine gây viêm và chết tế bào theo chương trình. Hậu quả lúc đầu tăng đề kháng insulin và tăng tiết insulin, dần dần nhiều năm sau nếu không điều chỉnh các rối loạn do béo phì, béo bụng thì sẽ đưa đến thiếu tương đối insulin mà chủ yếu là do giảm số lượng thụ thể ở các tổ chức phụ thuộc insulin, dẫn đến giảm tính thấm của màng tế bào đối với glucose ở tổ chức cơ và tổ chức mỡ, gây ức chế quá trình phosphoryl hóa và oxy hóa glucose, làm chậm quá trình chuyển hóa hydrate carbon thành mỡ, giảm tổng hợp glycogen trong gan, tăng tân tạo đường mới. Tất cả các nguyên nhân trên đều làm tăng glucose máu là triệu chứng cơ bản của bệnh ĐTĐ.

Theo tác giả RC. Bonadonna và R.A Defronzo: Béo phì và ĐTĐ thường xảy ra đồng thời, ; nhưng cũng có rất nhiều nghiên cứu cho thấy béo phì là một yếu tố nguy cơ đi kèm với hội chứng đề kháng insulin, tiền đề phát triển tiền đái tháo đường và bệnh ĐTĐ type 2.

Nồng độ acid béo cao trong máu có ảnh hưởng tới kháng insulin của ĐTĐ thể 2, ức chế quá trình oxy hóa glucose, giảm nhạy cảm của insulin với tổ chức mỡ và ức chế

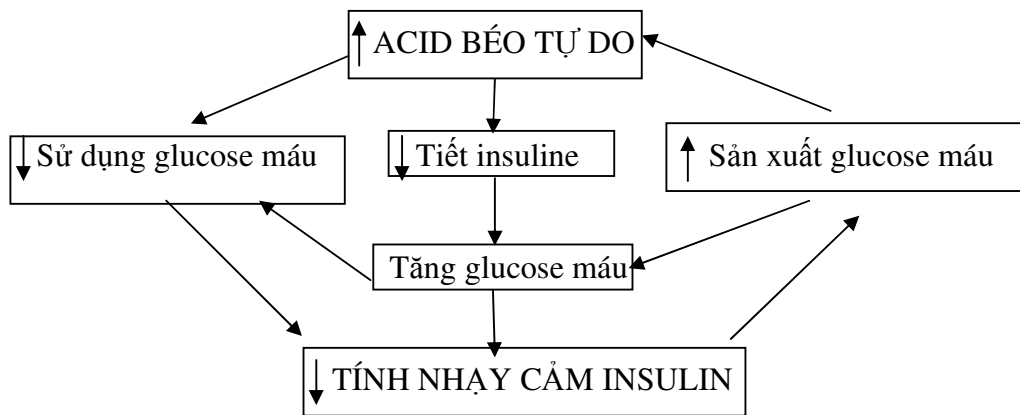
gắn insulin với thụ thể đặc hiệu ở tế bào đích. Acid béo tự do được sản xuất nhiều hơn có sẵn, do sự oxy hóa trong gan, sự tân tạo đường và sự sản xuất glucose toàn phần sẽ được kích thích vượt quá giới hạn sinh lý.

Ngược lại với người gầy, gan ở người béo có dung nạp glucose bình thường nếu bị quá tải lipid thì vẫn sản xuất glucose và ngay cả trong trường hợp có tăng insulin máu. Vì vậy một sự tăng glucose máu nhẹ và tăng cung cấp acid béo tự do có thể giải thích cho sự hiện diện của tam chứng biến dưỡng hormone sau:

- Giảm tiết insuline được kích thích bởi glucose.
- Tăng sản xuất glucose ở gan ngay cả ở giai đoạn cơ bản và trong giới hạn thấp của tăng insulin máu sinh lý.

- Giảm hấp thụ glucose qua trung gian insulin.

Chuỗi sinh lý bệnh này có khả năng thúc đẩy và trở thành một vòng xoắn bệnh lý, cuối cùng có thể đưa đến một sự tăng đường máu rõ rệt.



Sơ đồ 1: Chuỗi bệnh sinh gây tăng glucose máu ở bệnh nhân béo phì tăng acide béo tự do.

Thật vậy, khi béo phì dạng nam, mỡ bụng quá nhiều, gây hậu quả xấu, vì tế bào mỡ được xem như là cơ quan nội tiết. Từ lâu, mô mỡ được xem là nơi dự trữ năng lượng thụ động. Đến năm 1987: nơi chuyển hoá steroid sinh dục, sản xuất adipin., đến năm 1994, phát hiện leptin ở mô mỡ, và Leptine được xem như gen béo phì, mang ký hiệu gèn ob. Hiện nay: autocrin, paracrin, endocrin, có thụ thể đáp ứng hormon từ nơi khác, và nơi chuyển hoá năng lượng, thần kinh- nội tiết, miễn dịch, và ngày càng phát hiện nhiều hormone nội tiết khác, mà đa phần gây đề kháng insuline làm tiền đề cho tiền đái tháo đường và đái tháo đường (như hình 2) :

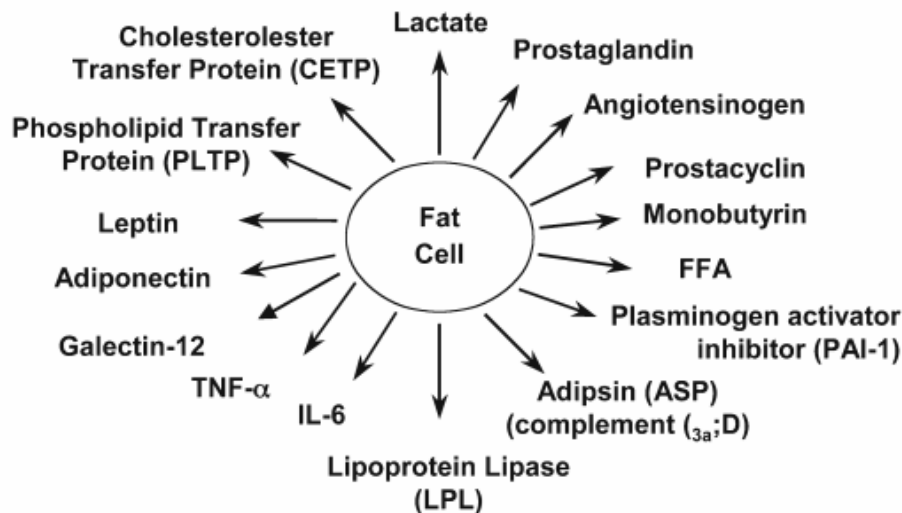
- Protein hệ RAS: từ mỡ nội tạng, gây THA, nếu ức chế RAS: giảm kháng insulin, giảm HA

- IL-6: từ mỡ nội tạng, gây kháng insulin, tăng lipid, giảm tiết adiponectin.

- TNF- α : ở mô mỡ d/da, gây viêm chết tế bào theo chương trình, nặng thêm béo phì, kháng insulin

- MCP-1: (macrophages and monocyte chemoattractant protein): gây p/ư viêm, kháng insulin, tăng sinh nội mạc mạch máu gây xơ vữa.

- PAI-1: (plasminogen activator inhibitor): từ mô mỡ nội tạng, ức chế tiêu fibrin, tăng sinh mạch gây xơ vữa, kháng Insulin, béo phì, HCCH
- Adiponectin: từ mỡ dưới da, làm giảm kháng insulin (giảm ĐTĐ), ức chế dính monocyte, chống viêm, chống xơ vữa
- Adipsin và ASP/acylation stimulating protein: tăng song song với béo phì, kháng insulin, rối lipid, nguy cơ TM
- Resistin: từ mô mỡ nội tạng gây kháng insulin
- Leptin: gene của béo phì, là một loại protein, được mã hoá bằng gene ob, chỉ có trong mô mỡ trắng. Leptin có vai trò điều hòa thể trọng, thông qua vùng dưới đồi, leptin điều chỉnh thái độ ăn uống và sự đói, thân nhiệt và sự tiêu hao năng lượng, leptine cũng điều chỉnh sự hấp thụ thức ăn, G máu, insuline máu. Theo Catherine-Le Stunff, ở người béo phì, Leptine tăng 10 lần cao hơn lượng Leptine ở người bình thường, và tỉ lệ với khối lượng mỡ, do có sự đề kháng Leptine ở người béo phì, và hậu quả là tăng hiệu quả của các chất tiền viêm, tiền thuyên tắc, tăng phóng thích a.nitric, tăng stress oxide hóa và tác dụng giống giao cảm làm tăng đề kháng insuline



Hình 2. Tế bào mỡ và các hormone nội tiết

II. LIÊN QUAN HÌNH THÁI VỚI SỰ BIẾN ĐỔI SỐ LƯỢNG VÀ CHẤT LƯỢNG MỠ Ở NGƯỜI BÉO PHÌ

S.Lillioja đã trình bày thuyết về liên quan hình thái với sự biến đổi số lượng và chất lượng mỡ ở người béo phì.

2.1. Về phương diện số lượng mỡ:

Sự gia tăng khối lượng mỡ luôn kéo theo một sự gia tăng khối lượng cơ liên quan đến tăng đường kính sợi cơ. Hiện tượng này có 2 hậu quả:

- Thứ nhất là giảm các chất tải glucose qua màng.
- Thứ hai là số lượng mao mạch /mm² của mô cơ giảm một cách tỉ lệ với sự gia tăng mô mỡ, điều này càng thấy rõ hơn về sự phân bố mỡ ở người béo phì dạng nam. Như vậy, một mao mạch sẽ phụ trách nuôi dưỡng một vùng rộng hơn ở người béo phì so với người không béo phì, do vậy vùng pha hoà tan của insuline phụ thuộc của mao

mạch này sẽ rất quan trọng và nồng độ insuline trong dịch tổ chức kẽ (tức là nồng độ sinh lý) sẽ giảm.

2.2. Về phương diện chất lượng mỡ:

Bên cạnh biến đổi về số lượng, cũng có tổn thương về chất lượng của mô cơ ở người béo phì. Cần nhắc lại rằng, trước tiên có 3 loại sợi cơ: 1, 2A và 2B. Tỷ lệ sợi cơ loại 1 được quyết định một cách di truyền, khi mà sự phân bố giữa loại 2A và 2B dễ bị dao động ở trên cùng một bệnh nhân. Những sợi cơ loại 1 co chậm và vận hành theo cách oxy hoá. Những sợi loại 2A co nhanh và cũng vận hành theo cách oxy hoá, và những sợi 2B vận hành theo cách đường phân. Ở động vật những sợi oxy hoá (1 và 2A) có tính nhạy cảm và khả năng đáp ứng với insuline lớn hơn sợi 2B. Ở người béo phì, tỷ lệ sợi loại 1 giảm, và tỷ lệ sợi loại 2B tăng. Song song, tính nhạy cảm với insuline dường như tương quan thuận với phần trăm sợi loại 1 và tương quan nghịch với phần trăm sợi loại 2B (clamp tăng insuline máu ở bệnh nhân có bất kỳ thể trọng nào).

Cũng vậy, ở người béo phì, ngoài mô cơ của họ ít nhạy cảm với insuline hơn so với người không béo phì, người ta còn thấy mô cơ không được cung cấp insuline một cách dễ dàng. Sự giải thích này về sự đề kháng insuline ở người béo phì là hoàn toàn được thuyết phục.

Mặt khác, cần chú ý rằng nếu sự giảm tính nhạy cảm của insuline là tương quan với sự thiếu hụt sợi cơ loại 1, và trong khi đó thì số lượng sợi cơ loại 1 được quyết định một cách di truyền, nên người ta duy trì giải thích thể bệnh nguyên trong sự phát triển béo phì và những hậu quả của nó trên chuyển hoá glucose.

III. TỪ ĐỀ KHÁNG INSULINE ĐẾN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Sơ đồ về tiến trình tự nhiên của ĐTĐ thể 2 ở người béo phì đã được De Fronzo đưa ra. Nghiên cứu đã được trình bày so sánh giữa 5 nhóm đối tượng: (1) chứng bình thường, (2) ĐTĐ thể 2 có thể trọng bình thường, (3) béo phì không ĐTĐ, (4) béo phì có ĐTĐ với tăng insuline máu và (5) béo phì có ĐTĐ với giảm insuline máu (cần chú ý rằng tăng và giảm insuline máu được khảo sát suốt 3 giờ liên tiếp với chuyên glucose). Ở mỗi nhóm đã được thực hiện xét nghiệm kích thích tăng tiết insuline trong khi truyền TM glucose) đồng thời với đo calo gián tiếp. Protocole này cho phép đánh giá về lượng, khả năng bắt giữ glucose của tế bào và sự trở về của glucose được bắt giữ, có nghĩa là đánh giá khả năng dự trữ và sự oxy hoá.

- Kết quả đầu tiên:

+ Ở người ĐTĐ thể 2 có thể trọng bình thường: giảm sự bắt giữ glucose của tế bào; sự dự trữ glucose cũng bằng lượng glucose oxy hóa.

+ Ở người béo phì không ĐTĐ: cũng được nhận thấy như ở người ĐTĐ thể 2 có thể trọng bình thường, nhưng có thêm đề kháng insuline. Vì những người béo phì của nhóm này không bị ĐTĐ, nên những tế bào beta đảo Langerhans của họ ngược với những tế bào beta của người ĐTĐ không béo phì là có khả năng tiết nhiều insuline, bằng cách bù số lượng do giảm chất lượng.

Như vậy, *kết quả đầu tiên này cho phép nhấn mạnh rằng sự đề kháng insulin của mô ngoại biên ở người béo phì không thể một mình nó gây ĐTĐ nếu phản ứng tế bào beta còn bình thường.*

- **Kết quả thứ 2** của nghiên cứu này so sánh giữa 2 nhóm béo phì có đái tháo đường với insuline máu cao và béo phì đái tháo đường với insuline máu thấp. Người ta

thấy rằng sự bắt giữ glucose của mô giảm so với chúng và sự bắt giữ này cũng thấp hơn so với người đái tháo đường thể 2 có trọng lượng bình thường và người béo phì không đái tháo đường. Điều đáng ngạc nhiên là không có sự khác biệt giữa béo phì có đái tháo đường tăng insuline và giảm insuline máu: giảm sự bắt giữ glucose của mô ở cả 2 nhóm giống nhau về lượng.

Sự tăng glucose máu rõ nhất gặp trong nhóm giảm insuline máu, đây chính là ảnh hưởng xấu của đường máu trên chuyển hoá glucose. Ở đái tháo đường thể 2, giảm insuline máu thường có mức chuyển hoá đường máu ở mức cao > 2g/l lúc đói.

- Hai kết quả này có thể được đưa vào trong sơ đồ mô tả lịch sử tự nhiên của tiến trình bất thường điều hoà đường máu ở bệnh nhân béo phì. Sơ đồ này không giải quyết rõ ràng câu hỏi thiết yếu về bệnh sinh bất thường này, đặc biệt là tại sao có sự giảm tiết insuline xảy ra? Phải chăng có vai trò di truyền, trong đó có lẽ do bất thường về lượng của tế bào beta? Ngược lại trong quan niệm độc nhất phải chăng là do tăng glucose máu? Giả thuyết thứ hai này có thể chấp nhận được, bởi vì quan niệm nhiễm độc đường "Glucotoxicité" đã được xác định. Gần đây người ta đã chứng minh rằng tăng glucose máu mạn tính ở con chuột đã bị cắt tụy bán phần có gây bất thường về sự tiết insuline.

P.B. Arner đã tường trình kết quả nghiên cứu về tác dụng của insuline trên sự thoái biến mỡ ở người béo phì và không béo phì, lúc đói và 1 giờ sau uống glucose:

+ Ở người không béo phì lúc đói, insuline ức chế sự thoái biến mỡ với nồng độ 10 μ U/ml. Một giờ sau uống glucose, ở những bệnh nhân không béo phì này, tính nhạy cảm của tác dụng kháng - thoái biến mỡ của insuline trên tế bào mỡ tăng rất cao, với nồng độ insuline 1 μ U/ml là đã có hiệu quả rồi.

+ Ở người béo phì lúc đói thì ngược lại, insuline có tác dụng kháng- thoái biến mỡ với nồng độ rất thấp so với chúng bình thường, tác dụng này có được với nồng độ insuline là 1 μ U/ml. Sau khi uống glucose, khả năng ức chế thoái biến mỡ của insuline cũng giống như khi đói. Tác giả đã kết luận rằng tính nhạy cảm insuline của tế bào mỡ ở người béo phì dường như không điều biến theo điều kiện dinh dưỡng, và vẫn còn gia tăng trong mọi tình huống, đặc biệt là lúc đói. Cần nhắc lại rằng, ở người béo phì có tăng insuline máu và đề kháng insuline, chỉ có liên quan trên chuyển hoá đường (sự gắn insuline trên tế bào mỡ có lẽ không giảm ở người béo phì so với chúng không béo phì với mọi lứa tuổi, giới và vị trí của mô mỡ). Cũng vậy, có sự liên kết của 3 tình huống làm duy trì kích thích gia tăng của tế bào mỡ, đặc biệt là mỡ bụng, so với *mỡ vùng đùi thì mỡ bụng nhạy cảm hơn nhiều với tác dụng kháng-thoái biến mỡ của insuline.*

E. Ferrannini cũng đã trình bày nghiên cứu giống như J.P. Felber đã trình bày ở trên. E. Ferrannini đã so sánh người bình thường với 4 nhóm bệnh nhân: (1) béo phì với dung nạp glucose máu bình thường, (2) béo phì với không dung nạp glucose, (3) béo phì với ĐTĐ thể 2 và (4) ĐTĐ thể 2 có thể trọng bình thường. Nghiên cứu thực hiện đo oxy-hoá glucose và lipide bằng calo kế gián tiếp trong 3 tình huống: lúc đói, giai đoạn đẳng đường và trong quá trình làm nghiệm pháp tăng glucose máu.

Kết quả rất rõ ràng là có sự gia tăng oxy-hoá lipide trong tất cả các nhóm và trong cả 3 tình huống so với chúng. Điều này xác định rằng chuyển hoá ở người béo phì đặc biệt bằng sự sử dụng ưu thế lipide, với rối loạn đường (có sự tương quan nghịch giữa oxy-hoá lipide và oxy-hoá glucose). Mặc khác, sự dự trữ glucose được xem như bị tổn thương ở người béo phì không dung nạp glucose, trong suốt thời gian

xét nghiệm kẹp tăng glucose máu (tức ngăn chặn sự tăng glucose) nhưng bình thường trong suốt lúc làm nghiệm pháp tăng đường máu: như vậy tăng glucose máu đóng vai trò bù.

Ở người béo phì bị ĐTĐ thì ngược lại, sự dự trữ glucose cũng bị tổn thương suốt thời gian kẹp tăng glucose máu, nhưng không bình thường trong suốt thời gian làm nghiệm pháp tăng đường máu: sự tăng glucose máu bù trừ đã ngưng, giống như vòng luẩn quẩn đã được mô tả bởi Felber.

IV. KẾT LUẬN

BÉO PHÌ ĐÓNG VAI TRÒ QUAN TRỌNG TRONG CƠ CHẾ BỆNH SINH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG. Béo phì gây hậu quả thiếu tương đối insuline, chủ yếu do giảm số lượng thụ thể ở các tổ chức phụ thuộc insuline. Do giảm insuline tế bào mỡ, cơ, nên giảm tính thấm màng tế bào đối với glucose ở tổ chức cơ và mỡ, ức chế quá trình phosphoryl hoá glucose giảm hoạt tính men hexokinase...) và oxy hoá glucose, làm chậm quá trình chuyển hóa (đường thành mỡ, giảm tổng hợp glycogène trong gan, tăng tân tạo đường mới). Tất cả những nguyên nhân này làm tăng glucose máu

Rối loạn chuyển hoá glucose trong bệnh ĐTĐ chủ yếu do các rối loạn sau đây:

- Cản trở vận chuyển glucose vào tổ chức cơ và mỡ.
- Ức chế oxy hoá glucose theo con đường phosphoryl hoá, vì làm giảm men hexokinase, glucokinase.
- Giảm tổng hợp glycogène ở gan do giảm hoạt tính của men glycogène-synthetase

Tăng tân tạo đường mới (tạo đường từ đạm và mỡ).

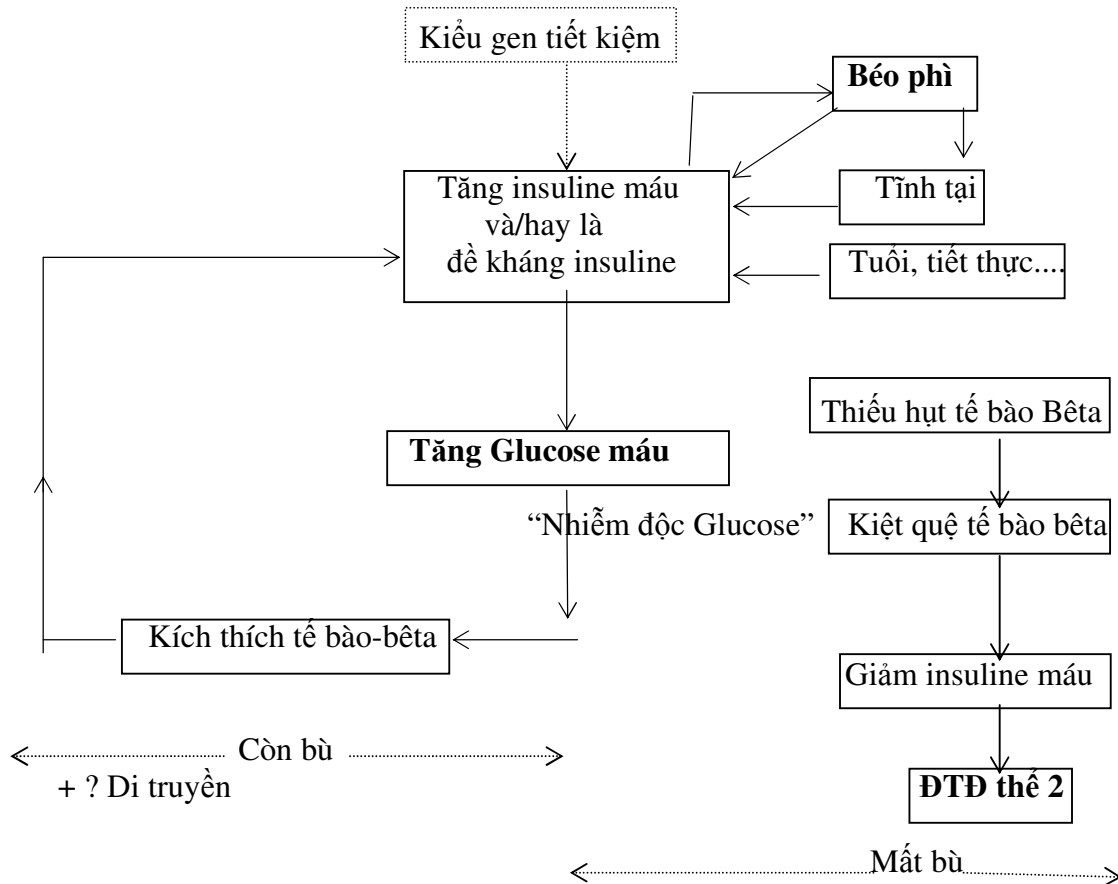
Hậu quả những rối loạn trên, sẽ làm cho glucose máu tăng. Con đường cơ bản để biến đổi glucose trong điều kiện sinh lý là con đường phosphoryl hoá, thực hiện dưới tác dụng của insuline. Ngoài ra trong cơ chế bệnh sinh do thiếu insuline, còn do các hormone kháng insuline hoặc chất kháng insuline cũng rất quan trọng.

Tần suất ĐTĐ thể 2 tăng song song với sự phát triển kinh tế càng ngày càng tăng, điều này gợi ý có sự liên quan giữa béo phì và ĐTĐ. Nghiên cứu của M. Reaven và một số tác giả khác cho thấy có sự tiến triển liên tục từ béo phì đến đái tháo đường, từ cường insuline máu, đề kháng insuline rồi đến giảm tiết insuline và giảm dung nạp glucose. Sự rối loạn này có phần do gia tăng oxy hoá lipide đã có ở giai đoạn sớm của béo phì. Nó phản ảnh sự tăng sử dụng acide béo để cung cấp năng lượng ở người béo phì. Ở người béo phì không ĐTĐ, sự đề kháng insuline có thể chứng minh bởi sự ức chế dự trữ glucose trong suốt giai đoạn quân bình glucose máu và tăng insuline máu. Sự khiếm khuyết trong dự trữ glucose không được nhận thấy trong khi làm nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống, vì nó được bù trừ bởi tăng insuline máu và tăng glucose máu trong khi làm dung nạp glucose. Sự giảm dung nạp glucose xuất hiện do ức chế oxy hoá glucose, bằng sự oxy hoá lipide gia tăng nữa chừng, điều này làm giảm sử dụng glucose ngoại biên, làm chậm lại sự dự trữ glycogène do ức chế glycogen phosphorylase, và đưa đến ĐTĐ. Sau cùng, tiến triển từ béo phì đến rối loạn dung nạp glucose máu, dẫn đến giảm tiết insuline, rồi đái tháo đường.

Béo phì phụ thuộc ĐTĐ, với bằng chứng tăng acetyl-CoA mô béo là nguyên nhân dẫn đến sự bất thường về tế bào beta ở người béo phì không ĐTĐ và kết quả cuối cùng dẫn đến béo phì phụ thuộc ĐTĐ. Nhiều công trình nghiên cứu cho thấy giảm

nhạy cảm insulin ở cả 2 nhóm bệnh nhân béo phì và ĐTĐ, điều này đã được chứng minh sau một thời gian theo dõi sát trong cùng một điều kiện ở bệnh nhân béo phì không ĐTĐ.

Kết quả cuối cùng béo phì được xem như là thành viên của ĐTĐ thể 2. Béo phì gia tăng sự đề kháng insulin, sự đề kháng này kết hợp với tăng insulin máu. Có được điều này do thay đổi trong việc phóng thích insulin của tế bào beta hơn là ngưỡng kích thích glucose. Giảm số lượng receptor góp phần trong đề kháng insulin.



Hình 3. Tiến trình tự nhiên và cách thức chuyển từ béo phì thành ĐTĐ thể 2

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. A. Lonardo, S.Lombardini, M.Ricchi, F.Scaglioni and P. “Review article: hepatic steatosis and insulin resistance”. 2005
2. Adipose tissue and adipokines in Health and Disease, Edited by Giamilia Fantuzzi, Ph.D. 2007
3. Catherine Le Stunff, Pierre Bougnère. Obésités liées à des défauts moléculaire de la voie: Leptine-hypothalamus. Endocrinologie volume 1, 5, 6/1999
4. Chantal Simon. «Existe – il un poids idéal ». Précise de nutrition et diététique. Page 3-11

5. Froguel Philippe. « Génétique du diabète non insulino-dépendant ». Glcorama, No 27, 1-9
6. Jaques Haoune. « Un gène pour l'obésité ?. Le Journal Faxé de l'Endocrinologue 21/11/1995
7. George A. Bray, MD. « The Metabolic Syndrome and Obesity »
8. Gross P. « De l'obésité au diabète ». Glucorama. L'Actualité diabétologique. 1987, N° 13, 1-9
9. Guerci B. Ziegler O., Drouin P. « Hyperlipidémie au cours du diabète notions récentes ». Presse Médicale-Hand Book off Obesity. Edited by George A. Bray, Claude Bouchard, 2007
10. Haring H.U. Mahmert. "Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: candidate for a signal transmitter defect causing insulin resistance of the skeletal muscle". Diabetologia (1993) 36, 176-182.
11. Manuela Merli, Frida Leonetti and al. "Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation"
12. Nimantha Mark Wilfred de Alwis, Christopher Paul Day. "Genetics of alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease", 2007
13. Obesity and Diabetes. Edited by Christos S. Mantzoros,
14. Ronald F. Fletcher. Pancreas and carbohydrate. Obesity. Endocrinology
15. Thomas L. Mcknight. "Obesity Management in family practice"
16. WHO. Prevention of diabetes mellitus. 1994, 1-66

RỐI LOẠN CHỨC NĂNG NỘI MẠC MẠCH MÁU VÀ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Nguyễn Hải Thủy

Trường Đại Học Y Dược Huế

SUMMARY

Endothelial dysfunction often marks an early stage in the development of atherosclerosis and can be observed in coronary and peripheral arterial beds. Endothelial dysfunction comprises of abnormalities in vascular tone, balance in thrombosis and fibrinolysis, control of inflammatory response and the growth of smooth muscle. Data suggest that vascular endothelial dysfunction may contribute to the pathophysiology of clinical ischemia, especially angina pectoris, MI, and sudden cardiac death, as it emerges as one of the initial stages in the development of atherosclerosis. Endothelial dysfunction has been documented in type 2 and type 1 diabetic patients and obese individuals with insulin resistance, particularly those who have microalbuminuria. Recent data also showed its existence in individuals at high risk for developing diabetes. Several therapeutic interventions have been tested both in vitro and /or in vivo aim to improve endothelial function in patients with diabetes mellitus. This includes insulin sensitizers, angiotensin converting enzyme inhibitor, lipid lowering medications and antioxidants. Estrogen therapy has also been studied in postmenopausal women. Finally, exercise and weight loss improve insulin resistance and potentially improve endothelial function

I. ĐẠI CƯƠNG NỘI MẠC MẠCH MÁU

Nội mạc mạch máu (vascular endothelium) là một lớp tế bào nằm ở giữa lòng mạch máu và lớp tế bào cơ trơn mạch máu. Về phương diện chuyển hoá lớp nội mạc hoạt động và sản xuất một số chất trung gian liên quan đến vận mạch trong đó chất nitric oxide (NO) dẫn xuất từ tế bào nội mạc là chất cơ bản trong duy trì sự hằng định nội môi mạch máu. Nội mạc mạch máu là một cơ quan cận nội tiết lớn, nó tiết ra nhiều yếu tố điều hòa trương lực mạch máu, giúp phát triển của tế bào, các tương tác của bạch cầu và tiểu cầu và đặc tính sinh đông. Những nhận cảm và đáp ứng của nội mạc đối với vô số các kích thích bên ngoài và bên trong thông qua các phức hợp thụ thể màng tế bào và những cơ chế truyền tải tín hiệu, dẫn đến sự tổng hợp và phóng thích các chất hoạt mạch, các yếu tố phát triển và điều hòa đông máu. Vai trò của nội mạc mạch máu trong bệnh lý ở người gần đây đã trở thành tâm điểm nghiên cứu của các nhà khoa học. Suy giảm chức năng nội mạc có liên quan với một số tình trạng bệnh lý như đái tháo đường, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, béo phì ... Rối loạn chức năng nội mạc là một trong những dấu hiệu chính và sớm của bệnh sinh xơ vữa mạch, dự báo những thay đổi xơ vữa động mạch ..

II. ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ CHỨC NĂNG NỘI MẠC

Trong điều kiện sinh lý tác dụng insulin trên tế bào thành mạch bao gồm sự kết hợp glucose thành glucogen, vận chuyển Acid amin, trình diện Endothelin, trình diện và hoạt hoá eNOS, trình diện VEGF trong tế bào cơ trơn thành mạch, phosphoryl hoá tyrosine các loại protein., xuất bào (exocytosis) và vận chuyển tế bào (transcytosis) qua

trung gian thụ thể, tổng hợp màng cơ bản, tăng yếu tố ức chế hoạt hoá plasminogen-1 (PAI-1), trình diện c-myc, c-fos, tổng hợp protein, tổng hợp DNA và tăng sinh tế bào

2.1. Đái tháo đường type 1:

Trong ĐTĐ type 1, bệnh nhân có thời gian bệnh 5-10 năm và người có sự bài tiết albumin niệu bình thường so sánh với người không ĐTĐ đặc trưng bởi sự gia tăng áp lực máu, cứng các mạch máu lớn và rối loạn thần kinh tự động và một vài hoặc hầu hết rối loạn chức năng nội mạc và gia tăng phản ứng viêm cấp độ thấp. Các bất thường này xấu hơn khi trong giai đoạn microalbumin niệu. Cũng chưa rõ chúng tương tác với nhau như thế nào hoặc rối loạn chức năng nội mạc là tiền đề chung hay là hậu quả, nhưng nhiều nghiên cứu ghi nhận chức năng tim mạch bao gồm chức năng nội mạc rối loạn trước khi xuất hiện microalbumin niệu được xác định khi microalbumin niệu ≥ 30 mg/24 giờ. Rối loạn chức năng nội mạc xảy ra trước microalbumin niệu. tuy nhiên rối loạn chức năng nội mạc là biểu hiện của ĐTĐ type 1 không và tăng đường máu trung bình đủ để rối loạn chức năng nội mạc không?. Nồng độ vWF không tăng ở bệnh nhân ĐTĐ type 1 không có biến chứng sớm và điều chỉnh hợp lý đã đề xuất chức năng nội mạc bình thường. Chứng cứ khác là sự giãn mạch phụ thuộc nội mạc qua trung gian NO bị rối loạn ở bệnh nhân ĐTĐ không biến chứng ngắn hạn và tăng đường máu gây rối loạn cấp giãn mạch phụ thuộc nội mạc cấp ở người không ĐTĐ không có yếu tố nguy cơ khác. Có một số đề xuất: Ở bệnh nhân ĐTĐ type 1 kiểm soát tốt, giãn mạch phụ thuộc và không phụ thuộc nội mạc của các động mạch đề kháng và dẫn đi bị rối loạn hoặc không gia tăng. Bệnh nhân ĐTĐ type 1 không biến chứng sớm thường đi kèm giãn mạch không bị co mạch tại các mạch máu lớn và nhỏ và có sự gia tăng dòng máu tại vi mạch trên người và súc vật thí nghiệm. Giãn vi mạch có thể gây tăng áp lực mao mạch và đi kèm giả thiết về huyết động học của bệnh lý vi mạch. Tăng áp lực mao mạch sẽ gây tổn thương nội mạc vi mạch và vì thế khởi đầu cho các giai đoạn bệnh lý vi mạch như là xuất hiện albumin niệu. Trong giai đoạn này, chức năng nội mạc rối loạn toàn thể bao gồm rối loạn giãn mạch phụ thuộc nội mạc có thể dùng để quan sát rõ ràng mặc dầu chức năng nội mạc đôi khi bình thường ngay cả những người có microalbumin. Đặc biệt các chất trung gian phụ trách loại giãn mạch của ĐTĐ type 1 sớm vẫn chưa được xác định và không rõ nội mạc có liên quan không. Các dữ kiện đã đề xuất rằng rối loạn giãn mạch phụ thuộc nội mạc có thể xảy ra sớm ở bệnh nhân đái tháo đường ĐTĐ type 1 có lẽ phụ thuộc vào các yếu tố môi trường và di truyền khác như là gen đa dạng thụ thể Ang II type I.

2.2. Đái tháo đường type 2

Rối loạn chức năng nội mạc xác định bởi rối loạn giãn mạch phụ thuộc nội mạc qua sự gia tăng nồng độ huyết tương của các chất chỉ điểm của chức năng nội mạc thường gặp ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 sớm và không biến chứng. Thí dụ: nồng độ các chất vWF và VCAM-1 hoà tan đều gia tăng và ghi nhận phối hợp với sự gia tăng nguy cơ tử vong tim mạch và phát triển và tiến triển của microalbumin nước tiểu. Đặc biệt rối loạn chức năng nội mạc thường nặng ở phụ nữ bị đái đường. Vẫn chưa rõ sự phát triển rối loạn chức năng nội mạc này gây ra bởi tăng đường máu. ĐTĐ type 2 điển hình xảy ra trong bối cảnh của một tập hợp các yếu tố nguy cơ tim mạch, đặc biệt sự béo phì, tăng huyết áp, tăng TG, giảm HDL, bất thường cấu trúc LDL, tăng insulin máu, đề kháng insulin và phản ứng viêm cấp độ thấp kéo dài, tất cả đều có thể làm rối loạn chức năng nội mạc. Rối loạn chức năng nội mạc trong ĐTĐ type 2 có vẻ độc lập với rối loạn chức năng gây ra bởi béo phì nhưng vai trò vẫn chưa xác định. Một điều quan

trọng là gia tăng tác động của viêm. Rối loạn chức năng nội mạc, phản ứng viêm và thải albumin nước tiểu ở ĐTD type 2 thường tiến triển và liên quan chặt chẽ với nhau. Tuy nhiên, khác với ĐTD type 1, microalbumin trong ĐTD type 2 có thể xảy ra khi không có rối loạn chức năng nội mạc nặng và vì thế dự hậu tương đối tốt.

2.3. Kháng insulin và hội chứng chuyển hoá và rối loạn chức năng nội mạc

Kháng insulin thường khởi đầu của ĐTD type 2 và đi kèm theo một chùm yếu tố nguy cơ có tác động đến kháng insulin và rối loạn chức năng nội mạc. Kháng insulin khởi đầu ĐTD type 2, tăng huyết áp và rối loạn lipid và rối loạn chức năng nội mạc hiện diện trong bối cảnh tăng đường máu và các yếu tố hội chứng chuyển hoá. Dựa theo sự đồng thuận này, rối loạn chức năng nội mạc trong các động mạch lớn mà biến cố sớm và ưu thế trong bệnh lý xơ vữa động mạch, song song bởi rối loạn chức năng nội mạc trong mạch máu đề kháng và về phương diện chuyển hoá hệ thống mao mạch quan trọng góp phần vào phát triển hội chứng chuyển hoá.

2.4. Rối loạn chức năng nội mạc gây rối loạn sử dụng glucose liên quan insulin bằng cách nào?

1. Insulin là hormone vận mạch, insulin làm gia tăng luồng máu đến cơ đúng lúc và tạo hình phụ thuộc nồng độ thông qua cơ chế liên quan liên kết thụ thể insulin trên màng tế bào nội mạc. Tuy nhiên tăng thu nhận glucose do insulin và luồng máu toàn thể có các đường cắt (curves) về nồng độ hiệu quả khác nhau cũng như thời gian động học. Vì thế gia tăng luồng máu toàn thể do insulin có thể gia tăng sử dụng glucose.

2. Trong tiến trình tập trung mao mạch, insulin có thể đưa luồng máu đến cơ vãn từ các mao mạch không nuôi dưỡng đến mao mạch nuôi dưỡng và vì thế gia tăng sử dụng glucose ngay cả khi không tăng luồng máu toàn thể. Ngoài ra tác dụng giãn mạch của insulin ghi nhận bị rối loạn trong các tình trạng kháng insulin cổ điển đặc biệt ĐTD type 2, béo phì, tăng huyết áp và bị giảm đi bởi các chất trung gian phối hợp chặt chẽ với kháng insulin như là chất TNF alpha, NEFAs và rối loạn tác dụng phụ thuộc NO. Nhiều nghiên cứu ghi nhận rối loạn chức năng nội mạc và rối loạn phục hồi mao mạch có thể gây kháng insulin kèm liên quan sử dụng glucose khi nội mạc mao mạch lành mạnh nhưng không thể phản ứng với insulin (kháng insulin nội mạc) và khi nội mạc mao mạch bị tổn thương do các cơ chế khác như là giảm mao mạch liên quan tuổi tác (giảm đậm độ (rarefaction) ví dụ giảm mật độ mao mạch cho đơn vị thể tích của tổ chức), đặc biệt giảm đậm độ mao mạch và rối loạn phục hồi mao mạch có thể làm giảm thu nhận glucose qua trung gian insulin bằng sự gia tăng khoảng cách phân phối glucose và insulin chuyển hoá glucose tổ chức bởi sự rối loạn vận chuyển insulin xuyên màng. nếu đây phải là diện tích bề mặt phụ thuộc và bởi rối loạn tập trung tổ chức cơ phân phối kém trước đó. Giảm mật độ mao mạch và rối loạn tập trung mao mạch có thể có vai trò trong sự phát triển các thay đổi sinh xơ vữa trong nồng độ lipoprotein thông qua rối loạn tác dụng của LPL (lipoprotein lipase) liên kết nội mạc. LPL là enzym liên quan đến hạn chế tốc độ cho sử dụng triacylglycerol và vị trí tác dụng sinh lý chúng là bề mặt nội mạc mao mạch. Giảm bề mặt nội mạc mao mạch có thể làm giảm tiếp xúc lipoprotein giàu TG đối với LPL. Cơ chế trên có thể giải thích tại sao rối loạn lipid trong rối loạn chuyển hoá được xác định chỉ triacylglycerol (TG) và HDL. Các con đường phân tử qua đó insulin làm gia tăng tổng hợp NO, giãn mạch phụ thuộc nội mạc, tập trung mao mạch vẫn chưa hiểu

một cách đầy đủ. Làm thế nào TNF alpha, NEFAs và có lẽ cả cường insulin bản thân gây rối loạn tác dụng này của insulin.

III. CƠ CHẾ RỐI LOẠN CHỨC NĂNG NỘI MẠC TRONG ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Tăng glucose máu gây rối loạn chức năng nội mạc thông qua nhiều hình thức bao gồm: Hoạt hoá con đường chuyển hoá polyol, tăng các sản phẩm đường hoá không enzyme, hoạt hoá dòng thác DAG-PCK, tăng stress oxy hoá, thúc đẩy chuyển hoá qua con đường hexosamine, viêm thành mạch, biến đổi sự trình diện và tác dụng của yếu tố phát triển và cytokine

3.1. Sản phẩm sau cùng của sự đường hoá bậc cao

Sự hình thành sản phẩm cuối cùng của đường hoá bậc cao (AGEs=Advanced glycation end-products) hay còn được gọi sự gắn glucose không cần enzyme của các protein (glycosylation non enzymatic) do tăng glucose máu mãn tính.

Các phản ứng tạo AGEs sẽ sản xuất các gốc tự do; AGEs phản ứng với NO làm mất đi tác dụng giãn mạch và chống đông của NO; sự tương tác giữa AGEs với tế bào nội mạc làm gia tăng kết dính bạch cầu đơn nhân vào lớp tế bào nội mạc mạch; sự tích lũy AGEs tại các sợi collagen làm xơ hoá và thay đổi tính chất của thành mạch; sự gắn glucose của apolipoprotein B và lipoprotein khác sẽ ức chế sự thanh thải TG.

Hiện tượng liên kết glucose với fibrinogen và fibrin làm chúng ít nhạy cảm với plasmin, gắn glucose với antithrombin III và heparin làm giảm đi hoạt tính của chúng. Sự tương tác giữa AGEs với LDL khiến chúng dễ bị thực bào thu nạp tạo thành các tế bào bọt.

3.2. Con đường chuyển hoá sorbitol (Sorbitol pathway)

Chuyển hoá glucose theo đường polyol do thiếu hụt insulin làm tăng chuyển hoá glucose theo con đường sorbitol dưới tác dụng của enzyme aldose reductase; sau đó sorbitol sẽ tiếp tục biến đổi thành fructose dưới tác dụng của enzyme sorbitol dehydrogenase. Sorbitol có tác dụng làm tăng áp lực thẩm thấu, làm giảm lượng myo-inositol dẫn đến rối loạn chuyển hoá phospholipid và giảm hoạt tính của enzyme Na⁺/K⁺ ATPase. Tăng áp lực thẩm thấu do tích lũy sorbitol là một nguyên nhân gây dày màng đáy (membrane basale) của mao mạch.

Mặt khác, chất fructose có khả năng gắn với protein không cần enzym để tiếp tục tạo thành AGEs. Ngoài ra, con đường chuyển hoá polyol còn thể hiện tính nhiễm độc qua các cơ chế can thiệp vào tính độc tính của các gốc tự do vì con đường chuyển hoá này đã sử dụng nicotinamid adenidine nucleotid phosphatasase (NATPH) là enzyme quan trọng để chuyển hoá các chất chống oxy hóa. Hiện tượng tăng các gốc tự do dẫn đến thoái biến các protein tế bào nội mạc và các tiểu cầu qua trung gian của hiện tượng oxy hóa lipid hoặc tấn công trực tiếp lên các protein đặc biệt là các protein gắn glucose.

Ngoài ra hiện tượng **tự oxy hoá của glucose** vừa mới được khám phá gần đây glucose có thể bị oxy hoá từ dạng chuyển tiếp đến dạng dị hóa bởi chất trung gian của glucose. Nói một cách tổng quát con đường glucose tự oxy hóa là điều kiện để gắn oxy vào các phân tử nước. Hiện tượng này sẽ tạo thành các gốc hydroxyl tự do gây tổn thương các protein và các tế bào, đặc biệt là protein của màng đáy và tế bào nội mạc mạch máu. Những chất trung gian của phản ứng tự oxy hoá glucose như các gốc hydroxyl và các ceto-aldehyd tiếp tục cố định trên các protein để tạo thành dạng ceto-aminomethylol. Chất này có thể tự oxy hoá và tạo thành các gốc hydroxyl tự do.

Ở bệnh nhân ĐTD hiện tượng giảm chức năng của tế bào nội mạc mạch máu là dấu hiệu sớm nhất của hiện tượng xơ vữa động mạch và xảy ra rất sớm ngay từ giai đoạn tiền lâm sàng của ĐTD thể 2. Thương tổn tế bào nội mạc mạch trong ĐTD thể 2 có lẽ liên quan đến tăng glucose máu, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu và đề kháng insulin. Vì thế rối loạn chức năng tế bào nội mạc mạch là dấu hiệu đặc trưng sớm của biến chứng vi mạch và mạch máu lớn của ĐTD thể 2

Hiện nay có nhiều phương pháp nhằm đánh giá khả năng phản ứng thành mạch, như việc khảo sát chất NO (Nitric oxide) là dẫn chất từ tế bào nội mạc mạch. Sự liên hệ mật thiết trên lâm sàng về hoạt động sinh học bao gồm khuynh hướng dẫn mạch qua trung gian của nội mạc mạch. Trong ĐTD thể 2, tổn thương sự dẫn mạch qua trung gian chất NO, gây ra sự co mạch, viêm và tạo huyết khối trong bệnh lý xơ vữa động mạch.

Nhiều nghiên cứu cũng ghi nhận rối loạn chức năng của tế bào nội mạc mạch máu xuất hiện sớm khi khởi đầu xuất hiện microalbumine niệu. Ngoài ra ở các đối tượng có rối loạn dung nạp glucose, thân nhân bậc nhất của Bn ĐTD thể 2 cũng lại được ghi nhận qua siêu âm mạch máu để đánh giá sự dẫn mạch ghi nhận hiện tượng giảm đáp ứng đối với chất acetylcholine khi khảo sát sự biến đổi đường kính động mạch ở vùng cánh tay qua trung gian khảo sát lưu lượng máu.

3.3. Con đường chuyển hoá DAG/PKC

Tăng glucose máu qua con đường stress oxy hóa, sản xuất chất diacylglycerol (DAG) hay các sản phẩm cuối của sự đường hóa bậc cao AGEs, cũng đã cho thấy hoạt hoá protein kinasa C (PKC). Con đường chuyển hoá CPK (protein kinase C) được đặc trưng và phối hợp với một vài bất thường chức năng tế bào, bao gồm gia tăng co mạch và rối loạn chức năng tế bào nội mạc mạch. Chức năng này qua trung gian của endothelin-1 (ET-1), Angiotensin II, enzyme tổng hợp NO nội mạc (enzyme eNOS=endothelial NO synthetase). Trên thực nghiệm ghi nhận mặc dù kiểm soát tốt nồng độ glucose máu nhưng cũng không thể giảm nồng độ DAG hoặc hoạt hoá CPK ở động mạch chủ của chuột bị ĐTD, sự đột biến của CPK này làm cải thiện sự dày màng đáy cầu thận, lưu lượng máu và hoạt hoá tế bào đơn nhân. Ngoài ra việc sử dụng các chất ức chế enzyme chuyển cũng duy trì được sự dẫn mạch phụ thuộc nội mạc mạch ở bệnh nhân ĐTD type 1 và 2 không tăng huyết áp.

3.4. Con đường chuyển hoá hexosamine.

Các ảnh hưởng mạch máu của con đường chuyển hoá hexosamine trong đó fructose 6-phosphate biến đổi thành glucosamine nhờ enzyme glutamine:fructose 6 phosphate amidotransferase. Trong tế bào nội mạc động mạch chủ, tăng đường máu làm gia tăng nồng độ hexosamine 6-phosphate và GlcNAc(N-acetylglucosamine). Do sự thêm vào của GlcNAc đến serine và threonine, gia tăng sự đường hoá liên kết O (O-linked glycosylation) của sự sao chép yếu tố SP-1, làm giảm phosphoryl hoá SP-1 và gia tăng hoạt hoá SP-1. Ngược lại điều này có thể tăng sao chép PAI-1 và TGF- β 1. Các protein khác như PKC và NOS tế bào nội mạc có thể bị biến đổi theo cách tương tự. Ví dụ biến đổi của vị trí Akt của NOS tế bào nội mạc cho thấy giảm hoạt hoá enzyme.

3.5. Các cytokine

Rối loạn chức năng nội mạc mạch liên quan đến sự lưu hành các thành phần cytokine viêm. Qua một số nghiên cứu sự gia tăng nồng độ căn bản của các cytokine

như chất Interleukine (IL-6) và CRP với sự phát triển ĐTD type 2 và béo phì dạng nam. Nghiên cứu gần đây ghi nhận sự biến đổi cytokines hoặc là bằng tác nhân dược lý hoặc làm giảm lượng mỡ bụng, có kết quả làm cải thiện rõ chức năng tế bào nội mô và giảm nồng độ cytokines lưu hành và các chất chỉ điểm hoà tan của hoạt hoá tế bào nội mạc mạch.

3.6. Một số chất chỉ điểm gây rối loạn chức năng nội mạc trong đái tháo đường

Một số nghiên cứu ghi nhận ở bệnh nhân ĐTD type 2, bệnh nhân rối loạn dung nạp glucose và thân nhân bậc nhất của bệnh nhân ĐTD type 2 có sự hiện diện trong máu một số chất chỉ điểm liên quan rối loạn chức năng nội mạc mạch như:

- Phân tử kết dính tế bào thành mạch dạng hoà tan (sVCAM=soluble vascular cell adhesion molecule).

- Phân tử dính giữa tế bào dạng hoà tan (sICAM=soluble intercellular adhesion molecule)

- Endothelin-1 và vWF (yếu tố Von Willebrand).

Với các dữ kiện trên đây cho thấy các nguy cơ gây tổn thương thành mạch máu lớn đã xảy ra trước khi xuất hiện ĐTD type 2 lâm sàng. Sự đề kháng insulin và/hay là giai đoạn tiền ĐTD góp phần vào các nguy cơ mạch máu kinh điển.

Về phương diện sinh học ở bệnh nhân ĐTD type 2 có sự thay đổi chức năng nội mạc mạch máu tương đối đa dạng bao gồm giảm sản xuất chất NO, gia tăng bất hoạt do phản ứng oxy hoá, rối loạn sự sao chép...

Tóm tắt các cơ chế về rối loạn giãn mạch phụ thuộc nội mạc trong đái tháo đường

Rối loạn tổng hợp/ sự nhạy của chất NO

- Giảm hiệu lực của arginine
- Rối loạn Gi protein kiểm soát tín hiệu chuyển đổi trong tế bào nội mạc
- Giảm hiệu lực của các đồng yếu tố của tổng hợp NO (Ca⁺⁺, calmodulin, tetrahydrobioprotein, NDPH)

Ức chế nội sinh của NO synthase (ADMA=asymmetric dimehtylarginine)

Gia tăng bất hoạt NO và /hoặc phân huỷ

- Tăng sản phẩm đường hoá không enzym (AGE)
- Hoạt hoá chuyển hoá đường polyol
- Hoạt hoá DAG-PKC (diacylglycerol-protein kinase C)
- Không liên kết eNOS

Gia tăng sản xuất yếu tố co mạch dẫn xuất nội mạc

- các prostnoid co mạch.

IV. ĐÁNH GIÁ RỐI LOẠN CHỨC NĂNG CỦA NỘI MẠC.

Chức năng nội mạc không thể đánh giá trực tiếp ở người, đánh giá các loại rối loạn chức năng nội mạc có thể đạt được gián tiếp bằng đánh giá giãn mạch phụ thuộc nội mạc, nồng độ huyết tương của protein điều hoà dẫn chất từ nội mạc và có thể qua microalbumine niệu. Một vài thuộc tính mạch máu như cứng động mạch và dày lớp nội trung mạc (IMT) động mạch cảnh có lẽ một phần phụ thuộc nội mạc. Nhiều nghiên cứu ngang ghi nhận rối loạn giãn mạch phụ thuộc nội mạc và nồng độ cao của các protein điều hoà dẫn chất nội mạc ở các bệnh nhân có các bệnh liên quan đến tổn thương nội mạc như là xơ vữa- huyết khối, tiền sản giật và viêm mạch máu cũng như những cá

nhân có các nguy cơ xơ vữa-huyết khối. Ngoài ra những bệnh nhân có rối loạn giãn mạch phụ thuộc nội mạc, nồng độ của các protein điều hoà dẫn chất nội mạc hoặc microalbumin niệu có dự hậu xấu về tim mạch.

Bảng đánh giá rối loạn chức năng nội mạc ở người

Đánh giá	Giải thích về tổn thương rối loạn chức năng
Rối loạn giãn mạch phụ thuộc nội mạc	Giảm sản xuất chất giãn mạch và/hay tăng sản xuất chất co mạch
Tăng tỷ thoát qua màng mao mạch của albumin đánh dấu phóng xạ chích tĩnh mạch, microalbumin niệu và sCD146	Gia tăng thấm với chất có phân tử lớn
↑ Endothelin	Tăng sản xuất chất co mạch
↑vWF	Tăng hoạt tiền huyết khối và tiền đông máu
↑sThrombomodulin	Giảm hoạt chống đông
↑t-PA và PAI-1	Giảm hoạt tiêu sợi huyết
↑sE-selectin và sVCAM-1	Tăng dính và thấm đối với bạch cầu
↑sICAM-1	Hoạt hoá phản ứng viêm
↑fibronectin tế bào và collagen loại IV	Rối loạn tổng hợp cơ chất ngoại bào

Trong bảng đánh giá rối loạn chức năng nội mạc

1. Các test đánh giá giãn mạch phụ thuộc nội mạc qua trung gian NO đánh giá tác dụng của các chất giãn mạch nội mạc như prostacyclin và EDHF (endothelium derived hyperpolarizing factor) và có thể nhằm rối loạn chức năng tế bào cơ trơn mạch máu

2. Chấp nhận nồng độ cao trong huyết tương của các chất trung gian dẫn chất nội mạc phản ảnh rối loạn chức năng nội mạc trong các bệnh mạch máu (mạch vành, mạch cảnh) đòi hỏi

- Các loại tế bào khác không là nguồn quan trọng
- Tổng hợp quan trọng hơn là thanh thải trừ phi chất sau phụ thuộc nội mạc
- Chức năng nội mạc trong vi mạch tương đương chức năng trong mạch máu

lớn, thành phần này, do sự việc là hệ thống nội mạc vi mạch với diện rộng và khả năng tổng hợp, là quan trọng khẳng định nồng độ huyết tương của các chất trung gian dẫn xuất nội mạc. Lưu ý PAI-1 không những có thể sản xuất từ tế bào nội mạc mà còn tế bào gan, tế bào mỡ và tế bào cơ trơn mạch máu.

3. Tỷ lệ xuyên màng của albumin được khẳng định không những bởi nội mạc mà lại còn bởi thuộc tính hoá học và cơ học của cơ chất ngoại bào và bởi áp lực huyết động dữ liệu gần đây chất hoà tan CD146 thành phần globulin miễn dịch liên quan đến kiểm soát liên kết tế bào và tế bào (cell-cell cohesion) và tính thấm nội mạc, cung cấp nhiều thông tin liên quan của nội mạc với tính thấm mạch máu.

Tóm tắt các điều kiện phối hợp rối loạn chức năng nội mạc, chiến lược can thiệp rối loạn chức năng nội mạc và chất chỉ điểm rối loạn chức năng nội mạc.

Các điều kiện phối hợp với rối loạn chức năng nội mạc	Xơ vữa động mạch, tăng cholesterol máu, tăng LDL.C, giảm HDL.C, tăng Lp(a), tăng LDL.sd, LDL.C oxy hoá, tăng huyết áp, tăng homocystein, tuổi, viêm mạch máu, tiền sản giật, hội chứng chuyển hoá, đau thắt ngực không ổn định, đái tháo đường, hút thuốc lá chủ động và thụ động, tái tưới máu sau thiếu máu, xơ vữa
---	---

	động mạch, bypass tim phổi, mãn kinh, bệnh Kawasaki, bệnh Chagas, tiền sử gia đình bệnh mạch vành, nhiễm khuẩn, trầm cảm, ít hoạt động, béo phì, suy thận, tăng CRP, suy tim sung huyết, phì đại thất trái, sau ăn
Can thiệp nhằm cải thiện chức năng nội mạc	Ức chế enzym chuyển, ức chế thụ thể angiotensin, ức chế endothelin, statin, tetrahydrobiopterin, folate, tập thể dục, tăng nhạy insulin, giảm LDL, tăng HDL, chống oxy hoá, L-arginine, desferoxamine, glutathione, giảm homocystein, giảm CRP, giảm FFA
Các chất chỉ điểm hoà tan của rối loạn chức năng nội mạc	CAMs, yếu tố von Willebrand, nitrite, không tương thích (asymetric) dimethylarginine, CRP, tPA, fibrinogen, amyloid A

V. ĐÁNH GIÁ TỔN THƯƠNG NỘI MẠC MẠCH MÁU TRONG LÂM SÀNG

Thử nghiệm đánh giá chức năng nội mạc mạch trên người đòi hỏi nhiều thách thức. Nội mạc mạch phóng thích một số sản phẩm, nhưng vẫn chưa có một xét nghiệm máu đơn độc nào chứng minh được tính hữu dụng trong việc xác định chức năng nội mạc bình thường hay bất thường, nhất là ở giai đoạn sớm. Các thử nghiệm thường được dùng nhất để đánh giá chức năng nội mạc trên cơ thể sống đều dựa vào việc đo sự giãn mạch phụ thuộc nội mạc khi mạch máu đáp ứng với những kích thích bằng dược chất hoặc vật lý. Đặc tính này dựa vào khả năng của nội mạc phóng thích NO, nó không chỉ là một chất gây giãn mạch mà còn là một yếu tố chống ngưng tập tiểu cầu, sự kết dính đại thực bào, và sự tăng sinh của tế bào cơ trơn. Chức năng nội mạc có thể đo được trực tiếp ở động mạch vành và động mạch ngoại biên bằng cách đo chức năng vận mạch sau khi truyền vào trong lòng động mạch một số chất làm gia tăng phóng thích NO nội mạc. Điều bất tiện của phương pháp này là bản chất xâm nhập của nó. Vì lý do này, những phương pháp không xâm nhập để đánh giá chức năng nội mạc đã được hình thành. Phương pháp được sử dụng rộng rãi nhất là dựa vào siêu âm 2D đo đường kính động mạch khẩu lớn khi nó đáp ứng với áp lực đè ép trước đó gây ra giãn mạch phụ thuộc nội mạc. Giãn mạch không phụ thuộc nội mạc cũng có thể đánh giá bằng việc đo đường kính động mạch sau khi dùng nitroglycerin ngậm dưới lưỡi. Trong thập niên 90, với siêu âm tần số cao khảo sát động mạch cánh tay để đánh giá sự giãn mạch qua trung gian dòng chảy (Flow Mediated Dilation) phụ thuộc nội mạc đã phát triển. Đây là một kỹ thuật đánh giá chức năng nội mạc. Kỹ thuật này kích thích phóng thích nitric oxide (NO), gây ra giãn mạch. Mức độ giãn mạch có thể tính toán được như một chỉ số của chức năng vận mạch (vasomotor function). Thăm dò không xâm nhập của kỹ thuật cho phép lặp lại nhiều lần để nghiên cứu hiệu quả của những can thiệp khác nhau có ảnh hưởng lên sự lành lặn của mạch máu. Mặc dù không phải là tiêu chuẩn vàng để đánh giá chức năng nội mạc hiện hữu, đo FMD ở động mạch cánh tay hoặc động mạch đùi qua siêu âm 2D là phương pháp nghiên cứu dùng nhiều nhất trên lâm sàng

5.1. Giãn mạch qua trung gian dòng chảy (Flow Mediated Vasodilation FMD):

Mạch máu có khả năng co giãn nhằm đáp ứng với những kích thích hóa học và vật lý tác động trong lòng mạch được gọi là khả năng tự điều hòa trương lực nhằm để

điều chỉnh phân bố cũng như dòng chảy của máu đáp ứng với những thay đổi môi trường tại chỗ. Nhiều mạch máu đáp ứng với sự gia tăng dòng chảy hoặc áp lực chèn ép gây tắc hoàn toàn bằng cách giãn ra. Hiện tượng này được gọi là FMD. NO nguồn gốc nội mạc là chất trung gian cơ bản của hiện tượng FMD. Cơ chế chính xác của việc phát hiện cấp thời của lực đè ép và sự dẫn truyền tín hiệu đến sau đó để điều chỉnh trương lực mạch máu vẫn chưa được biết đầy đủ. Màng tế bào nội mạc có chứa các kênh ion chuyên biệt, như các kênh kali được hoạt hóa bởi calcium, nó mở ra để đáp ứng với áp lực đè ép. Hiệu quả của việc mở kênh kali làm cường phân cực tế bào nội mạc, gia tăng dòng calcium đi vào. Calcium tác dụng như 1 enzyme tổng hợp NO, và sự hình thành NO sau đó gây ra FMD. Tế bào nội mạc mạch bị tổn thương làm mất khả năng chống đông do giảm giải phóng và giảm tổng hợp thành phần Prostacyclin (PGI-2); giảm tổng hợp và giảm hoạt tính sinh học của protein C, protein S và thrombomodulin; giảm tiêu sợi huyết do rối loạn tổng hợp t-PA, PAI-1; tiếp quá nhiều protein thuận lợi cho sự kết dính tiểu cầu (yếu tố VIII-Willebrand); giảm sản xuất NO. - Màng đáy mạch máu bị tổn thương dẫn đến hiện tượng tăng tổng hợp các protein cơ bản ngoài tế bào mà chủ yếu là collagen type IV. Proteoglycan, fibronectin và laminin mà hậu quả của chúng là làm giảm tính đàn hồi và làm rối loạn khả năng lọc của màng đáy.

- Bn ĐTĐ tế bào cơ trơn phát triển mạnh, phì đại, tăng sinh và loạn sản cũng góp phần làm rối loạn đông máu và tăng sinh huyết khối.

- Hệ thống thần kinh mất quân bình giữa giao cảm và đối giao cảm: kém nhạy cảm với các chất trung gian hoá học của hệ đối giao cảm như acetylcholin, do đó hiện tượng co mạch chiếm ưu thế.

Phương pháp đo FMD:

Do có nhiều nghiên cứu FMD ở những vị trí động mạch khác nhau trên cơ thể cũng như các cách tiến hành gây áp lực đè ép với khoảng thời gian khác nhau. Năm 2002 . Tổ chức Tim Mạch Đại Học Mỹ (American College of Cardiology Foundation) đã đồng thuận về kỹ thuật của phương pháp đo FMD. Trang thiết bị chính là máy siêu âm Doppler 2D màu có phần mềm mạch máu với đầu dò tần số cao (trên 7,5 MHz). Vị trí được chọn để đo đường kính trước và sau khi tạo ra kích thích đè ép là động mạch cánh tay đoạn trên hố khuỷu. Khi kích thích đè ép gây tắc dòng chảy được tạo ra bằng một máy đo huyết áp với băng đo được quấn ở vị trí cánh tay trên chỗ động mạch được đo hoặc ở vị trí cẳng tay dưới. Thời gian đỉnh để đạt sự giãn mạch tối đa là 50 giây sau khi làm ngưng dòng chảy ở động mạch cẳng tay và 70 giây đối với động mạch cánh tay. Do sự giãn mạch đạt đến mức tối đa khi động mạch bị đè tắt trong 5 phút, thời gian này được chọn làm thời gian làm ngưng dòng chảy. Bơm áp lực bằng máy huyết áp lên mức vượt quá huyết áp tâm thu 50mmHg để làm tắc dòng chảy tạo ra kích thích và giữ trong 5 phút. Sau đó xả nhanh áp lực huyết áp để tạo ra phản ứng cường máu. Đường kính động mạch cánh tay được đo trước và sau khi xả áp lực được đo tại cùng vị trí. Tỷ lệ phần trăm giữa đường kính sau khi tạo kích thích và đường kính trước đó gọi là FMD. Công thức tính FMD = $(D2 - D1)/D1 * 100 (\%)$

Có suy giảm chức năng nội mạc khi FMD < 5,0 %.

5.2. Khảo sát bề dày lớp nội trung mạc (Intima Media Thickness)

Sau phương pháp đánh giá đáp ứng nội mạc qua trung gian dòng chảy, tổn thương sớm xơ vữa động mạch có thể phát bằng đo bề dày lớp nội trung mạc (IMT)

bằng siêu âm 2D với đầu dò có độ ly giải cao $\geq 7,5$ MHz tại các động mạch nông như động mạch cảnh, động mạch chủ, động mạch đùi, động mạch khoeo... Phương pháp đo IMT bằng siêu âm 2D đã được Pignoli P. (1986) lần đầu tiên đề xuất. Về phương diện hình ảnh siêu âm, hệ thống mạch máu chia làm 2 nhóm bao gồm nhóm A trong đó về phương diện đại thể lòng mạch bình thường hoặc có giải mỡ (fatty streak) và nhóm B trong đó có tổn thương xơ vữa động mạch. Trong nhóm A đặc trưng mạch máu biểu hiện dưới hình ảnh hai đường hồi âm song song (parallel echogenic lines) được phân cách nhau bởi một khoảng giảm hồi âm hoặc không có hồi âm (hypoechoic or anechoic space). Biểu đồ mặt cắt được xác định như là biểu đồ 2 đường trong đó đường bên trong (phía lòng mạch) thường đều đặn, mềm mại và mỏng hơn so với đường bên ngoài. Tương quan với các hình này với mẫu tiêu bản lớn được chấp nhận với đường bên trong là nội mạc, đường giảm hồi âm là trung mạc và đường hồi âm bên ngoài là ngoại mạc. Vì vậy khi đo khoảng cách từ đường hồi âm bên trong đến khoảng phân giới (interface) giữa đường giảm hồi âm và đường hồi âm thứ hai gọi là bề dày nội trung mạc (IMT) của thành mạch.

VI. ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN CHỨC NĂNG NỘI MẠC TRONG ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Rối loạn chức năng nội mạc là giai đoạn sớm của xơ vữa động mạch nói riêng và tổn thương mạch máu nói chung. Khi xuất hiện các dấu chứng lâm sàng của bệnh xơ vữa mạch thường là bệnh đã ở giai đoạn bộc phát và khi đó việc xử trí thường là chỉ làm giảm nhẹ bệnh hoặc nhằm vào việc bảo vệ thứ phát. Vì vậy phòng ngừa bệnh xơ vữa động mạch ở giai đoạn sớm có thể đạt được bằng cách phát hiện và điều trị rối loạn chức năng nội mạc, một trong những thay đổi quan trọng nhất ở giai đoạn tiền lâm sàng của bệnh xơ vữa động mạch. Bệnh nhân ĐTĐ đặc biệt là ĐTĐ type 2 là một bệnh lý với nhiều yếu tố nguy cơ phối hợp trên cùng bệnh nhân. Vì thế song song với kiểm soát đường huyết việc dự phòng và điều trị các yếu tố nguy cơ phối hợp rất quan trọng.

6.1. Thay đổi lối sống và kiểm soát chế độ tiết thực

Một số nghiên cứu ghi nhận thay đổi lối sống và kiểm soát chế độ tiết thực là một trong những biện pháp hỗ trợ và góp phần cải thiện tình trạng rối loạn chức năng nội mạc, Lavrensic A và CS (2000) nghiên cứu hiệu quả của tập thể dục lên FMD ở đối tượng 29 người có hội chứng chuyển hóa tuổi từ 40 đến 60. Kết quả 3 lần tập thể dục mỗi tuần trong 12 tuần thì FMD gia tăng đáng kể so với trước tập ($5,3 \pm 2,8\%$ trước tập so với $7,3 \pm 2,7\%$ sau tập, $p < 0,05$). Nicholas Tentoluris và CS (2008) nghiên cứu tác dụng của bữa ăn giàu acid béo bão hòa và không bão hòa đối với FMD ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Kết quả sau bữa ăn giàu acid béo bão hòa, FMD giảm có ý nghĩa thống kê. Ngược lại nhóm dùng bữa ăn có acid béo không bão hòa (dầu ô liu) thì FMD thay đổi không đáng kể. Nghiên cứu này gợi ý chế độ ăn với chất béo không bão hòa có thể giúp cải thiện rối loạn chức năng nội mạc.

6.2. Kiểm soát đường huyết

Tăng đường huyết là một trong những nguy cơ gây rối loạn chức năng nội mạc. Vì thế việc kiểm soát tốt đường huyết dưới mọi hình thức là điều trị cơ bản nhằm hạn chế tổn thương nội mạc ở bệnh nhân ĐTĐ. Nhiều nghiên cứu ghi nhận tăng nồng độ glucose máu gây rối loạn giãn mạch phụ thuộc nội mạc. Giảm nồng độ glucose máu

ngoài làm giảm nồng độ insulin còn góp phần cải thiện chức năng nội mạc. Vì thế điều trị cần nhắm đến là hạ đường huyết và tăng nhạy của insulin. Các thuốc hạ đường huyết như Metformine ghi nhận cải thiện chức năng phụ thuộc nội mạc ở động mạch mạc treo của chuột bị kháng insulin.

Sulfonyl Urea trong đó nhóm gliclazide cải thiện sự giãn mạch phụ thuộc nội mạc ở động mạch chủ của thỏ bị ĐTĐ (gây ra do alloxan). Tuy nhiên các nghiên cứu lâm sàng đánh giá tác dụng của các thuốc hạ đường huyết trên chức năng nội mạc không thấy có sự khác biệt hoặc giảm phản ứng với acetyl cholin khi các thuốc này ngưng sử dụng. Nhóm Thiazolidinedione (TZDs) với các nghiên cứu gần đây cho thấy nhóm TZDs cải thiện chức năng nội mạc và đề kháng insulin ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 béo phì, vì thế việc đề nghị điều trị đề kháng insulin có thể cải thiện tình trạng rối loạn chức năng nội mạc ở ĐTĐ type 2 kháng insulin.

Asnani S và CS (2006) nghiên cứu sự cải thiện FMD ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 được điều trị bằng insulin. Kết quả, việc sử dụng pioglitazone cùng với insulin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có ảnh hưởng thuận lợi đến chức năng nội mạc mạch máu, ngay cả ở nhóm sau nhiều năm có cường glucose máu và đề kháng insulin.

6.3. Ức chế PKC

Tăng đường máu có thể gia tăng hoạt hoá PKC trong đó gia tăng stress oxy hoá. Sử dụng các chất ức chế PKC có thể phục hồi chức năng mạch máu và cũng làm gia tăng sự trình bày mRNA của eNOS trong tế bào nội mạc động mạch chủ. Gần đây, chất ức chế PKC, LY33531 đã được sử dụng. Thuốc này làm bình thường lưu lượng máu võng mạc, tỷ lệ lọc cầu thận song song với tác dụng ức chế PKC.

Beckman và cộng sự nhận thấy ức chế PKC β làm giảm sự rối loạn giãn mạch phụ thuộc nội mạc ở người khoẻ mạnh được làm tăng đường máu.

6.4. Các chất ức chế tổng hợp AGEs.

Sản phẩm AGE là kết quả rối loạn về lâu dài của protein đối với tăng đường máu với các tác dụng làm giảm NO trực tiếp và gia tăng stress oxy hoá. Chất aminoguanidine, chất ức chế tổng hợp AGEs cho thấy làm giảm nồng độ AGEs và cải thiện chức năng nội mạc ở động vật thí nghiệm.

6.5. Tetrahydrobiopterin

Tăng đường máu làm tăng stress oxy hoá có thể làm gia tăng biến đổi NO thành peroxynitrite, chất làm tổn thương chức năng thành mạch. Giảm stress oxy hoá có thể phục hồi chức năng thành mạch hơn là cung cấp NO. Tăng đường huyết kéo dài và tăng cholesterol máu gây ra sự không liên kết của eNOS và làm giảm sản xuất NO. Nghiên cứu trên động vật bị ĐTĐ thực nghiệm và bệnh nhân tăng Cholesterol ghi nhận sử dụng chất Tetrahydrobiopterin làm phục hồi giãn mạch phụ thuộc nội mạc. Tuy nhiên chưa khẳng định các nghiên cứu bệnh nhân ĐTĐ.

6.6. L-arginine

L-arginine cung cấp cơ chất cho NO, sử dụng L arginine tỏ ra có hiệu quả cho người lẫn động vật. Tiết thực L arginine trong 10 tuần cho thấy dự phòng dày nội mạc động mạch vành và giảm phản ứng tiểu cầu ở thỏ bị tăng cholesterol. Dùng L arginine đường uống làm giảm tân sinh nội mạc tổn thương sau khi nong bóng ở thỏ tăng và không tăng cholesterol máu. Ở người sử dụng L arginine làm giảm sự tăng hoạt động tiểu cầu ở người tăng cholesterol máu. Dùng L arginine tĩnh mạch giảm đề kháng mạch ngoại biên và giảm huyết áp tâm thu và tâm trương, cải thiện giãn mạch vành phụ

thuộc nội mạc nhằm đáp ứng acetylcholin trong mạch vành ở người tăng cholesterol và cải thiện luồng máu ở động mạch chi dưới bị thiếu máu. Nhóm Deanfield ghi nhận cung cấp L-arginine không cải thiện giãn mạch qua trung gian dòng chảy ở bệnh nhân ĐTĐ phụ thuộc insulin.

6.7. Estrogen

Tần suất bệnh động mạch vành ở phụ nữ tiền mãn kinh thấp hơn nam giới cùng độ tuổi trong đó giải thích một phần nhờ ảnh hưởng Estrogen. Estrogen có các tác dụng quan trọng trên chức năng thành mạch mà không hoàn toàn giải thích dựa trên sự cải thiện lipid máu. Bệnh nhân nữ ĐTĐ có cùng nguy cơ tim mạch như là người nam không ĐTĐ được đề xuất rằng, họ đã bị giảm tác dụng bảo vệ tim mạch của Estrogen như là người phụ nữ tiền mãn kinh khác. Estrogen có những tác dụng có lợi, không những ức chế ngưng tập tiểu cầu mà còn có tác dụng chống oxy hoá và tác dụng chống tân sinh trên cơ trơn mạch máu. Nhiều nghiên cứu đã chứng tỏ rằng Estrogen cải thiện sự giãn mạch phụ thuộc nội mạc ở động vật bị cắt buồng trứng và phụ nữ hậu mãn kinh. Cơ chế có thể là do thúc đẩy sản xuất eNOS hoặc là do ức chế co mạch phụ thuộc Prostaglandine H synthase prostanoid. Lim và cộng sự đã ghi nhận rằng liệu pháp hormone thay thế cải thiện các phản ứng vi mạch ở phụ nữ sau mãn kinh khoẻ mạnh. Tác dụng này có vẻ yếu ở phụ nữ ĐTĐ type 2. Tuy nhiên liệu pháp hormone thay thế cải thiện hoạt hoá nội mạc được quyết định bởi một phân tử kết dính nội bào hoà tan ở những phụ nữ ĐTĐ type 2.

6.8. Các chất ức chế enzym chuyển

Các chất ức chế enzym chuyển cho thấy cải thiện chức năng nội mạc và làm giảm sự phát triển xơ vữa động mạch ở các động vật thí nghiệm có tăng cholesterol máu dựa vào tác dụng độc lập với tác dụng hạ huyết áp. Tương tự, nghiên cứu HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) đã chứng tỏ rằng chất ramipril (ức chế enzym chuyển) trong dự phòng các biến cố tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ mặc dù cơ chế của tác dụng này chưa rõ. Các thử nghiệm lâm sàng đã chứng tỏ rằng chất quinapril (ức chế enzym chuyển) cải thiện chức năng nội mạc ở bệnh nhân không ĐTĐ có bệnh mạch vành. Các nghiên cứu đánh giá tác dụng của ức chế men chuyển trên bệnh nhân ĐTĐ type 1 có những kết luận bàn cãi trong đó một số nghiên cứu chứng tỏ rằng ức chế enzym chuyển không có tác dụng trên chức năng thành mạch ở bệnh nhân ĐTĐ type 1 sau 6 tháng điều trị. Tuy nhiên, O'Driscoll và cộng sự ghi nhận cải thiện chức năng nội mạc do ức chế enzym chuyển ở bệnh nhân ĐTĐ phụ thuộc insulin. Ức chế men chuyển cũng cải thiện chức năng nội mạc phụ thuộc NO cơ bản và kích thích ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 bao gồm bệnh nhân bị tăng huyết áp và bệnh thận ĐTĐ. Tuy nhiên, không thấy hiệu quả của ức chế enzym chuyển trên bệnh nhân có hội chứng kháng insulin. Các chất ức chế enzym chuyển có một số tác dụng có lợi trên cấu trúc và chức năng mạch máu. Đặc biệt, chúng thúc đẩy hiệu quả sinh học của NO. Chất sau này có thể là do giảm sản xuất qua trung gian angiotensin II của superoxides hoặc thông qua ức chế giáng hoá bradykinin, một chất có tiềm năng kích thích NO phóng thích.

6.9. Ức chế HMG CoA Reductase

Nhiều thử nghiệm lâm sàng đã khẳng định rằng nhóm Statins làm giảm đáng kể tỉ lệ tử vong và mắc bệnh tim mạch. Ngoài ra, điều trị giảm lipid máu cũng cải thiện chức năng nội mạc. Cải thiện rối loạn giãn mạch phụ thuộc nội mạc xảy ra trên bệnh nhân ĐTĐ có rối loạn lipid là rất ít và phối hợp. Akalin A và CS (2008) nghiên cứu tác dụng của Atorvastatin lên FMD ở người đái tháo đường type 2. Kết quả cho thấy

Atorvastatin cải thiện có ý nghĩa chức năng nội mạc (thông qua FMD) ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Rối loạn giãn mạch phụ thuộc nội mạc ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 có rối loạn lipid máu được ghi nhận là cải thiện với điều trị fibrate (chất làm giảm nồng độ triglyceride huyết thanh) nhưng không phải với statins.

6.10. Arginine nghịch lý (Arginine paradox)

Các tác dụng có lợi của L-Arginine ngoại sinh trên mạch máu của một số tình trạng bệnh lý với sự gia tăng nồng độ nitrate và cGMP huyết tương trong quá trình điều trị L-arginine đã đề xuất sự cung cấp nhiều L-arginine có thể kích thích hoạt động NOS. Tuy nhiên điều đang thắc mắc là sử dụng arginine ngoại sinh sẽ đưa đến sản xuất nitric oxide khi nồng độ arginine ngoại bào luôn phù hợp trong sự gia tăng quá mức nhu cầu của NOS, một hiện tượng gọi là arginine nghịch lý. Điều này lần đầu tiên được chứng tỏ ở thỏ bị tăng cholesterol máu và cũng được quan sát trên bệnh nhân tăng áp phổi. Nhiều giải thuyết đối với hiện tượng này. Đây là có thể là do chất ức chế nội sinh của NOS, ADMA, có thể đối kháng với nồng độ nội bào bình thường của L-arginine. Và cung cấp thêm arginine được đòi hỏi để khắc phục sự khiếm khuyết của cơ chế NOS. Thứ hai. Vì eNOS định vị ưu thế vị trí nội bào đặc biệt được biết là caveolae, nồng độ tại chỗ của L-arginine trong vi môi trường này có thể khác với nội mạch. Vẫn chưa rõ làm thế nào sự định vị đặc hiệu của eNOS bởi caveolae có thể ảnh hưởng đến cơ chế tại chỗ thích hợp, nhưng cơ chế liên quan sự đồng định vị của eNOS của một vài chất vận chuyển arginine (ví dụ vận chuyển acid amine cation -1 (cationic amino acid transporter-1). Sự thành lập của phức hợp caveolar như thế có vẻ thuận lợi chuyển giao arginine từ Enos. Điều quan trọng để nhận biết là tác dụng giãn mạch của L-arginine không hoàn toàn trung gian trực tiếp bởi nitric oxide. L-arginine có thể ức chế tương tác giao cảm ngoại biên đưa đến giãn mạch qua sự chuyển hoá của nó, chất abmatine, kích thích thụ thể alpha2 trung ương. Thêm vào đó arginine cũng kích thích phóng thích nhiều hormone như glucagon, prolactin và growth hormone có thể gây tác dụng giãn mạch. Ngoài ra một vài mạch máu và tác dụng khác của arginine bị phân chia bởi loại đồng phân hình thái của chúng, D-arginine, không phải cơ chất của NOS. Cơ chế phức tạp qua đó L-arginine có thể cải thiện chức năng mạch máu trong một vài tình huống đáng được thăm dò sau này.

6.11. Nitrovasodilator/Nitric oxide donor

Các loại giãn mạch nitro (Nitrovasodilator) như amyl nitrite, glyceryl trinitrate, sodium nitroprusside và molsidomine là tiền chất và có tác dụng sau khi chuyển hoá thành nitric oxide. Vì thế được gọi là cho nitric oxide (nitric oxide donor). Dựa trên các thuộc tính giãn tĩnh mạch các thuốc được sử dụng trong suy tim và đau thắt ngực. Nitrosoglutathion là phức hợp của nhóm nitrosothiol đã nghiên cứu rộng rãi trên người. thuốc có tác dụng kháng ngưng tập tiểu cầu, cân bằng giãn động và tĩnh mạch hơn nitrate hữu cơ. Nitrosoglutathione ức chế hoạt hoá tiểu cầu trong động mạch vành sau khi nong vành và làm cầu nối. Vì thế nitrosothiol có thuộc tính dược học trong điều trị thiếu NO và có thể chất cho nitric oxide loại có thể được triển khai khác hơn thuốc hiện tại.

6.12. Nitric oxide dạng hít (Inhalation of nitric oxide)

Nitric oxide dạng hít cải thiện một số trườn hợp mao mạch phổi, bao gồm tăng áp phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh, tăng áp phổi thứ phát sau thiếu khí mạn, hội chứng suy hô hấp người lớn. Thuốc còn có tiềm năng trong cải thiện phù phổi cấp và chứng methaemoglobinaemia.

6.13. Chống oxy hoá (Antioxidants)

Từ khi stress oxy hoá gây biến chứng rối loạn chức năng nội mạc, nhiều nghiên cứu về vai trò thuốc chống oxy hoá trên chức năng mạch máu và dự phòng biến chứng tim mạch. Rối loạn chức năng nội mạc trong ĐTD type 1 và 2 là do bất hoạt chất NO bởi các gốc tự do dẫn xuất oxy. Có một sự giảm nồng độ chất chống oxy hoá nội sinh bao gồm chất superoxide dismutase và catalase ở động vật ĐTD thí nghiệm. Ngoài ra nhiều nghiên cứu lâm sàng đã ghi nhận có sự giảm nồng độ vitamin C và E nội sinh ở ĐTD type 1 và type 2. Bất cứ các phương tiện làm giảm stress oxy hoá đều có tiềm năng cải thiện giãn mạch phụ thuộc nội mạc. Timimi và cộng sự, Ting và cộng sự ghi nhận khi truyền vào trong vitamin C vào trong động mạch cải thiện sự giãn mạch phụ thuộc nội mạc ở bệnh nhân ĐTD type 1 và type 2. Ngoài ra, truyền vitamin C cải thiện rối loạn chức năng nội mạc ở những người khoẻ mạnh được gây tăng đường máu. Chính vitamine C (ascorbic acid) đường tĩnh mạch cánh tay cải thiện giãn tĩnh mạch phụ thuộc nội mạc ở bệnh nhân ĐTD type 2, người hút thuốc lá và tăng cholesterol máu. Tương tự dùng vitamin C ở bệnh nhân bệnh mạch vành cải thiện giãn mạch qua trung gian dòng chảy. Tác dụng này có lợi xảy ra nhanh sau 2 giờ và kéo dài 30 ngày. Ngoài ra dùng vitamin C còn cải thiện giãn mạch phụ thuộc nội mạc ở động mạch thượng tâm mạc bệnh nhân tăng huyết áp không có bệnh mạch vành. Ở bệnh nhân bệnh mạch vành phối hợp vitamin C và L-arginine gây gia tăng giãn mạch đáng kể. Ngoài ra vitamin C có một số tác dụng tiền oxy hoá (pro-oxidant effects) trong một số tình huống.

6.14. Chuyển đổi gen (Gene transfer)

Chuyển đổi trực tiếp gen NOS đồng dạng đến thành mạch bị rối loạn vận mạch và có vai trò trong điều trị các bệnh tim mạch . Sự tiếp cận này cho thấy hiệu quả trong các thử nghiệm về bệnh mạch máu của các động vật thí nghiệm. Điều trị gen mạch máu của dẫn chất eNOS đến tổ chức đặc biệt thúc đẩy sản xuất NO ở vị trí cần quan tâm. Chuyển gen NOS thực hiện lần đầu tiên năm 1995, khi eNOS cDNA, đã lấy từ động mạch cảnh của chuột sau khi tổn thương do nong bóng. trong một phức hợp với virus ngưng kết của Nhật Bản. Điều này đã tạo ra một sự giảm tân sinh nội mạc ở ngày thứ 14. Sau đó một kết quả tương tự được khẳng định bởi một nhóm nghiên cứu khác ở động mạch và tĩnh mạch chậu và vành ghép. Gen trị liệu cũng lan rộng từ chuyển giao tại chỗ cho đến hệ thống. Đưa một liều eNOS cDNA của rắn vào hệ thống tuần hoàn qua tĩnh mạch đuôi của chuột bị tăng huyết áp tự phát kết quả tăng sản xuất và bài tiết cGMP và nitrite/nitrate, và giảm đáng kể huyết áp tâm thu kéo dài 12 tuần.

6.15. Ức chế NOS

Dùng ức chế iNOS cho thấy cải thiện thay đổi huyết động qua trung gian với NO trong thực nghiệm của choáng nhiễm khuẩn. Điều trị tĩnh mạch L-NMMA dẫn chất arginine (arginine analogue l-NMMA) làm cải thiện sự giảm đề kháng mạch máu ngoại biên và giảm huyết áp động mạch ở chó nhiễm nội độc tố. Các tác dụng tương tự với L-NMMA cũng đã khẳng định ở người. Tuy nhiên tăng áp phổi và giảm cung lượng tim cũng ghi nhận sau khi dùng ức chế NOS. Trong tương lai phát triển thuốc trong lĩnh vực này nhắm vào dạng NOS đồng dạng đặc hiệu cũng như cấp độ của ức chế đòi hỏi sản xuất các dược phẩm có hiệu quả tối ưu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Akalin A, Temiz G, Akcar N, Sensoy B. Short term effects of atorvastatin on endothelial functions and oxidized LDL levels in patients with type 2 diabetes. *Endocr J.* 2008. 55(5):861-6.
2. Asnani S, Kunhiraman B, Jawa A, Akers D, Lumpkin D. Pioglitazone restores endothelial function in patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Metab Syndr Relat Disord.* 2006. Fall. 4(3): 179-84.
3. Balletshofer BM, Braun B, Rittig K et al. Urinary albumin excretion and noninvasive assessment of peripheral endothelial dysfunction with high-resolution ultrasound in type 2 diabetic subjects and nondiabetic controls. *Med Klin (Munich).* 2003. Apr 25; 98(5);253-8.
4. Baykan M, Erdogan T, Erem C, Hasihasanoglu A et al. The relationship between flow-mediated dilatation and left ventricular function in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Endocrine.* 2006 Oct; 30(2):197-202.
5. Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, de Koning EJ. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD respond. *Eur Heart J.* 2005;26(4):363-8.
6. Casper G, Schalkwijk, Coen D.A, Stehouwer. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clinical Science.* 2005. 109: 143-159.

MỘT SỐ VẤN ĐỀ CẬP NHẬT SINH BỆNH HỌC VÀ ĐIỀU TRỊ DUY TRÌ BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH NGOÀI CƠN CẤP

Nguyễn Văn Thành
BVĐKTV Cần Thơ

TÓM TẮT

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) là bệnh lý viêm mạn tính của phổi với sự tham gia đồng thời của nhiều yếu tố. Các yếu tố thành phần trong sinh bệnh học COPD kết hợp với nhau một cách phức tạp, từ đó tạo ra các biến đổi về chức năng phổi, triệu chứng hô hấp, các đợt cấp, ảnh hưởng tới tình trạng sức khỏe chung và cuối cùng là làm tăng tử vong. Các tiếp cận điều trị hợp lý cần tác động vào các yếu tố thành phần này. Kết hợp ICS và một hay nhiều thuốc dẫn phế quản tác dụng kéo dài dạng hít là phương pháp mang nhiều hứa hẹn cho COPD.

Từ khóa: Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ; Sinh bệnh học; Điều trị duy trì.

Abstract:

UPDATES IN PATHOGENESIS AND CONTINUOUS THERAPY FOR STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is chronic inflammation in the lung with participating of a lot of factors. The components in pathogenesis of COPD is complicated combination and caused lung dysfunction, respiratory symptoms, acute exacerbation and affected patients health and increased the mortality. A new approach has to intervent these components. The inhaled combination therapy with corticosteroid and one or more long-acting bronchodilator agents is potential therapy in continuous management for stable COPD.

Key words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Pathogenesis; Continuous therapy.

I. SINH BỆNH HỌC COPD

Mặc dù bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đang là một trong những vấn đề sức khỏe chính, mang tính tồn cầu và đang có xu hướng gia tăng (1) nhưng cho đến nay chúng ta còn chưa hiểu biết về sinh bệnh học bệnh lý này một cách thấu đáo và chưa có cách tiếp cận điều trị hiệu quả nhằm làm chậm tiến trình xấu đi của bệnh (2). Năm 2001, lần đầu tiên trong định nghĩa, GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) đề cập khái niệm viêm mạn tính của phổi trong COPD (3). COPD bao gồm cả viêm các tiểu phế quản tắc nghẽn mạn tính với xơ hóa, thu hẹp đường thở nhỏ và khí phế thũng với mở rộng các khoảng khí ngoại vi, phá hủy cấu trúc phổi, mất độ đàn hồi phổi và đóng các đường thở nhỏ (4). Hầu hết bệnh nhân COPD đều có đầy đủ các dạng tổn thương như vậy và nguyên nhân chủ yếu là do thuốc lá. Tuy nhiên ở từng bệnh nhân, các biểu hiện này có thể trội hơn ở tổn thương khí phế thũng hoặc trội hơn ở tổn thương viêm tiểu phế quản tắc nghẽn. Bản chất quá trình viêm trong COPD và hen phế quản khác nhau về loại tế bào tham gia, các chất trung gian hó học, cách đáp ứng viêm, vị trí tổn thương, do vậy mà cách đáp ứng với thuốc kháng viêm cũng khác nhau (5). Một số bệnh nhân có biểu hiện bệnh lý kết hợp vừa như hen, vừa như COPD. Tuy nhiên, nhiều khả năng đây không phải là tình trạng nặng của một bệnh lý nào mà là sự kết hợp đồng thời cả hai bệnh lý này (4). Hiện tượng hẹp đường thở cố định, khí phế

thũng và bít tắc lòng đường thở do quá tiết dịch nhầy là các yếu tố tham gia đồng thời tạo ra hội chứng tắc nghẽn khi đo chức năng phổi. Tuy nhiên cơ chế nào là chính, chúng đóng vai trò như thế nào trong sự thay đổi giữa bệnh nhân này với bệnh nhân khác và giữa các giai đoạn của sự tiến triển bệnh. Cho đến nay chúng ta chưa có câu trả lời chính xác.

Nghiên cứu về mô bệnh học trong COPD cho thấy có biểu hiện ưu thế tổn thương ở đường thở ngoại vi và nhu mô phổi. Có hiện tượng tắc nghẽn của các đường thở ngoại vi (bronchioles) với các biểu hiện xơ hóa, thâm nhiễm đại thực bào và các T-lymphocyte. Có biểu hiện phá hủy cấu trúc nhu mô phổi với tăng số lượng các đại thực bào và các T-lymphocyte, trong đó $CD8^+$ (T gây độc tế bào) tăng nhiều hơn $CD4^+$ (T hỗ trợ). Trên các trường hợp COPD nặng, sinh thiết phế quản cũng cho thấy có các biến đổi tương tự. Trong đờm và trong dịch rửa phế quản bệnh nhân hút thuốc lá và COPD có biểu hiện tăng rõ rệt đại thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính. Không tăng bạch cầu ái toan trừ trong giai đoạn cấp hoặc có biểu hiện hen như là một bệnh đồng phát. Phân tích tế bào ở phế nang và các đường thở nhỏ cũng cho thấy có sự tăng lên của tất cả các dạng tế bào có liên quan trong COPD, gồm: đại thực bào, T-lymphocyte, B-lymphocyte và bạch cầu đa nhân trung tính. Mặc dù sự bất thường về số lượng các dạng tế bào viêm đã được chứng minh trong COPD nhưng cho đến nay sự tồn tại cũng như mối liên quan của chúng như thế nào chúng ta cũng còn chưa biết rõ.

Mỗi một hơi khói thuốc chứa khoảng 10^{17} các mảnh oxy phản ứng (reactive oxygen species – ROS). Đồng thời các mảnh oxy phản ứng cũng được tạo ra nội sinh từ các tế bào viêm (bạch cầu đa nhân trung tính, đại thực bào). Các mảnh oxy phản ứng có liên quan trong sinh bệnh học COPD gồm: superoxide anion (O_2^-), hydrogen peroxide (H_2O_2), gốc hydroxyl (OH^\cdot), peroxynitride ($ONOO^-$). Tình trạng oxy hóa quá mức (oxidative stress) xảy ra khi mà các mảnh oxi phản ứng được sinh ra vượt quá khả năng điều hòa của cơ chế bảo vệ chống oxy hóa. Hậu quả là tạo ra sự phá hủy cấu trúc lipid, protein, ADN. Ngày càng ngày người ta càng có bằng chứng về vai trò quan trọng của tình trạng oxy hóa quá mức trong sinh bệnh học COPD. Tình trạng oxy hóa quá mức làm giảm chức năng của các men chống phân hủy protein (như α_1 -antitrypsin). Các mảnh oxy phản ứng, có thể là peroxynitride, làm giảm sự kết hợp của corticosteroid receptor với ADN và làm giảm khả năng dịch chuyển của các receptor này từ bào tương tới nhân tế bào. Ở người hút thuốc lá và bệnh nhân COPD, người ta nhận thấy có hiện tượng giảm hoạt tính của histone deacetylase (HDAC), giảm HDAC2 ở đại thực bào phế nang và mô phổi ngoại vi. Việc giảm hoạt tính HDAC2 sẽ dẫn đến giảm ức chế quá trình viêm và giảm hiệu quả kháng viêm của corticosteroid. Tình trạng oxy hóa quá mức cũng làm thúc đẩy quá trình chết theo chương trình (apoptosis) của các tế bào cấu trúc phổi như tế bào nội mạc mạch máu, tế bào biểu mô và làm tăng hủy hoại cấu trúc phổi, nhất là ở ngoại vi.

Các men phân hủy protein (protease) làm phá vỡ mô liên kết phổi và hình thành khí phế thũng. Elastin có thể là protein cấu trúc phổi quan trọng nhất trong việc tạo ra độ đàn hồi của phổi và protein này là đích của các men phân hủy protein. Mặc dù lúc đầu người ta chú ý nhiều tới elastase của bạch cầu đa nhân trung tính nhưng hiện nay người ta cũng đã biết nhiều men phân hủy protein khác có vai trò trong sinh bệnh học COPD như Serine protease, Cysteine protease, Matrix metalloproteinase (5).

Các giả thuyết về cơ chế nào duy trì và mở rộng quá trình viêm ở phổi đã được nhiều nghiên cứu đề cập đến. Hút thuốc liên tục là tác nhân kích thích duy trì các phản ứng viêm ở phổi. Nhiễm virus tiềm tàng làm tăng đáp ứng viêm của phổi. Trên thực nghiệm người ta cũng thấy nhiễm Adenovirus tiềm tàng làm tăng đáp ứng viêm của phổi với kích thích của khói thuốc. Giảm hoạt tính HDAC ở đại thực bào phế nang và tăng hoạt tính yếu tố nhân chịu trách nhiệm dịch mã di truyền (NF- κ B) làm tăng cường tổng hợp các protein viêm TNF- α , IL-8. Mặc dù khói thuốc là tác nhân chính trong sinh bệnh học COPD nhưng ở COPD giai đoạn nặng, ngưng hút thuốc lá cũng không chấm dứt được các phản ứng viêm ở phổi. Có thể phản ứng viêm của phổi đã hình thành một cơ chế nhớ vĩnh viễn.

II. HIỆU QUẢ CỦA VIỆC DÙNG THUỐC DẪN PHẾ QUẢN VÀ CORTICOSTEROID ĐIỀU TRỊ DUY TRÌ:

Mục tiêu của việc điều trị COPD ngồi con cấp là cải thiện tình trạng sức khỏe, giảm các đợt cấp và giảm tỷ lệ tử vong. Các thuốc hiện nay đang được sử dụng điều trị cho COPD bao gồm: các thuốc kích thích β_2 tác dụng ngắn (short-acting β_2 agonists – SABAs) (thí dụ salbutamol, terbutalin), các thuốc kích thích β_2 tác dụng dài (long-acting β_2 agonists – LABAs) (thí dụ formoterol, salmeterol), kháng cholinergic tác dụng ngắn và tác dụng dài (thí dụ ipratropium, tiotropium), theo phyllin, corticosteroid dạng hít (Inhaled-corticosteroid - ICS) (thí dụ beclomethasone dipropionate, budesonide and fluticasone propionate), các dạng kết hợp cố định liều ICS/LABA và SABA/kháng cholinergic và glucocorticosteroid toàn thân. Trước đây để đánh giá hiệu quả điều trị người ta thường tập trung trên hiệu quả chức năng hô hấp và làm giảm triệu chứng. Hiện nay người ta chú ý ngày càng nhiều hiệu quả điều trị trên tình trạng sức khỏe và giảm tử vong. Với mong muốn này, có vẻ như là ICS, nhất là ICS kết hợp với LABA sẽ đem lại nhiều hứa hẹn.

Cho đến nay chúng ta còn thiếu bằng chứng từ các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên xác định hiệu quả của ICS trên tỷ lệ tử vong. Chúng ta chỉ mới có các thông tin từ các nghiên cứu hồi cứu/ mô tả cho rằng ICS có hiệu quả làm giảm tỷ lệ tử vong trong COPD. Sự hiểu biết thêm về hiệu quả của ICS được cung cấp từ các nghiên cứu lâm sàng tiền cứu ngẫu nhiên. Nghiên cứu ISOLDE (Inhaled steroids in Obstructive lung disease) là nghiên cứu mù đôi, kiểm chứng ngẫu nhiên fluticasone propionate với placebo trên 751 bệnh nhân COPD từ mức độ trung bình đến nặng. Trong nghiên cứu này, fluticasone propionate giảm một cách có ý nghĩa các đợt cấp và tác động có ý nghĩa trên chất lượng cuộc sống. Tuy nhiên nghiên cứu không chứng minh được điều trị cải thiện được tốc độ giảm FEV₁. Briggs AH và cs (2006) với fluticasone propionate cũng không chứng minh được hiệu quả giảm có ý nghĩa tỷ lệ tử vong. Một phân tích hồi cứu 3 năm (nghiên cứu EUROSCOP) trên bệnh nhân COPD nhẹ tới trung bình cho thấy nguy cơ thiếu máu cục bộ cơ tim giảm có ý nghĩa với điều trị bằng budesonide so với placebo. Tuy nhiên lợi ích giảm tử vong chưa chứng minh được. Nghiên cứu TORCH (toward a revolution in COPD health) đánh giá hiệu quả fluticasone propionate sau 3 năm trên 6000 bệnh nhân COPD trung bình tới nặng không cho thấy giảm tử vong chung. Mặc dù với điều trị bằng ICS số lần viêm phổi nhiều hơn nhưng tỷ lệ tử vong do viêm phổi không tăng một cách có ý nghĩa.

LABA có vai trò quan trọng trong điều trị triệu chứng COPD. Một phân tích meta-analysis ngẫu nhiên có kiểm chứng đánh giá hiệu quả sử dụng LABA thời gian ít

nhất 3 tháng đã cho thấy điều trị này đã làm tăng tử vong do hô hấp so với placebo. Tuy nhiên các nghiên cứu ngẫu nhiên gần đây cho thấy các thuốc LABA được bệnh nhân COPD dung nạp tốt và an toàn trong điều trị. Nghiên cứu TORCH cũng cho rằng LABA (salmeterol) an toàn, không làm tăng tác dụng phụ và còn cho thấy khuynh hướng giảm tử vong khi điều trị bằng salmeterol trên 3 năm so với placebo (hazard ratio 0.879, 95% CI 0.729-1.061).

Thuốc kháng muscarinic tác dụng kéo dài (long-acting muscarinic antagonist-LAMA) tiotropium cũng có khả năng kiểm soát triệu chứng và giảm đợt cấp COPD. Một phân tích *post hoc* trong thời gian 1 năm cho thấy tiotropium có khả năng giảm tốc độ suy giảm FEV₁. Nếu hiệu quả này là thực thì LAMA có khả năng làm giảm tử vong. Bằng một nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên, mù đôi, Casaburi R và cs (2005) đã kết luận tiotropium kết hợp với tập phục hồi chức năng hô hấp làm tăng khả năng gắng sức và cải thiện tình trạng sức khỏe so với tập đơn thuần. Hiệu quả này còn duy trì sau khi ngưng tập 3 tháng. Năm 2004, một thiết kế nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng lớn, có đối chứng với tiotropium nhằm đánh giá hiệu quả trên chức năng phổi, tình trạng sức khỏe, tác động trên số đợt cấp, được thực hiện kéo dài trong 4 năm và đã được công bố cuối 2008, nghiên cứu UPLIFT (Understanding the potential long-term impact on function with tiotropium). Nghiên cứu này kết luận: kết hợp tiotropium với các thuốc điều trị khác không kháng cholinergic giúp cải thiện chức năng phổi, cải thiện chất lượng cuộc sống, giảm số đợt cấp trong thời gian nghiên cứu. Tuy nhiên trị liệu này lại không giảm được tốc độ giảm FEV₁ hàng năm có ý nghĩa (10).

Kết hợp ICS và LABA là một điều trị mang nhiều hứa hẹn sau khi các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh kết hợp thuốc mang lại hiệu quả hơn bất kỳ thuốc nào dùng đơn độc. Khi có các dạng bào chế kết hợp kết hợp ICS và LABA liều cố định thì tương lai cho việc điều trị lâu dài COPD trở nên có nhiều triển vọng tốt. Một nghiên cứu ngẫu nhiên có kiểm chứng trên 812 bệnh nhân cho thấy kết hợp thuốc budesonide/formoterol trong 12 tháng làm giảm số lần có các đợt cấp nặng (đợt cấp cần sử dụng corticosteroid và/hoặc kháng sinh và/hoặc nhập viện vì triệu chứng hô hấp) 24% so với placebo, 23% so với formoterol đơn thuần, cải thiện một cách có ý nghĩa chất lượng cuộc sống so với placebo. Trong một nghiên cứu khác, trên 1022 bệnh nhân điều trị bằng budesonide/formoterol cho thấy thời gian xuất hiện đợt cấp nặng đầu tiên dài hơn, số lần xuất hiện đợt cấp nặng ít hơn, chất lượng cuộc sống cải thiện hơn so với nhóm placebo. Kết quả thu được cũng tương tự như vậy đối với các nghiên cứu TRISTAN (trial of inhaled-steroid and long-acting beta-agonists), nghiên cứu TORCH. Trong một nghiên cứu khác, nghiên cứu VIVACE, so sánh hiệu quả kết hợp salmeterol/fluticasone propionate và salmeterol đơn thuần cho thấy làm giảm số lần đợt cấp trên bệnh nhân COPD nặng.

Cũng như đối với ICS, cho đến nay, trong khi một số nghiên cứu hồi cứu cho thấy kết hợp ICS/LABA làm giảm được tỷ lệ tử vong thì chưa có nghiên cứu tiền cứu nào công bố khẳng định được kết luận này. Một nghiên cứu hồi cứu /mô tả so sánh trên 3620 bệnh nhân trong 3 năm khẳng định kết hợp salmeterol/ fluticasone propionate làm giảm tử vong so với nhóm điều trị không ICS, hoặc so với LABA hay ICS đơn độc. Một phân tích kết hợp (pooled analysis) trên 1800 bệnh nhân điều trị với hoặc budesonide/formoterol hoặc budesonide hay formoterol đơn độc hoặc placebo trong 1 năm. Phân tích này cho thấy budesonide đơn độc hoặc kết hợp với formoterol làm giảm

có ý nghĩa ($p=0.039$) nguy cơ tử vong do tất cả các nguyên nhân trong một năm so với formoterol hoặc placebo. Hiệu quả này được nhận thấy trên tất cả các nhóm khác nhau về FEV₁, giới và tuổi. Nhóm nghiên cứu TORCH cũng thiết kế tiền cứu theo hướng chứng minh hiệu quả này trong một nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên trong 3 năm. Bằng một thiết kế được đánh giá là chặt chẽ, nghiên cứu này đã cho kết luận là kết hợp salmeterol /fluticasone propionate giảm nguy cơ tử vong 17.5% so với placebo, nhưng so sánh này lại không thực sự có ý nghĩa thống kê ($p=0.052$). Sự khác biệt về hiệu quả điều trị đối với tỷ lệ tử vong giữa nghiên cứu TORCH và các nghiên cứu trước đó được lý giải theo nhiều cách, đặc biệt là sự khác nhau trong thiết kế nghiên cứu. Tuy nhiên cũng có các tác giả bằng phân tích thứ phát tiền chuyên biệt (prespecified secondary analysis) cho thấy tử vong giảm một cách có ý nghĩa, hazard ratio là 0.811 (95% CI 0.670-0.982; $p=0.03$) và cho rằng hiệu quả làm giảm tử vong của kết hợp LABA/ICS là thực sự.

Hiệu quả điều trị của corticosteroid uống trong COPD không rõ ràng như trong hen phế quản. Một số khuyến cáo cho rằng sử dụng corticosteroid uống trong hai tuần giúp tiên lượng được bệnh nhân sẽ có hiệu quả tốt với điều trị lâu dài ICS. Cơ sở của khuyến cáo này dựa trên kết quả nghiên cứu của Callahan CM et al (1991) nhận thấy corticosteroid uống ngắn ngày giúp tiên lượng được diễn biến của FEV₁ với điều trị corticosteroid uống dài ngày. Người ta cũng cho rằng với trị liệu corticosteroid uống ngắn ngày sẽ giúp xác định một số trường hợp hen phế quản mà tình trạng tắc nghẽn chỉ cải thiện với thuốc dẫn phế quản sau khi đã sử dụng corticosteroid uống ngắn ngày. Tuy nhiên, ngày càng nhiều bằng chứng cho thấy corticosteroid uống ngắn ngày có giá trị rất thấp trong việc tiên lượng sử dụng ICS kéo dài đối với COPD. Có hai nghiên cứu hồi cứu phân tích hiệu quả của việc sử dụng corticosteroid uống trên sự thay đổi lâu dài FEV₁ cho rằng với liều 10mg/ngày trong 14-20 năm với COPD trung bình và liều trên 7.5mg/ngày trong 14-18 năm với COPD nặng cho thấy điều trị làm chậm tốc độ giảm FEV₁. Tuy nhiên thiết kế của hai nghiên cứu này là hồi cứu, không đối chứng và thiếu định nghĩa COPD một cách rõ ràng làm cho những kết luận không nhiều tính thuyết phục. Bên cạnh đó, nhiều độc tính do sử dụng corticosteroid uống kéo dài đã được biết rõ nên các thiết kế nghiên cứu tiền cứu nhằm xác định hiệu quả điều trị lâu dài đối với thuốc này là rất hạn chế.

Theophyllin được sử dụng từ lâu trong lâm sàng bệnh phổi tắc nghẽn mặc dù cơ chế tác động phân tử của thuốc còn chưa được biết rõ ràng. Bên cạnh tác dụng dẫn phế quản, theo phyllin còn có các tác dụng ngòi dẫn phế quản. Bằng một thiết kế nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên và mù đôi với placebo, Sarah V và cs (2002) cho rằng sau 2 tuần sử dụng theophyllin 150-300mg/ngày tình trạng viêm và phá hủy ở phổi thông qua vai trò của bạch cầu đa nhân trung tính sẽ giảm với bằng chứng là có hiện tượng giảm bạch cầu đa nhân trung tính cũng như giảm số lượng và hoạt tính các yếu tố hóa hướng động trong đờm và trong máu ngoại vi. Đã có bằng chứng với liều thấp theophylline làm giảm các đợt cấp. Cho đến nay trở ngại chính khi sử dụng theophylline vẫn là vấn đề độc tính nên thuốc không được khuyến cáo như là lựa chọn đầu tiên trong COPD. Tuy nhiên đây là thuốc rẻ tiền, dạng uống, nên cần có những nghiên cứu thêm về khả năng và hiệu quả sử dụng thuốc này trong điều kiện kinh tế – xã hội của chúng ta hiện nay.

III. KẾT LUẬN

COPD là một bệnh lý viêm mạn tính của phổi với sự tham gia đồng thời của nhiều yếu tố. Các yếu tố thành phần trong sinh bệnh học COPD kết hợp với nhau một cách phức tạp, từ đó tạo ra các biến đổi về chức năng phổi, triệu chứng hô hấp, các đợt cấp, ảnh hưởng tới tình trạng sức khỏe chung và cuối cùng làm tăng tử vong. Một tiếp cận điều trị hợp lý cần tác động vào các yếu tố thành phần này. Dựa trên các bằng chứng, GOLD khuyến cáo việc tiếp cận điều trị theo bậc tăng dần của mức độ nặng. Cho đến nay, chưa có bằng chứng về điều trị bằng thuốc có thể thay đổi được sự suy giảm FEV₁. Tuy nhiên, thuốc dẫn phế quản vẫn là thuốc chính làm giảm triệu chứng trong COPD. Trong số các thuốc dẫn phế quản hiện nay, thuốc dẫn phế quản tác dụng kéo dài là thuốc có nhiều tiện ích nhất. Mặc dù vậy, nhiều bệnh nhân vẫn còn triệu chứng khi đã dùng thuốc dẫn phế quản một cách tối ưu. Trong trường hợp này, kết hợp nhiều loại thuốc là cần thiết. Nhiều bằng chứng cho rằng kết hợp thuốc sẽ làm tăng hiệu quả và giảm tác dụng phụ so với tăng liều của một thuốc để đạt được hiệu quả tương đương. GOLD có những đề nghị rất thận trọng về việc dùng corticosteroid dạng hít duy trì. Chỉ định này chỉ được đặt ra với COPD nặng và rất nặng (bậc III và IV) nếu có nhiều đợt cấp tái diễn. ICS có thể làm giảm nguy cơ tử vong do tất cả các nguyên nhân, tuy nhiên kết luận này còn cần phải có các nghiên cứu tiền cứu khẳng định. ICS kết hợp LABA sẽ có hiệu quả điều trị tốt hơn việc dùng thuốc riêng lẻ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Lopez AD et al. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med* 1998; 4: 1241-1243.
2. P.J. Barnes et al. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22: 672-688.
3. Pauwels RA et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256-1276.
4. PJ Barnes et al. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur respir J* 2003; 22: 672-688.
5. PJ Barnes. New concept in COPD. *Ann Rev Med* 2003; 54: 113-129.
6. Saetta M et al. CD8⁺ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 822-826.
7. Di Stefano A et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1277-1285.
8. Pesci A et al. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998; 12: 380-386.
9. Keatings VM et al. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 530-534.
10. Donald P. Tashkin et al. A 4-year trial of Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359; 15 (www. NEJM.ORG).

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP VIÊM TUYẾN GIÁP NUNG MỦ CẤP CÓ NHIỄM ĐỘC GIÁP

Nguyễn Thị Nhạn
Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt: Viêm tuyến giáp cấp nhiễm khuẩn là một bệnh ít gặp. Vi khuẩn gây bệnh thường xâm nhập theo nhiều đường như đường máu, bạch huyết, đường trực tiếp từ hầu họng, hoặc do chấn thương xuyên thủng tuyến giáp hay ở người suy giảm miễn dịch. Triệu chứng chính là sốt, đau cổ, nuốt đau, nói đau, tuyến giáp lớn lan tỏa nóng đỏ và hiếm khi có nhiễm độc giáp. Nhân một trường hợp nhập viện tại khoa nội BV Trường Đại học Y Dược Huế, bệnh nhân nữ 21 tuổi, khởi phát bệnh gần 15 ngày, khởi đầu với sốt nhẹ, mệt, nuốt đau họng gần 5 ngày, sau đó sốt cao tăng dần, nuốt và nói rất đau. Nhập viện với tuyến giáp lớn, nóng đỏ đau nhiều, kèm hội chứng nhiễm độc giáp tương đối rõ với nhịp nhanh 150 lần/phút, run tay, kích thích khó chịu, hồi hộp. Cận lâm sàng: BC tăng cao $18.800\text{c}/\text{mm}^3$, Neutro 76%; CRP = $96.8\text{mg}/\text{l}$ (0.1 – 5); VS: 1h: 37mm; 2h: 83mm. TSH = $0.1\mu\text{IU}/\text{ml}$ (0.4 – 6); FT4 = $2.5\text{ ng}/\text{dl}$ (0.8 - 2), chụp nhấp nháy tuyến giáp (-), I^{131} : 2h là 11%; 24h: 15%.

Siêu âm tuyến giáp trước khi nhập viện: thùy phải kích thước bình thường; thùy trái: $25\times 47\times 20\text{ mm}$, kết luận là viêm tuyến giáp. Siêu âm tuyến giáp sau điều trị kháng sinh tĩnh mạch 4 ngày: thùy trái cấu trúc giảm âm, không đồng nhất, nhiều hốc dính, hạch dọc ĐM cảnh. Kết luận siêu âm: viêm áp xe hóa thùy trái tuyến giáp. Được hội chẩn khoa ngoại chọc hút dẫn lưu, cấy tìm vi khuẩn nhưng chưa thực hiện. Tiếp tục điều trị nội khoa bằng kháng sinh TM, propranolol, bệnh nhân khỏe, hết sốt, mạch 76 lần/phút, tuyến giáp nhỏ không sờ thấy lớn. CLS: BC, CRP, TSH, FT4 trở lại bình thường.

Summary: Acute bacterial thyroiditis is rare. Bacteria can get into the gland by hematogenous, lymphatic route, or by direct spread, penetrating trauma or in immunosuppressive individuals. The main symptoms of thyroiditis: local pain, fever, chill, odynophagia, and dysphonia. Gland is enlarged, tender, firm, and the symptoms of thyrotoxicosis are rare.

A presentation case: A 21 year-old female have been hospitalized at Internal Medicine Department of Hue College of Medicine and Pharmacy's Hospital. 15 days admission, prodrome had been pharyngitis, generalized myalgias, mild fever, and fatigue; then symptoms had become more severely: high fever and severe neck pain, swelling neck, chill, tired, odynophagia and dysphonia. On clinical examination: thyroid gland is enlarged, tender, and firm, with the symptoms of thyrotoxicosis: palpitation, heart rate: 150 beats/min. W.B. counts $18.800/\text{mm}^3$ with N: 76%, and erythrocyte sedimentation rate is elevated. Suppurative areas appear "cold" on scintigraphy. The 24-hour I^{131} uptake is low: 15%. The CRP concentration is elevated. TSH = $0.1\mu\text{IU}/\text{ml}$ (0.4 – 6); FT4 = $2.5\text{ ng}/\text{dl}$ (0.8 - 2). Thyroid echography on admission: thyroiditis, second echography (4 days later): abscess on the left of thyroid gland. Treatment: antibiotics pIV and propranolol. Result: patient gets better, pulse and temperature turn back to normal; the thyroid gland returns normally in size and other laboratory tests are normal.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Có nhiều loại viêm tuyến giáp như:

- Viêm tuyến giáp tự miễn Hashimoto
- Viêm tuyến giáp bán cấp De Quervain (do virus), (còn gọi là viêm TG đau bán cấp)
- Viêm tuyến giáp không đau sau sinh
- Viêm tuyến giáp nhiễm khuẩn cấp còn gọi là viêm tuyến giáp nung mủ cấp
- Viêm xơ tuyến giáp Riedel
- Viêm tuyến giáp do thuốc

Và viêm tuyến giáp được phân loại như sau: Cấp, bán cấp và mạn

Viêm tuyến giáp nhiễm khuẩn cấp (Acute Bacterial Thyroiditis) còn gọi là viêm tuyến giáp nung mủ/Acute (suppurative) thyroiditis. Đường xâm nhập vi trùng có thể gặp: theo đường máu, bạch huyết, theo đường trực tiếp hầu họng (viêm họng), chấn thương xuyên thủng tuyến giáp hay ở người bị suy giảm miễn dịch. Vi trùng gây bệnh thường gặp là Streptococcus pneumonia, Staphylococcus aureus, S. pyogenes, kỵ khí, nấm. Viêm TG nhiễm khuẩn hiếm xảy ra do nhiều lý do: tuyến giáp được bao bọc bởi lớp vỏ, trong tuyến chứa đầy chất iode, giàu hệ thống mạch máu, và được trải rộng xung quanh nhiều hệ bạch huyết nên rất khó xảy ra nhiễm trùng. Lâm sàng đặc hiệu là đau cổ rất nhiều, sốt, run lạnh, nuốt đau, nói cũng đau, tuyến giáp lớn lan tỏa, nóng đau. Diễn tiến tổn thương tại giáp là dễ áp xe hóa; nhưng bệnh lý này ít gặp so với viêm tuyến giáp cấp De Quervain. Chức năng giáp thường là bình thường, tuy nhiên theo Elizabeth N. Pearce và cs thì có một số nhiễm độc giáp hay suy giáp được ghi nhận.

Sau đây chúng tôi xin trình bày một trường hợp viêm tuyến giáp nhiễm khuẩn cấp khá điển hình:

Bệnh nhân G. Thị T. N. 21 tuổi, tiền sử không có bướu giáp, nhập viện ngày 29 tháng 11 năm 2008, số nhập viện 8757, khởi phát ở nhà gần 10 ngày trước khi nhập viện với sốt lúc đầu nhẹ, mỗi một, nuốt đau rất cổ trong 5 ngày đầu, chưa dùng thuốc gì, sau đó, đau gia tăng khi nuốt, khi nói, đồng thời cũng thấy cổ to ra, bệnh nhân đi khám tại phòng khám nội ngày 23/11/08 với sốt 38°C, mạch nhanh 150 lần/phút, run tay, tuyến giáp lớn cả hai thùy, sưng, nóng đau rất nhiều, nuốt đau được chẩn đoán với viêm tuyến giáp cấp nhiễm khuẩn, giám biệt với viêm tuyến giáp cấp De Quervain, và được điều trị bằng hai loại kháng sinh uống, trong khi cho XN thêm TSH, FT4 vào ngày 25/11/08, kết quả TSH = 0.3µIU/ml (0.4 – 6); FT4 = 2.1 ng/dl (0.8 - 2), với kết quả siêu âm TG ngày 23/11/08 là tuyến giáp lớn cả hai thùy theo dõi viêm tuyến giáp; ECG ngày 25/11/08 nhịp nhanh xoang, tần số 140-150 lần/phút, ngày 29/11 bệnh nhân còn sốt cao, nên nhập viện với sốt 40°C, mạch 150 lần/phút, HA 110/70mmHg. Diễn tiến cận lâm sàng theo dõi:

CTM: BC:	16.600/mm ³ ; N: 74%, L 26%	(24/11/08)
	18.800/mm ³ ; N: 78%, L 22%, E; 0.3%	(29/11/08)
	8.300/mm ³ ; N: 64%, L 36%	(6/12/08)
	7.400/mm ³ ; N: 58%, L 42%	(16/12/08)

CRP: 96.8mg/l (0.1 – 5) (ngày 1/12/08); 0.9 mg/l (12/12/08), VS: 1h: 37mm; 2h: 83mm

ECG: nhịp xoang 140 lần/phút (ngày 25/11/08) → 100 lần/phút (ngày 29/11/08) → 80 lần/phút (ngày 12/12/08)

SA tim: bình thường

TSH: 0.3 μ IU/ml (0.4 – 6) FT4: 2.1 ng/dl (0.8 - 2) (ngày 25/11/08)

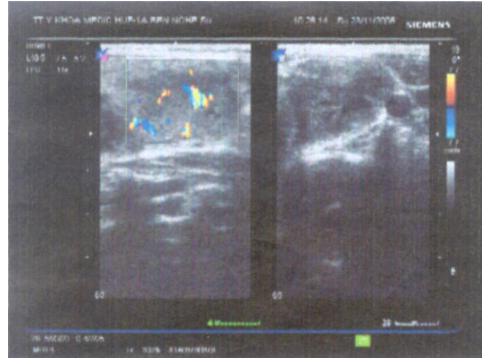
0.1 μ IU/ml FT4 2.5 ng/dl (ngày 1/12/08)

0.4 μ IU/ml FT4 2.0 ng/dl (ngày 16/12/08)

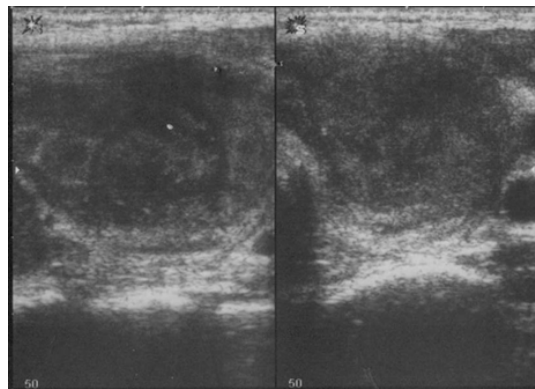
Scintigraphy TG (23/11/08): trắng không ghi hình được.

Độ tập trung iode phóng xạ tại tuyến giáp: thấp; 2h 11%; 24h: 15%.

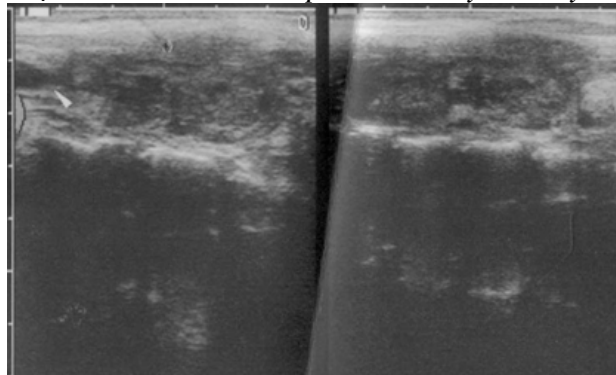
Siêu âm tuyến giáp:



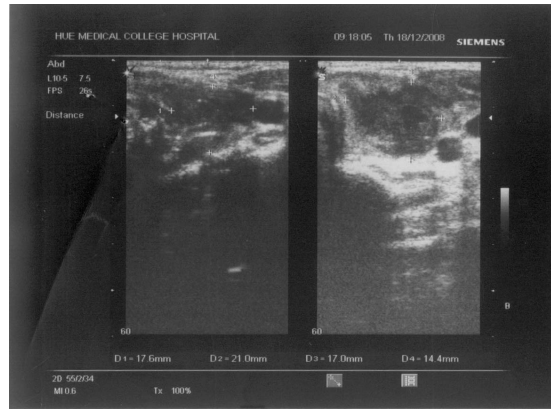
Siêu âm TG (23/11/08): Thùy phải kích thước bình thường. Thùy trái: 25 x 7 x 20mm. Viêm tuyến giáp



Siêu âm TG (5/12/08): Thùy trái cấu trúc giảm âm, không đồng nhất, nhiều hốc dính, hạch dọc ĐM cảnh. Viêm áp xe hóa thùy trái tuyến giáp



Siêu âm TG (10/12/08): Viêm áp xe hóa thùy trái tuyến giáp



Siêu âm TG (18/12/08): Viêm thùy trái tuyến giáp áp xe hóa

Điều trị bằng kháng sinh đường TM: Cephalosporine thế hệ 3, Likacine, propranolol, kháng viêm.

Diễn tiến: sau 1-2 tuần điều trị bệnh nhân hết sốt dần, hết đau cổ, tuyến giáp nhỏ lại dần, hết đỏ, ấn hết đau, nuốt bình thường, nhịp tim trở lại bình thường 80 lần/phút. Cận lâm sàng chức năng giáp trở lại bình thường, bạch cầu và CRP trở lại bình thường, tuy nhiên ổ áp xe vẫn còn khu trú, dịch mũ khô dần, cho chuyển điều trị ngoại dẫn lưu.

II. BÀN LUẬN:

Bệnh nhân nhập viện với bệnh lý tuyến giáp có hội chứng nhiễm độc giáp thường gặp nhất là Basedow, lâm sàng gợi ý khi có hội chứng nhiễm độc giáp rầm rộ rõ ràng, tuyến giáp lớn lan tỏa, rõ nhất là có tiếng thổi tâm thu tại bướu, mắt lồi hoặc sáng long lanh. Tuy nhiên cũng có một số bệnh khác có hội chứng nhiễm độc giáp như u tuyến giáp độc, hoặc đa u tuyến giáp độc, viêm tuyến giáp bán cấp De Quervain..., nhưng viêm tuyến giáp nhiễm khuẩn cấp thì hiếm gặp.

Trường hợp bệnh nhân này khi mới đến khám, lâm sàng giống như viêm tuyến giáp cấp De Quervain, mà theo nhiều tác giả còn gọi là viêm tuyến giáp đau: như sốt, mỏi mệt, ho, nuốt đau cổ; tuyến giáp sau 5 ngày lớn nhanh, lan tỏa, nóng và đau tăng, siêu âm có hình ảnh viêm tuyến giáp, scintigraphy tuyến giáp không ghi hình được vì độ tập trung iode phóng xạ quá thấp; lâm sàng có hội chứng nhiễm độc giáp là bệnh nhân hồi hộp, nóng nảy khó chịu, da rịn mồ hôi, run tay, nhịp tim 140-150 lần/phút, TSH giảm ($0.1\mu\text{IU/ml}$); FT4 tăng (2.5 ng/dl), VS tăng cao (1h: 37mm; 2h: 83mm); nhưng có điểm không phù hợp là công thức máu có bạch cầu tăng cao dần, chủ yếu là neutrophile (BC: 18.800c/mm^3 ; N: 78%), CRP tăng cao (CRP = 96.8mg/l); và diễn tiến siêu âm là mũ ở thùy trái tuyến giáp, điều này khẳng định xác định chẩn đoán là viêm tuyến giáp nhiễm khuẩn cấp áp xe hóa hoặc viêm tuyến giáp cấp nung mũ.

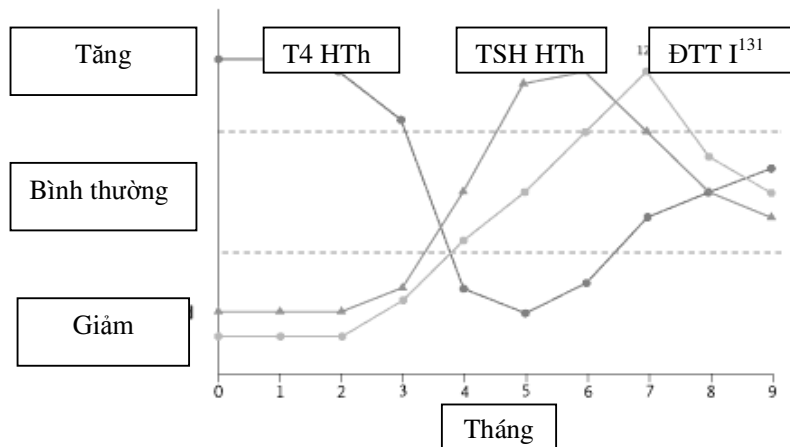
Về chỉ định điều trị: có 3 chỉ định chính :

- Kháng sinh
- Kháng viêm
- Giảm ngưỡng nhiễm độc giáp (nếu có) bằng chẹn beta:
 - + Propranolol 40mg/viên hoặc Propranolol (Inderal ®) LA: 60-320 mg/ngày
 - + Atenolol (Tenormin ®): 50-100 mg/ngày
 - + Metoprolol (Lopressor ®): 50-100 mg ngày 2 lần
 - + Nếu chống chỉ định chẹn beta thì sử dụng Verapamil (Calan ®) 40-80 mg

* Chống chỉ định dùng thuốc kháng giáp, vì nhiễm độc giáp trong trường hợp này không do tăng hoạt tuyến giáp.

- Dẫn lưu ổ mủ.

Về tiêu điểm nhiễm trùng: trường hợp này rất gợi ý từ họng, vì trước khi tuyến giáp lớn bệnh nhân có đau họng nhiều ngày. Về chọn kháng sinh: tốt nhất dựa vào kháng sinh đồ từ dịch mủ, nhưng do chưa thực hiện được (phải được tiến hành ở Khoa Ngoại); do vậy chúng tôi đã sử dụng kháng sinh phổ rộng; và bệnh đã cải thiện tốt về về phương diện lâm sàng và cận lâm sàng: như tuyến giáp nhỏ lại rõ, hết nóng, đỏ, đau; bệnh nhân khỏe, nhịp tim trở lại bình thường; chức năng tuyến giáp bình thường; BC, VS, CRP cũng hoàn toàn bình thường. Riêng kết quả siêu âm vẫn còn ít dịch ở thùy trái TG, Sau đó chúng tôi cho chuyển điều trị ngoại trú và theo dõi, và kết quả siêu âm cải thiện dần. Sau đây chúng tôi trình bày một biểu đồ cho thấy sự thay đổi TSH, T4 huyết tương và I^{131} ở bệnh nhân viêm tuyến giáp bán cấp De Quervain



Hình 1: Sơ đồ về sự thay đổi TSH, T4, và I^{123} ở bệnh nhân viêm tuyến giáp bán cấp De Quervain (theo Jeffrey Medland, Andrews AFB, 6/2007)

Như vậy diễn tiến của VTG bán cấp De Quervain không bao giờ có áp xe hóa, pha đầu có nhiễm độc giáp kéo dài trong 3 tháng đầu với TSH giảm, T4 tăng, độ tập trung iode phóng xạ giảm; theo sau là suy giáp khoảng chừng 3 tháng, và rồi thường trở về bình giáp. Như vậy trường hợp bệnh nhân chúng tôi trình bày ngoài những điểm khác biệt về cận lâm sàng đã nêu, còn có sự khác biệt về diễn tiến: trở về bình giáp rất nhanh sau chữa đầy 2 tuần điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Alan Cowan, MD, Shawn Newlands, MD, PhD, May 2006, Morning Report 08/06/07, University of Texas Medical Branch, Dept of Otolaryngology,
2. Dipak Shah, Department of Pathology, UWI, Mona
3. Elizabeth N. Pearce, M.D., Alan P. Farwell, M.D., and Lewis E. Braverman, M.D, N Engl J Med 2003;348:2646-55
4. Kamal Al-Shoumer, DIC (UK), PhD (UK), MRCP (UK), FRCP (UK), Vice-Dean-Associate Professor, Faculty of Medicine - Kuwait University, Consultant & Head of Division of Endocrinology & Metabolic Medicine

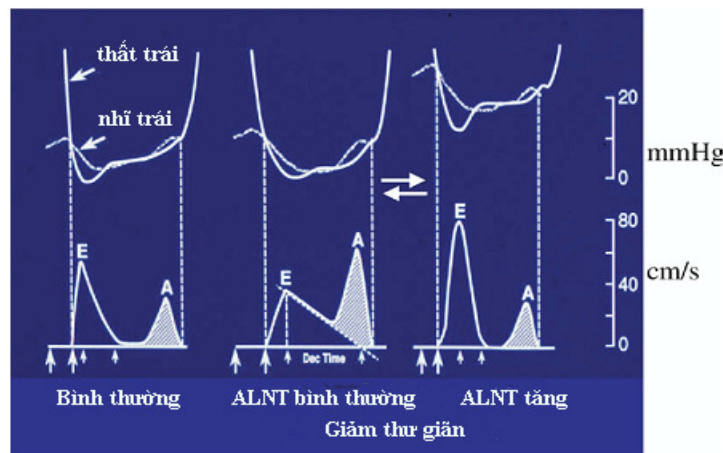
KHUYẾN CÁO MỚI 2009 CỦA HỘI SIÊU ÂM TIM HOA KỲ (A.S.E) VỀ RỐI LOẠN CHỨC NĂNG TÂM TRƯƠNG THẤT TRÁI VÀ ƯỚC LƯỢNG ÁP LỰC LÀM ĐẦY THẤT TRÁI

Nguyễn Anh Vũ
Trường Đại học Y Dược Huế

I. Chức năng tâm trương thất trái

Rối loạn chức năng tâm trương được chia làm 3 độ: nhẹ (giảm thư giãn), vừa (giả bình thường) và nặng (hạn chế). Lưu ý khi lượng giá phải chú ý tới tuổi và tần số tim (vận tốc sóng E, tỉ E/A, vận tốc e' (mô vòng van hai lá) sẽ giảm khi tần số tim tăng lên. Đặc biệt ở người già không có bệnh tim phải cân nhắc khi kết luận giảm chức năng tâm trương độ I bởi vì thường khi >60 tuổi hay có tỉ E/A<1 và Dt >200ms. Trong những trường hợp này nếu như không có chỉ điểm bệnh tim mạch (tức dày thất trái) chỉ nên coi đó là bình thường theo tuổi.

Trong thể giảm nhẹ chức năng tâm trương có tỉ lệ E/A<0,8, DT>200ms và IVRT \geq 100ms. Doppler dòng chảy tĩnh mạch phổi có trội sóng S (tức S>D), e' vòng van hai lá <8 và E/e'<8 (vách và bên). Tuy nhiên giảm tỉ lệ E/A nhưng có Doppler mô bình thường có thể gặp ở người bình thường có giảm thể tích máu vì vậy tỉ lệ E/A<0,8 cũng không nên sử dụng đại trà để kết luận giảm chức năng tâm trương. Nói chung khi tỉ lệ E/A<0,8 thì áp lực trung bình nhĩ không tăng ngoại trừ khi giảm nặng khả năng thư giãn thất như trong bệnh cơ tim phì đại hoặc tăng huyết áp quá lâu.

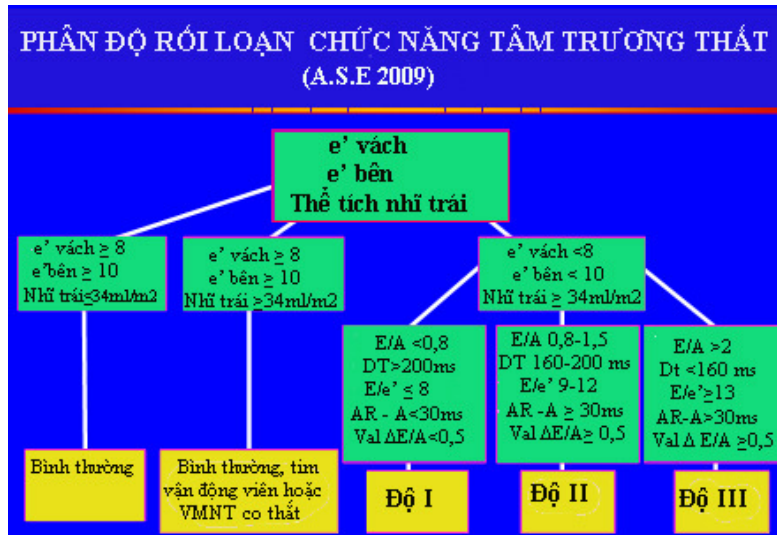


Hình 1: Mối liên hệ giữa tỉ lệ E/A, thời gian giãn đồng thể tích (IVRT), thời gian giảm tốc Dt và áp lực nhĩ trái.

Đối với bệnh nhân có giảm chức năng tâm trương mức độ vừa (giả bình thường) có tỉ lệ E/A 0,8-1,5, thao tác Valsalva giảm vận tốc >50%, tỉ lệ E/e' (trung bình) 9-12 và e'<8 cm/s. một số thông số khác phụ thêm như vận tốc sóng Ar >30cm/s (tĩnh mạch phổi), tỉ lệ S/D<1. Ở một số bệnh nhân rối loạn vừa chức năng tâm trương chỉ có áp lực cuối tâm trương thất trái tăng lên (có nghĩa là áp lực trung bình nhĩ trái bình thường) và có Ar-A 30ms. Rối loạn chức năng tâm trương độ II có suy giảm khả năng thư giãn thất và tăng nhẹ-vừa áp lực làm đầy thất trái.

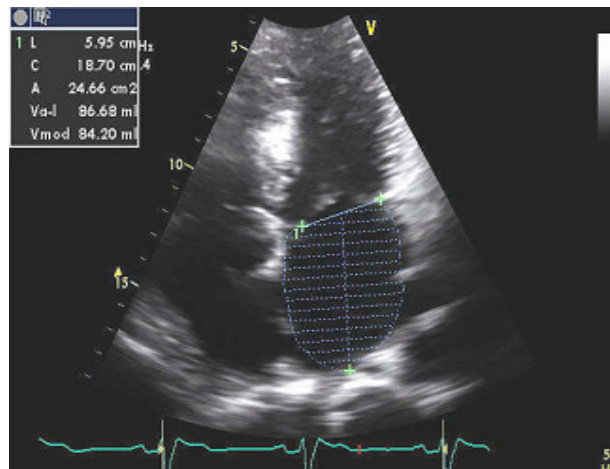
Trong loại giảm chức năng tâm trương độ III có hiện tượng hạn chế làm đầy thất với tỉ lệ E/A \geq 2, Dt<160ms, IVRT<60ms, phân suất làm đầy tâm thu <40% (tính dựa trên sóng S và D dòng chảy tĩnh mạch phổi: $VTI_S / (VTI_S + VTI_D)$), thời gian sóng A

ngắn hơn Ar, tỉ lệ E/e' trung bình >13 (hoặc E/e' vách ≥ 15 và E/e' bên >12). Có thể chia làm hai phân nhóm : hồi phục làm đầy thất trái sang thể giảm thư giãn sau khi điều trị (IIIa) và hạn chế không hồi phục IIIb. Loại IIIb nói lên nguy cơ cao mắc bệnh và tử vong do tim. Tuy nhiên không nên nói độ IIIb chỉ dựa trên một thăm khám mà phải dựa vào nhiều thăm khám sau khi đã sử dụng các biện pháp điều trị thích hợp. Thể tích nhĩ trái tăng lên với độ II và III nhưng bình thường trong độ I.



Hình 2: Phân độ rối loạn chức năng tâm trương theo khuyến cáo mới của A.S.E 2009
Ghi chú: tỉ lệ E/e' là tỉ lệ trung bình của e' vách và e' bên.

Thể tích nhĩ trái: đo ở mặt cắt 4 buồng hoặc 2 buồng mỏm cuối tâm thu. Các nghiên cứu cho thấy nhĩ trái $\geq 34\text{ml/m}^2$ là yếu tố nguy cơ độc lập nói lên tỉ lệ tử vong, suy tim, rung nhĩ và đột quy do thiếu máu cục bộ. Tuy nhiên nhĩ trái có thể lớn ở người bệnh có nhịp chậm xoang, lớn 4 buồng tim, thiếu máu, suy tim cung lượng cao, bệnh van hai lá, rung nhĩ, cuồng động nhĩ mà chức năng tâm trương bình thường. mặt khác nhĩ có thể lớn ở tim vận động viên không có bệnh tim mạch. Chính vì vậy phải kết hợp với tình trạng lâm sàng, thể tích các buồng tim khác cũng như các thông số Doppler để nhận định.



Đo thể tích nhĩ trái cuối tâm thu (lớn nhất) trên mặt cắt 4 buồng mồm (hoặc 2 buồng)

II. ÁP LỰC LÀM ĐẦY THẤT TRÁI:

Một số vấn đề về kỹ thuật và ý nghĩa của các kỹ thuật

Thao tác Valsalva:

- Thực hiện bằng cách bảo người bệnh thở ra gắng sức tối đa khi bịt miệng và mũi. Người làm siêu âm phải cố giữ công lấy mẫu Doppler nằm giữa đỉnh lá van hai lá.
- Bệnh nhân bệnh tim có giảm $\geq 50\%$ tỉ lệ E/A là chỉ dẫn rất đặc hiệu nói lên tăng áp lực làm đầy thất trái. Tuy nhiên với biên độ thấp hơn không phải luôn chỉ dẫn chức năng tâm trương bình thường.

Dòng chảy tĩnh mạch phổi:

- Cổng lấy mẫu 2-3mm đặt >0,5cm trong tĩnh mạch phổi tại mặt cắt 4 buồng để thu được phổ Doppler tốt.
- Lấy các thông số vận tốc sóng S và D, tỉ lệ S/D, phân suất làm đầy tâm thu, vận tốc và thời gian sóng Ar, hiệu Ar-A.
- Khi tăng áp lực cuối tâm trương thất trái có tăng biên độ và thời gian sóng Ar cũng như hiệu thời gian các sóng Ar và A hai lá (Ar-A).
- Bệnh nhân giảm EF và phân suất làm đầy tâm thu giảm <40% có giảm sức chứa (compliance) nhĩ trái và tăng áp lực trung bình nhĩ trái. Khi có rung nhĩ, bệnh van hai lá, bệnh cơ tim phì đại, EF>50% thì mối liên hệ trên giảm độ chính xác.

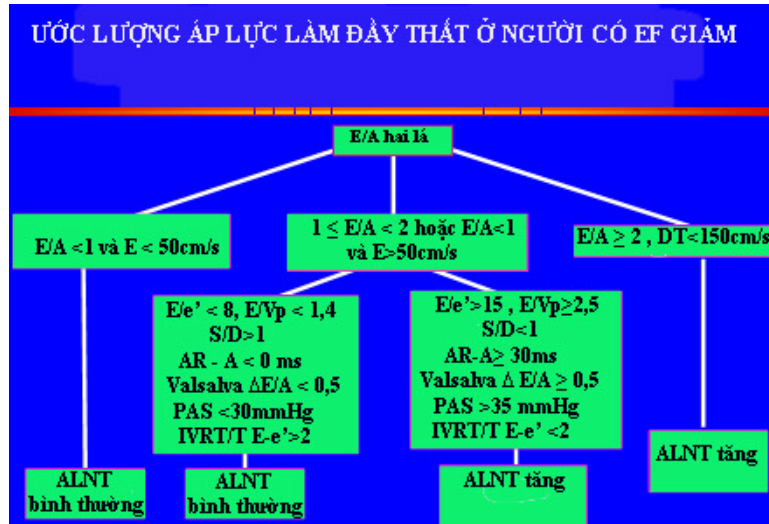
Vận tốc lan truyền dòng chảy M-mode màu:

- Dùng mặt cắt 4 buồng dòng chảy màu.
- Thanh cắt M-mode đặt ở trung tâm dòng chảy xuôi dòng từ van hai lá tới mồm. gạt thanh quét màu (baseline) sao cho giảm ngưỡng Nyquist để vận tốc cao nhất ở trung tâm có màu xanh.
- Vp là dốc đo từ van hai lá tới 4cm trong thất trái hoặc là dốc dịch chuyển từ không màu sang có màu.
- Vp > 50cm/s coi như là bình thường.
- ở người có EF giảm, giảm Vp với E/Vp $\geq 2,5$ nói lên áp lực mao mạch phổi (áp lực hít) > 15mmHg với độ chính xác chấp nhận được.
- ở người có EF và thể tích thất trái bình thường nhưng có áp lực làm đầy thất tăng có thể có thông số Vp bình thường làm nhầm lẫn.

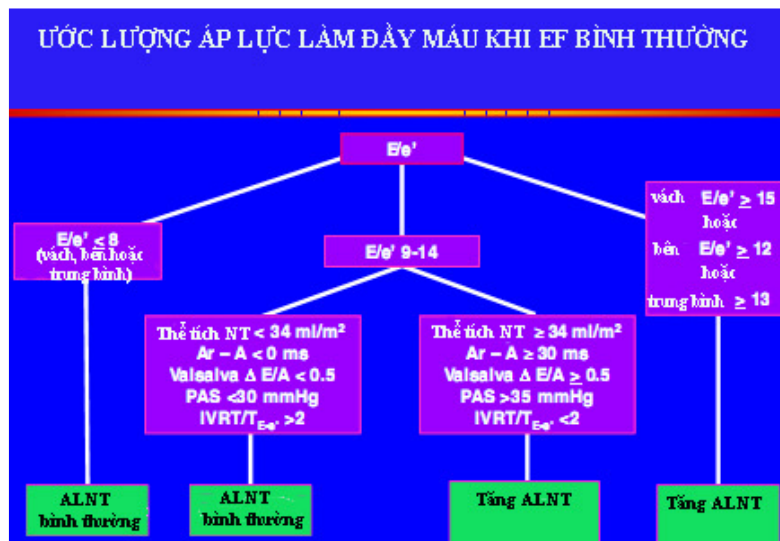
Doppler mô:

- Doppler mô xung lấy ở mồm mặt cắt 4 buồng đo vận tốc vòng van hai lá.
- Lấy vận tốc cả vòng van vách và bên cũng như trung bình của hai thông số này.
- Đo ở cuối kỳ thở ra và trung bình của 3 chu chuyển tim kế tiếp. vận tốc quét 50-100cm/s.
- Người có bệnh tim thì e' dùng để chỉnh lại kết quả đo E dòng chảy qua van hai lá và E/e' dùng để đánh giá áp lực làm đầy thất trái.

- Tỷ lệ E/e' không chính xác để dự báo áp lực làm đầy máu ở người bình thường hoặc bệnh nhân có vôi hóa nặng vòng van hai lá, bệnh van hai lá, viêm màng ngoài tim co thắt.



Ở người bệnh có giảm thu giãn thất với $V_e < 50\text{cm/s}$ có áp lực làm đầy thất bình thường. Nếu như tỉ E/A nằm trong khoảng 1-2 thì cần có các dữ kiện sau để nói có tăng áp lực làm đầy thất trái: thao tác Valsalva thay đổi $\geq 0,5$, S/D dòng chảy tĩnh mạch phổi < 1 , Ar-A $\geq 30\text{ms}$, $E/V_p \geq 2,5$, E/e' (sử dụng trung bình e') ≥ 15 , $IVRT/T_{E-e'} < 2$, áp lực tâm thu động mạch phổi $\geq 35\text{mmHg}$ (nếu không có bệnh phổi). Ngược lại nếu như thao tác Valsalva thay đổi $< 0,5$, S/D dòng chảy tĩnh mạch phổi > 1 , Ar-A $< 0\text{ms}$, $E/V_p < 1,4$, E/e' (sử dụng trung bình e') < 8 , $IVRT/T_{E-e'} > 2$, áp lực tâm thu động mạch phổi $< 30\text{mmHg}$ thì có áp lực làm đầy bình thường.



Ở người bệnh có EF bình thường đánh giá áp lực làm đầy khó hơn. Nên sử dụng tỉ lệ E/e'. Tỉ lệ trung bình ≤ 8 nói lên áp lực làm đầy thất trái bình thường trong khi nếu tỉ lệ này ≥ 13 nói lên tăng áp lực làm đầy thất trái. Nếu tỉ lệ này nằm giữa 9-13 thì cần thêm những thông số khác để đánh giá. Tăng áp lực làm đầy khi: Ar-A $\geq 30\text{ms}$, thay đổi

ti lệ E/A với Valsalva $\geq 0,5$, IVRT/ T_{E-c} < 2, áp lực tâm thu động mạch phổi ≥ 35 mmHg (nếu không có bệnh phổi), thể tích nhĩ trái cực đại ≥ 34 ml/m². Độ chính xác tăng khi có ≥ 2 trị số đo bất thường.

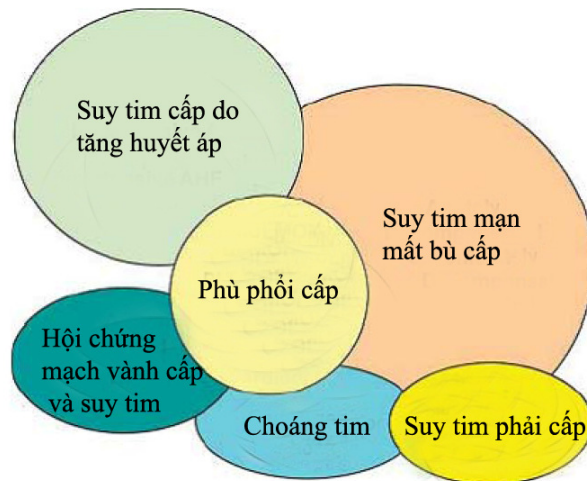
KHUYẾN CÁO 2008 SUY TIM CẤP HỘI TIM MẠCH CHÂU ÂU

Nguyễn Anh Vũ
Trường Đại học Y Dược Huế

I. ĐỊNH NGHĨA

Là bệnh cảnh khởi phát hoặc biến đổi nhanh chóng các triệu chứng và dấu chứng gây ra do suy chức năng tim cần thiết phải điều trị cấp cứu kịp thời.

Đây là tình huống nặng nề có thể gây tử vong vì thế cần cấp cứu. Người bệnh có thể có hoặc không có bệnh tim trước đó. Rối loạn chức năng tim có thể do rối loạn chức năng tâm thu hoặc tâm trương, bất thường nhịp tim hoặc tăng tiền gánh hoặc hậu gánh.



Phân loại lâm sàng của suy tim cấp

II. LÂM SÀNG

- BN lú lẫn, chi lạnh, tiểu ít có cung lượng tim thấp, áp lực làm đầy máu cao, tăng sức cản mạch hệ thống. Hay kèm choáng tim.
- Nghe phổi + xem tình trạng phòng tĩnh mạch cổ đánh giá nhanh thể tích máu và áp lực làm đầy máu, phân biệt suy thất trái và phải. Quan trọng vì điều trị khác nhau (truyền dịch hoặc lợi tiểu)
- Khám mòm tim, nghe tiếng tim bệnh lý (ngựa phi, hờ van, T2)

III. CẬN LÂM SÀNG

3.1. ECG

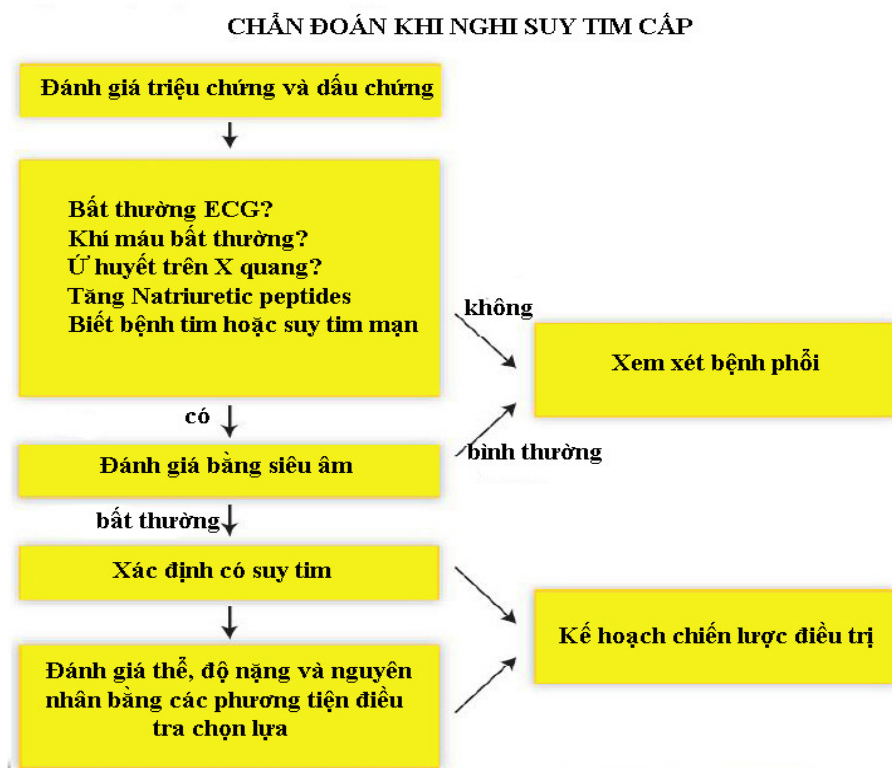
- Chẩn đoán rối loạn nhịp tim
- Hội chứng mạch vành cấp
- Trạng thái tải của tim

3.2. X quang và KT hình ảnh khác

- Chụp phim x quang: đánh giá kích thước tim, tình trạng ứ máu phổi. Theo dõi kết quả điều trị.
- Phân biệt suy tim và viêm phổi
- CT và xạ hình phổi: tắc ĐMP
- CT, TEE và MRI : phình tách động mạch chủ.
- Siêu âm tim: là thăm dò nhất thiết phải có để đánh giá cấu trúc chức năng thất cũng như h/c mạch vành cấp. Thông số: hình thái tim, chức năng thất và van tim, dịch màng ngoài tim, áp lực động mạch phổi, biến chứng cơ học NMCT, cung lượng tim.

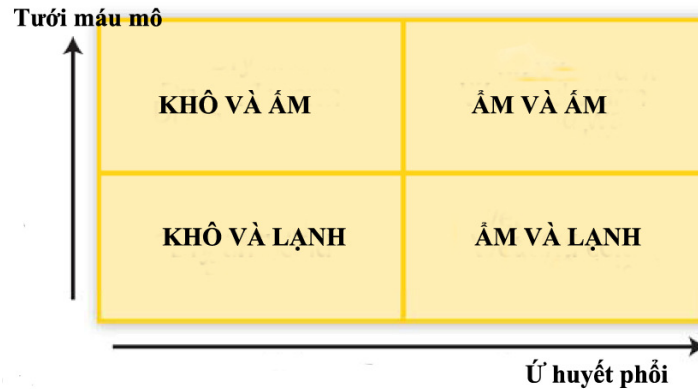
IV. CHẨN ĐOÁN

4.1. Các bước chẩn đoán



4.2. Phân loại lâm sàng

(Dựa vào tuần hoàn ngoại vi tức sự tưới máu và nghe phổi)



- Loại I: khô và ấm
- Loại II : ẩm và ấm
- Loại III: khô và lạnh
- Loại IV: ẩm và lạnh

V. ĐIỀU TRỊ

1. Mục tiêu điều trị:

1. Túc thì:

- Cải thiện triệu chứng
- Phục hồi oxy
- Cải thiện huyết động và tưới máu các cơ quan
- Hạn chế các tổn thương của thận và tim
- Giảm thời gian điều trị tại đơn vị điều trị tăng cường.

2. Trung hạn (tại bệnh viện):

- Ổn định bệnh nhân và hợp lý hóa chiến lược điều trị
- Khởi động điều trị thuốc thích hợp
- Cân nhắc sử dụng các thiết bị điều trị ở những bệnh nhân có chỉ định thích hợp
- Giảm thời gian nằm viện

3. Điều trị trước khi xuất viện và dài hạn

- Định kế hoạch chiến lược theo dõi
- Giáo dục và khởi động điều chỉnh lối sống
- Phòng tái nhập viện sớm
- Đặt tốt chế độ phòng bệnh thứ phát
- Cải thiện chất lượng cuộc sống và sống còn.

2. Điều trị cụ thể:

2.1. Oxy và thông khí hỗ trợ: yêu cầu để độ bão hòa oxy trong khoảng 95-98% để có thể chu cấp oxy đầy đủ cho tổ chức.

- Thông khí hỗ trợ không đặt ống nội khí quản: có 2 phương cách đó là áp lực dương liên tục đường thở (CPAP-continuous positive airway pressure) và thông khí áp lực dương không xâm nhập (NIPPV-noninvasive positive pressure ventilation) góp phần làm giảm nhu cầu đặt ống nội khí quản.

- Đặt ống nội khí quản: chỉ nên thực hiện nếu như suy hô hấp cấp không đáp ứng với thuốc giãn mạch, liệu pháp oxy và/hoặc CPAP hoặc NIPPV.

2.2. Lợi tiểu quai: tăng thải muối natri, nước và các ion khác làm giảm thể tích huyết tương và dịch ngoại bào, giảm áp lực làm đầy máu thất trái và thất phải vì vậy bớt xung

huyết ngoại vi cũng như bít phù phổi. Tiêm tĩnh mạch lợi tiểu cũng gây giãn mạch nhưng với liều cao ($>1\text{mg/kg}$) lại gây co mạch phản xạ. Furosemide 20-40mg tới 40-100mg tiêm bolus và truyền 5-40mg/h. Thuốc được ưa chuộng tiêm tĩnh mạch. Có thể phối hợp Dobutamine, Dopamine và/hoặc Nitrates.

2.3. Ức chế beta: suy tim cấp xem như chống chỉ định. Chẳng có nghiên cứu nào cho thấy cải thiện suy tim cấp với ức chế beta.

Trong nhồi máu cơ tim cấp, ức chế beta tác dụng làm giảm kích thước nhồi máu, loạn nhịp tim và đau ngực. Giảm tỉ lệ mắc bệnh và tử vong ở bệnh nhân có xung huyết phổi.

Cách sử dụng: nếu có suy tim mạn cho sau khi ổn định suy tim cấp (>4 ngày). Thận trọng trên bệnh nhân suy tim cấp rõ và nhiều ran đáy phổi. Cân nhắc Metoprolol nếu thiếu máu cục bộ tiến triển, nhịp tim nhanh. Bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp suy tim cấp ổn định có thể khởi động ức chế beta sớm.

2.4. Các thuốc tăng co bóp cơ tim: được chỉ định trong trường hợp giảm tưới máu ngoại vi (hạ huyết áp, chức năng thận giảm). Tuy các thuốc này có thể rất ích lợi cải thiện huyết động nhưng lại dễ sinh loạn nhịp, có thể gây thiếu máu cục bộ cơ tim, mặt khác khi sử dụng lâu dài có thể có rối loạn chức năng cơ tim do tăng quá mức tiêu tổn năng lượng. Tỉ lệ nguy cơ-có lợi khác nhau tùy theo thuốc, những thuốc tác dụng qua cơ chế kích thích β_1 giao cảm làm tăng nồng độ canxi trong tương bào có nguy cơ cao nhất.

- Dopamine: là một catecholamin nội sinh, tiền chất của Norepinephrine. Nó tác động lên cảm thụ quan các hệ dopaminergic, β adrenergic, α adrenergic. Với liều thấp $< 2 \mu\text{g /kg/phút}$ tác dụng trên cảm thụ quan dopaminergic gây giãn mạch trội ở mạch thận, mạch vành, mạch não, mạch lách. Ở liều này thuốc làm tăng dòng máu thận, tăng lọc cầu thận, lợi tiểu thải muối natri, tăng đáp ứng với thuốc lợi tiểu ở bệnh nhân có giảm tưới máu thận, suy thận. Liều $>2 \mu\text{g /kg/phút}$ gây tăng co bóp cơ thất và cung lượng tim do kích thích hệ β giao cảm trực tiếp và gián tiếp. Liều $>5 \mu\text{g /kg/phút}$ tác động lên cả hệ α gây co mạch làm tăng sức cản ngoại vi và vì thế có ích nếu huyết áp tụt. Ứng dụng thực tiễn: Dopamine dùng liều $>2 \mu\text{g /kg/phút}$ nếu suy tim cấp có hạ huyết áp, liều $< 2-3 \mu\text{g /kg/phút}$ nếu suy tim mất bù có huyết áp thấp và thiếu niệu.

- Dobutamine: là thuốc cơ cơ kích thích cảm thụ quan β_1 và β_2 với tỉ lệ 3:1. Hay được dùng để tăng cung lượng tim. Khởi đầu 2-3 $\mu\text{g /kg/phút}$ không có liều nạp. Tăng tới 20 $\mu\text{g/kg/phút}$. Ở người bệnh đang dùng ức chế β có thể cần liều cao hơn (15-20 $\mu\text{g/kg/phút}$). Có thể dùng phối hợp với PDEi. Thuốc thải nhanh chóng sau khi ngưng truyền. Lưu ý là truyền kéo dài ($>24-48\text{h}$) sẽ dẫn tới dung nạp thuốc và mất một phần hiệu quả lên huyết động.

- PDEi (ức chế phosphodiesterase): thuốc này có cơ chế tác dụng thông qua ức chế chuyển AMP vòng thành AMP. Khi sử dụng thuốc làm tăng co cơ, giãn mạch ngoại vi, tăng cung lượng tim, thể tích tổng máu, giảm đồng thời áp lực động mạch phổi, mao mạch phổi, sức cản mạch phổi và hệ thống. Phổ tác dụng của nó trung gian giữa thuốc giãn mạch như Nitroprusside và thuốc cơ cơ như Dobutamine. Chỉ định: khi giảm tưới máu ngoại vi với có hoặc không có ứ trệ trơ với điều trị lợi tiểu, giãn mạch ở liều thích hợp và huyết áp bảo tồn. Thuốc này ưa sử dụng hơn Dobutamine trong trường hợp điều trị ức chế β đồng thời và/hoặc đáp ứng không đầy đủ với Dobutamine. Tiêm liều nạp 25-75 $\mu\text{g/kg}$ trong 10-20 phút, Enoximone 0,25-0,75 mg/kg sau đó truyền (Milrinone 0,375-0,75 $\mu\text{g/kg/phút}$, Enoximone 1,25-7,5 $\mu\text{g/kg/phút}$).

- Levosimendan: tác dụng tăng co cơ (làm protein co bóp tăng nhạy cảm với canxi) và giãn mạch ngoại vi (mở kênh Kali). Thuốc chỉ định trong suy tim cung lượng thấp có triệu chứng thứ phát sau giảm chức năng tâm thu nhưng không có tụt áp huyết nặng (không cho khi huyết áp tâm thu <85mmHg). Liều truyền liên tục 0,05-0,1µg/kg/phút, trước đó có liều nạp 12-24µg/kg trong 10 phút.

2.5. Chống đông: chỉ định trong hội chứng mạch vành cấp hoặc rung nhĩ với có hoặc không có suy tim cấp. Nói chung ít có bằng chứng biện minh cho sử dụng thuốc này trong suy tim cấp với bệnh cảnh khác.

2.6. Thuốc giãn mạch:

- Nitrate có tác dụng làm nhẹ bớt xung huyết phổi nhưng không làm giảm thể tích tổng máu và cũng không làm tăng nhu cầu oxy cơ tim trong suy tim trái cấp, đặc biệt là ở người bệnh có hội chứng vành cấp. Ở liều thấp nó chỉ gây giãn tĩnh mạch. Tuy nhiên với liều tăng lên thì nó giãn cả động mạch bao gồm mạch vành. Với liều thích hợp thuốc tác động cân bằng giãn cả động mạch tĩnh mạch làm giảm tiền gánh lẫn hậu gánh của thất trái mà không làm giảm tưới máu mô. Nếu như huyết áp ổn định thì có thể cho Glyceril trinitrat (20-200µg/phút) hoặc IDN 1-10mg/h.

- Nitroprusside liều 0,3-5µg/kg/phút. Chỉ định: suy tim nặng có tăng hậu gánh (tăng huyết áp, hở van hai lá). Khi dùng phải điều chỉnh liều cẩn thận có theo dõi huyết áp liên tục cũng như giám sát chặt chẽ bệnh nhân. Tránh dùng ở bệnh nhân có suy gan thận nặng. Trong hội chứng mạch vành cấp, Nitrates tốt hơn do không gây hội chứng trộm máu mạch vành như Nitroprusside.

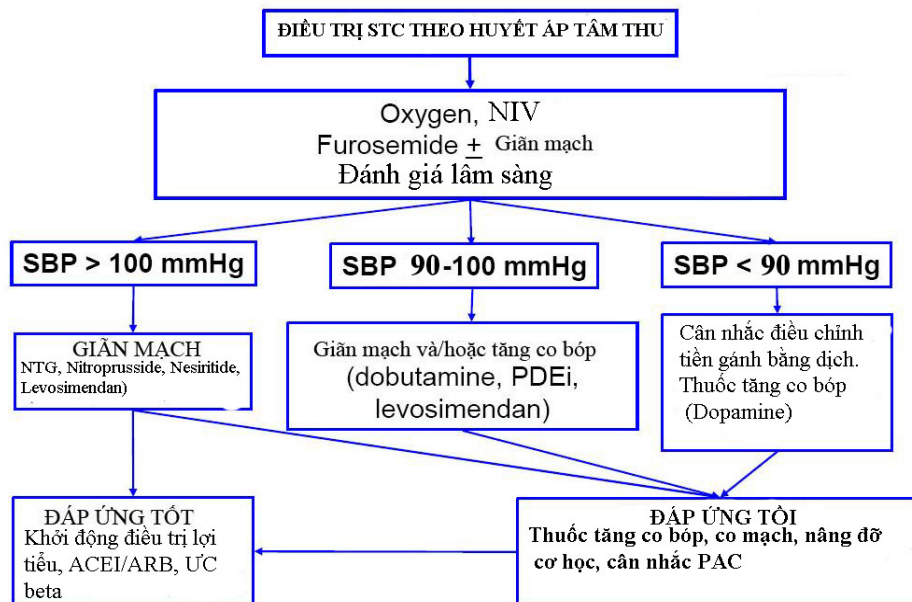
- Nesiritide: là thuốc giãn mạch mới, tổ hợp peptide não người (BNP) có tác dụng giãn tĩnh mạch, động mạch, mạch vành qua đó làm giảm tiền gánh và hậu gánh, tăng cung lượng tim. Chỉ định trong suy tim mất bù cấp (liều tiêm nạp 2µg/kg + truyền 0,015-0,03 µg/kg/phút. Đang còn ít kinh nghiệm sử dụng lâm sàng thuốc này.

- **Morphine:** chỉ định trong giai đoạn sớm của suy tim nặng nhất là nếu có kèm triệu chứng bất an và khó thở. Thuốc có tác dụng giãn tĩnh mạch cũng như giãn nhẹ động mạch, giảm tần số tim. Liều dùng 3 mg tiêm tĩnh mạch có thể nhắc lại nếu cần.

2.7. Thuốc vận mạch: khi phối hợp thuốc tăng co cơ tim và dịch truyền mà vẫn không cải thiện cung lượng tim, khuếch tán các cơ quan thì cần sử dụng thuốc vận mạch. Ngoài ra trong một số tình huống sống còn thì thuốc vận mạch duy trì tưới máu do chống lại hiện tượng hạ áp. Vì lẽ choáng tim thường phối hợp với tình trạng sức cản mạch máu cao cho nên thuốc vận mạch phải sử dụng thận trọng và chỉ nhất thời do nó làm tăng hậu gánh (làm nặng thêm tim đã suy) và làm giảm lượng máu tới các cơ quan.

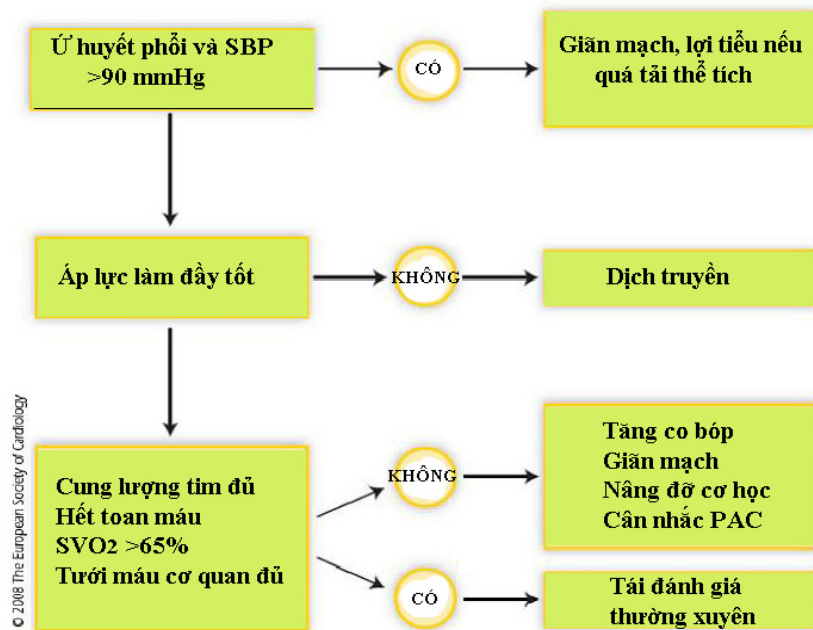
- Epinephrine: có ái lực cao với cảm thụ quan β_1 , β_2 và α . Liều dùng 0,05-0,5µg/kg/phút khi có hiện tượng trợ với Dobutamine huyết áp thấp.

- Norepinephrine: có áp lực cao với cảm thụ quan α và được dùng để tăng sức cản mạch máu hệ thống. Tần số tim ít tăng với Norepinephrine hơn là Epinephrine, liều sử dụng tương tự. Chọn lựa hai thuốc này tùy thuộc tình huống lâm sàng. Norepinephrine (0,2-1µg/kg/phút) ưa dùng trong trường hợp huyết áp thấp có sức cản mạch hệ thống giảm như choáng nhiễm trùng. Norepinephrine hay phối hợp với dobutamine để cải thiện huyết động.



Khuyến cáo 2008 của Hội tim châu Âu điều trị suy tim cấp dựa vào huyết áp tâm thu

2.8. Digitalis: có lẽ trong suy tim cấp chỉ định thuốc này khi nhịp nhanh gây suy tim (rung nhĩ kiểm soát tần số thất không đủ bằng thuốc khác chẳng hạn ức chế beta). Chống chỉ định: nhịp tim chậm, block nhĩ thất độ 2 và 3, hội chứng nút xoang bệnh lý, hội chứng WPW, hạ kali, tăng canxi máu, hội chứng xoang cảnh, bệnh cơ tim phì đại. Nói chung digitalis không khuyến trong suy tim cấp, nhất là trong nhồi máu cơ tim.



Khuyến cáo 2008 của Hội tim châu Âu điều trị suy tim cấp dựa vào áp lực làm đầy thất trái

2.9. Thuốc ức chế men chuyển: không có chỉ định nhằm ổn định sớm tình trạng bệnh trong suy tim cấp. Tuy vậy ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, thuốc có vai trò trong

điều trị sớm bệnh nhân suy tim cấp và nhồi máu cơ tim cấp. Hiện nay vẫn còn tranh luận về chọn lựa bệnh cũng như thời điểm bắt đầu cho thuốc. Thuốc cho đường uống (không cho tĩnh mạch) liều khởi đầu thấp tăng dần có theo dõi huyết áp và chức năng thận. Cần thận sử dụng thuốc ở bệnh nhân có cung lượng tim ở ngưỡng thấp vì có thể làm giảm lọc cầu thận.

2.10. Dụng cụ nâng đỡ cơ học và thay tim: sử dụng dụng cụ trợ giúp tuần hoàn cần thiết trong trường hợp suy tim cấp không đáp ứng với các phương tiện kinh điển nhưng cơ tim có khả năng phục hồi hoặc là biện pháp cầu nối với thay tim hoặc can thiệp có thể làm phục hồi chức năng tim.

- Bóng nội động mạch chủ: trở thành phương tiện chuẩn để điều trị bệnh nhân choáng tim hoặc suy tim trái cấp nặng không đáp ứng nhanh với truyền dịch, thuốc giãn mạch, thuốc tăng co bóp cơ tim. Chống chỉ định: phình tách động mạch chủ, hở van chủ quan trọng. Cũng không nên dùng ở bệnh nhân có bệnh mạch máu ngoại vi nặng, suy tim không điều chỉnh được nguyên nhân, suy đa phủ tạng.

- Dụng cụ hỗ trợ thất: là bơm cơ học thay thế hoạt động thất. Chỉ những bệnh nhân có cơ may cao phục hồi chức năng tim mới nên sử dụng phương tiện này: nhồi máu cơ tim, sốc sau phẫu thuật tim, viêm cơ tim cấp, loạn chức năng van tim, người chờ thay tim.

2.11. Suy tim cấp và các bệnh lý nền:

- Hội chứng mạch vành cấp: biến chứng suy tim có chỉ định chụp mạch vành ngay và nếu tái thông mạch vành sẽ làm cải thiện rõ hoặc phòng ngừa suy tim. Nếu như can thiệp mạch vành không thực hiện được hoặc làm được nhưng chậm trễ thì có chỉ định thuốc tiêu sợi huyết sớm.

- Bệnh van tim: hở cấp van hai lá và van chủ nặng nên phẫu thuật nhanh chóng. Tuy nhiên nếu đã có thời kỳ hở cấp kéo dài và chỉ số tim $<1,5\text{l/phút/m}^2$, phân suất tống máu $<35\%$ thì phẫu thuật cấp cứu chẳng cải thiện tiên lượng. Lúc này bóng nội mạch chủ có giá trị lớn để ổn định bệnh nhân. Bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm trùng biến chứng hở cấp nặng van chủ có chỉ định mổ cấp cứu.

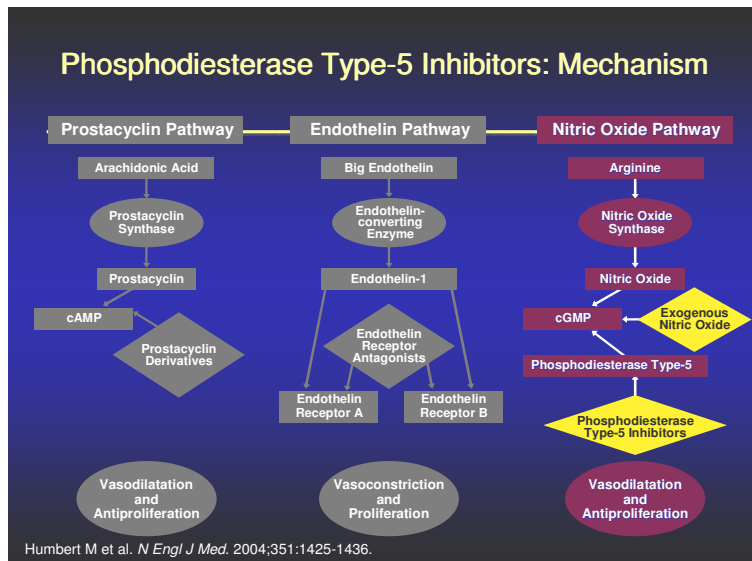
- Tắc van nhân tạo: điều trị còn chưa thống nhất. Thuốc tiêu sợi huyết với van tim bên phải và bệnh nhân nguy cơ cao, ưa chuộng phẫu thuật với tắc van tim bên trái. Liều thuốc: rTPA tiêm TM 10mg sau đó truyền 90 mg trong 10 phút. Streptokinase 250.000-500.000 UI trong 20 phút sau đó 1-1,5 triệu UI truyền 10 giờ. Sau liệu pháp tiêu sợi huyết sử dụng Heparine không phân đoạn cho mọi bệnh nhân (PTA 1,5-2 lần chứng). Có thể dùng Urokinase 4.400UI/kg/h trong 12h không có Heparine hoặc 2000UI/kg/h với Heparine trong 24h.

- Loạn nhịp tim: nhịp nhanh thất nếu không ổn định thì sốc điện còn nếu ổn định thì thử dùng Xylocaine, Amiodarone. Nhịp nhanh kịch phát trên thất gây suy tim và tụt huyết áp cũng cần sốc điện để cắt cơn nhanh. Bệnh nhân rung nhĩ có suy tim cấp cần cho thuốc chống đông. Nếu rung nhĩ kịch phát phải chuyển nhịp bằng thuốc hoặc sốc điện. Nếu rung nhĩ $>48\text{h}$ cần cho thuốc chống đông và kiểm soát tần số thất thích hợp trong 3 tuần trước khi chuyển nhịp. Nếu như huyết động không ổn định thì cần chuyển nhịp cấp cứu nhưng trước đó phải làm siêu âm tim qua thực quản để loại trừ có cục máu đông (gây tắc mạch sau khi đã chuyển về nhịp xoang). Thuốc Amiodarone và ức chế β có tác dụng kiểm soát tần số thất tốt trong rung nhĩ. Cần nhắc sử dụng digitalis đặc biệt nếu như rung nhĩ thứ phát sau suy tim.

- Biến chứng cơ học trong nhồi máu cơ tim cấp:
 - + Rách thành tự do thất: thường tử vong trước khi chẩn đoán. Có thể làm huyết động ổn định nhất thời bằng chọc hút máu màng tim, truyền dịch, thuốc tăng co cơ tim sau đó nên phẫu thuật ngay.
 - + Thông liên thất: đa số cần phẫu thuật vá thông do hiện tượng khuyết vách lan rộng gây choáng tim. Cũng có thể vá bằng dụng cụ qua thông tim.
 - + Hở van hai lá: do đứt một phần hay hoàn toàn cơ nhú, loạn chức năng cơ nhú. Bệnh nhân hở cấp nặng van hai lá có phù phổi choáng tim cần phẫu thuật cấp cứu.

SILDENAFIL TRONG ĐIỀU TRỊ SUY TIM**Huỳnh Văn Minh***Thành viên Hội Tim mạch Hoa kỳ (ACC)**Thành viên Hội Tim mạch Đông nam Á (ASCC)***Cơ chế tác dụng**

Sildenafil là chất ức chế chọn lọc của phosphodiesterase type 5 (PDE5), có tác dụng dẫn mạch qua việc tạo thành nitric oxide ở những bệnh nhân có hoặc không có suy tim bằng sự ức chế thoái giáng GMP vòng, là chìa khoá thông tin thứ hai nội bào.^[1] Việc ức chế cyclic AMP vòng –phosphodiesterase type 3 đặc hiệu (PDE3, bao gồm các thuốc tăng co bóp tim như milrinone, vesnarinone, và enoximone) sẽ tăng mức nội bào AMP vòng và gia tăng tử vong ở bệnh nhân suy tim,^[2] sildenafil có tác dụng chọn lọc cao (>4000-lần) đối với PDE5 người, không làm tăng AMP vòng, và không có tác dụng co bóp tim; do đó không được xem phân chia độc tính kết hợp với sự ức chế PDE3.^[3]

**Hình 1: Cơ chế tác dụng của thuốc ức chế PDE5**

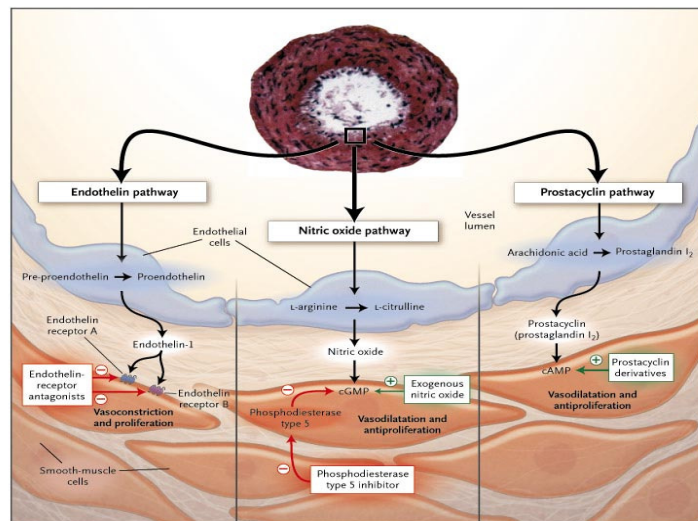
Tác dụng lên mạch máu của PDE5 rõ khi nó đã được thừa nhận như là mục tiêu điều trị ban đầu. Ức chế PDE5 tế bào cơ trơn của tĩnh mạch thể hang dương vật được xem như là tác dụng chính trong điều trị rối loạn cương dương.^[4] Tuy nhiên, nhiều dữ liệu cho thấy PDE5 cũng có mặt trong tế bào cơ tim và có thể có tác dụng trong điều hoà hoạt tính GMP vòng trong bệnh lý tim mạch.^[5] Thật vậy điều hoà ngược GMP vòng đã được báo cáo trong một số tình huống tim mạch như tăng áp phổi,^[6] suy tim sung huyết,^[7] và phì đại thất phải,^[8] cho thấy khả năng điều trị suy tim bằng sildenafil cũng như các biến chứng.

Sildenafil và suy tim

Một số nghiên cứu cận lâm sàng và lâm sàng ngắn hạn ủng hộ vai trò sildenafil trong điều trị suy tim.

Tác dụng của Sildenafil lên sức cản mạch phổi. Sự thích ứng thất phải (performance) là chỉ số quan trọng trong tiên lượng và khả năng gắng sức của bệnh nhân suy tim, từ đó, giảm sức cản mạch phổi là mục tiêu quan trọng của điều trị. Ở bệnh nhân tăng áp phổi, sildenafil có tác dụng dẫn mạch chọn lọc trên mạch phổi tương

tự khi hít nitric oxide (NO).^[9] Qua đó sildenafil cho thấy cải thiện khả năng gắng sức, huyết động khi nghỉ, và chức năng ở bệnh nhân có tăng áp phổi (TAP) vô căn và TAP phổi hợp bệnh mô liên kết hoặc bệnh tim bẩm sinh nổi bật hệ thống- phổi có sửa chữa.^[10] Các dữ liệu từ những nghiên cứu huyết động nhỏ, cấp tính gợi ý trong suy tim mạn (có hoặc không có phổi hợp tăng áp phổi), sildenafil giảm sức cản phổi khi nghỉ và áp lực phổi bờ, làm tăng chỉ số tim mà không tăng hạ huyết áp toàn thể.^[11-13] Cải thiện cấp thời chỉ số tổng máu thất phải và hiệu quả thông khí khi gắng sức sẽ nổi bật ở bệnh nhân suy tim kèm với áp lực phổi trung bình > 25 mm Hg.^[14] Mặc dù các dữ liệu lâu dài về sử dụng sildenafil trong suy tim còn giới hạn, các hiệu quả trên áp lực phổi và hiệu quả kỵ khí cho thấy duy trì đến 6 tháng.^[15]

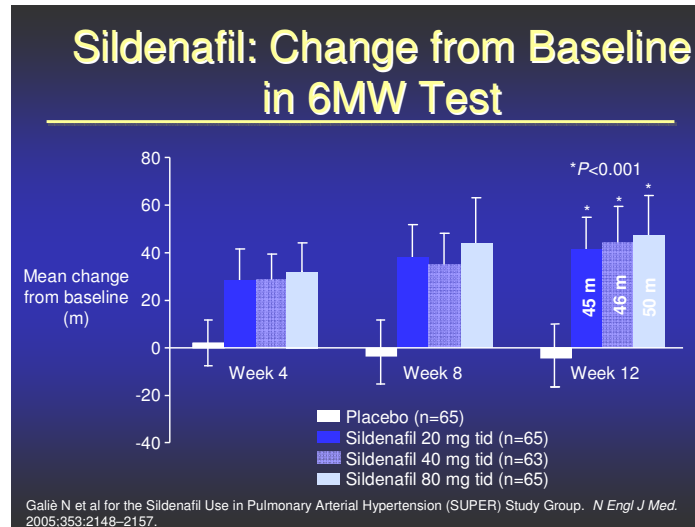


Hình 2: Tác dụng giảm áp lực mạch phổi với PDE5

Tác dụng Sildenafil lên đáp ứng tim đối với Stress. Các dữ liệu cho thấy ức chế PDE5 có thể có vai trò quan trọng trong việc chống phì đại, chống chết tế bào chương trình, và tác dụng tiền thích nghi do thiếu máu có thể làm giới hạn tái cấu trúc cơ tim đáp ứng với stress và giảm đi sự phát triển tiền chất suy tim. Trong mô hình trên chuột của tăng gánh áp lực cơ tim gây ra do chẹn động mạch chủ, ức chế PDE-5 phối hợp sự giảm phì đại cơ tim và tim, giảm xơ hoá mô kẽ, duy trì chức năng tim, và bất hoạt sự phì đại khác nhau biểu thị sự thoái giáng.^[16] Sự ức chế PDE5 cũng gây ra sự mở kênh KATP ty lập thể (mitochondrial),^[17] đích được cho là của đặc chất oxygen phản ứng gây nên sự cả thiếu máu/ tưới máu và điều trị bằng doxorubicin, và giảm doxorubicin hoặc chết chương trình gây ra do thiếu máu/tái tưới máu.^[18,19] Theo đó, cho sildenafil có cả tác dụng giới hạn kích thước nhồi máu cơ tim gây ra trong khi thiếu máu/tưới máu, và giảm sự phát triển rối loạn chức năng thất trái trong mô hình trên chuột của nhiễm độc tim do doxorubicin.^[5,19-21]

Tác dụng Sildenafil lên đáp ứng tim đối với hoạt tính thần kinh nội tiết. Sức cản đối với hoạt tính của peptides lợi tiểu là mấu chốt của tình trạng bệnh lý của ứ muối như trong xơ gan, suy tim, và hội chứng thận hư. Sự giáng hoá của GMP vòng do PDE5 đáp ứng với kích thích angiotensin II có thể là cơ chế quan trọng của sự giảm đáp ứng peptide lợi tiểu.^[7] Tỷ lệ lưu hành peptide lợi tiểu huyết tương type B đối với GMP vòng, một chất đánh dấu sự giảm nhạy cảm peptide lợi tiểu, gia tăng đáng kể trong suy tim, nhưng duy trì ở mức bình thường sau khi ức chế PDE5. Theo đó, trong

mô hình trên chó bị suy tim, tiếp xúc với thuốc ức chế PDE5 lâu dài cho thấy cải thiện sự đáp ứng thận cấp với peptides lợi tiểu. Mặc dù những nhận xét còn đợi kết quả trên người nhưng đã gợi ý sự ức chế PDE5 với sildenafil có thể bất chức hoặc gây nên tác dụng peptide lợi tiểu trong suy tim.



Hình 3: Tác dụng cải thiện khả năng gắng sức qua TN đi bộ 6 phút theo liều

PDE5 có thể giữ vai trò trong biến đổi đáp ứng kích thích giao cảm. Ức chế PDE5 cấp tính có thể kết hợp sự suy yếu đáp ứng co bóp tim và lusitropic đối với những kích thích beta-adrenergic cấp tính bằng dobutamine ở người và trên chó.^[5] Mặc dù đã có báo cáo này nhưng sildenafil không làm biến đổi co bóp tim khi nghỉ hoặc khi thư giãn ở bệnh nhân suy tim và cải thiện khả năng tim khi gắng sức ở bệnh nhân rối loạn chức năng tâm thu.^[15] Các báo cáo này là bằng chứng chống lại bất kỳ tác dụng lâm sàng nổi bật nào trên dự trữ co bóp tim.

Tác dụng Sildenafil trên chức năng mạch máu. Bất thường chức năng nội mạc là một biểu hiện suy tim và có thể đóng góp vào việc co mạch toàn thể, giảm dự trữ giảm mạch, và tưới máu cơ xương bất thường do đó khả năng làm biến đổi sớm thành chuyển hoá kỵ khí và làm tăng đáp ứng thông khí với gắng sức. Gia tăng thông khí và khó thở bệnh nhân thường kèm tiên lượng xấu trong suy tim độc lập chỉ số tổng máu. Ức chế PDE5 phối hợp sự cải thiện chức năng nội mạc ở bệnh nhân suy tim do rối loạn tâm thu thường liên hệ chặt chẽ với sự cải thiện sự tưới máu cơ xương, giảm tăng thông khí khi gắng sức (VE/VCO₂), và làm gia tăng hiệu quả hiếu khí. Việc giảm phối hợp độ cứng động mạch lớn được quan sát khi điều trị bằng sildenafil góp phần cải thiện về sau chức năng thụ thể và sẽ tạo ra sự hồi phục nhịp tim ở bệnh nhân suy tim. Sự cải thiện chức năng mạch máu và sự co mạch phổi có thể góp phần vào khả năng gắng sức và chất lượng cuộc sống khi cho lâu dài thuốc sildenafil trong điều trị suy tim.

Kết luận

Nhiều bằng chứng ủng hộ vai trò điều trị ức chế PDE5 bằng sildenafil trong suy tim. Tuy nhiên, những thử nghiệm trên người vẫn còn hạn chế về các nghiên cứu sinh lý ở bệnh nhân suy tim và giảm chỉ số tổng máu (thường kèm tăng áp phổi) đi kèm thời gian tương đối ngắn. Do nhiều nghiên cứu có ích của thuốc ức chế PDE5 liên quan

đến phì đại thất trái, sự cứng mạch máu-tâm thất, suy thận, và tăng áp phổi có thể đặc biệt nổi bật ở bệnh nhân suy tim có chỉ số tổng máu duy trì, có sự hợp lý khi mở rộng tác dụng có lợi trong điều trị suy tim tâm thu sang nhóm suy tim tâm trương. Nghiên cứu RELAX đang tiến hành nhằm trả lời câu hỏi trên bằng chọn ngẫu nhiên 190 bệnh nhân được chẩn đoán suy tim và chỉ số tổng máu thất trái $\geq 50\%$ điều trị bằng sildenafil hoặc placebo trong 24 tuần, với mục tiêu là khả năng gắng sức. Tuy vậy hiện nay việc sử dụng lâu dài nhằm đánh giá an toàn, sự chịu đựng, hiệu quả là rất cần thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Semigran MJ. Type 5 phosphodiesterase inhibition: the focus shifts to the heart. *Circulation*. 2005;112(17):2589-2591.
2. Nony P, Boissel JP, Lievre M, Leizorovicz A, Haugh MC, Fareh S, de Breyne B. Evaluation of the effect of phosphodiesterase inhibitors on mortality in chronic heart failure patients. A meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology*. 1994;46(3):191-196.
3. Cheitlin MD, Hutter AM, Jr., Brindis RG, Ganz P, Kaul S, Russell RO, Jr., Zusman RM. ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/American Heart Association. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(1):273-282.
4. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *The New England journal of medicine*. 1998;338(20):1397-1404.
5. Senzaki H, Smith CJ, Juang GJ, Isoda T, Mayer SP, Ohler A, Paolucci N, Tomaselli GF, Hare JM, Kass DA. Cardiac phosphodiesterase 5 (cGMP-specific) modulates beta-adrenergic signaling in vivo and is down-regulated in heart failure. *Faseb J*. 2001;15(10):1718-1726.
6. Corbin JD, Beasley A, Blount MA, Francis SH. High lung PDE5: a strong basis for treating pulmonary hypertension with PDE5 inhibitors. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005;334(3):930-938.
7. Kim D, Aizawa T, Wei H, Pi X, Rybalkin SD, Berk BC, Yan C. Angiotensin II increases phosphodiesterase 5A expression in vascular smooth muscle cells: a mechanism by which angiotensin II antagonizes cGMP signaling. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2005;38(1):175-184.
8. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, Gurtu V, Moudgil R, Haromy A, St Aubin C, Webster L, Rebeyka IM, Ross DB, Light PE, Dyck JR, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation*. 2007;116(3):238-248.
9. Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, Ginns LC, Dec GW, Zapol WM, Bloch KD, Semigran MJ. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *The American journal of cardiology*. 2002;90(6):677-680.
10. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*. 2005;353(20):2148-2157.

11. Lepore JJ, Maroo A, Bigatello LM, Dec GW, Zapol WM, Bloch KD, Semigran MJ. Hemodynamic effects of sildenafil in patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension: combined administration with inhaled nitric oxide. *Chest*. 2005;127(5):1647-1653.

12. Guazzi M, Tumminello G, Di Marco F, Fiorentini C, Guazzi MD. The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(12):2339-2348.

13. Guazzi M, Tumminello G, Di Marco F, Guazzi MD. Influences of sildenafil on lung function and hemodynamics in patients with chronic heart failure. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2004;76(4):371-378.

14. Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, Lepore JJ, Shin J, Martinovic ME, Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation*. 2007;115(1):59-66.

15. Guazzi M, Samaja M, Arena R, Vicenzi M, Guazzi MD. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(22):2136-2144.

16. Takimoto E, Champion HC, Li M, Belardi D, Ren S, Rodriguez ER, Bedja D, Gabrielson KL, Wang Y, Kass DA. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nature medicine*. 2005;11(2):214-222.

17. Ockaili R, Salloum F, Hawkins J, Kukreja RC. Sildenafil (Viagra) induces powerful cardioprotective effect via opening of mitochondrial K(ATP) channels in rabbits. *American journal of physiology*. 2002;283(3):H1263-1269.

18. Das A, Xi L, Kukreja RC. Phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil preconditions adult cardiac myocytes against necrosis and apoptosis. Essential role of nitric oxide signaling. *The Journal of biological chemistry*. 2005;280(13):12944-12955.

19. Fisher PW, Salloum F, Das A, Hyder H, Kukreja RC. Phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil attenuates cardiomyocyte apoptosis and left ventricular dysfunction in a chronic model of doxorubicin cardiotoxicity. *Circulation*. 2005;111(13):1601-1610.

20. Salloum FN, Takenoshita Y, Ockaili RA, Daoud VP, Chou E, Yoshida K, Kukreja RC. Sildenafil and vardenafil but not nitroglycerin limit myocardial infarction through opening of mitochondrial K(ATP) channels when administered at reperfusion following ischemia in rabbits. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2007;42(2):453-458.

VAI TRÒ CỦA ROSUVASTATIN TRONG ĐIỀU TRỊ XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH

Trần Hữu Dàng
Trường Đại học Y Dược Huế

Summary

The HMG-CoA reductase inhibitor (statin) rosuvastatin is widely available for use in the management of dyslipidemia, and was recently approved in the US to slow the progression of atherosclerosis as part of a strategy to lower low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and total cholesterol (TC) to target levels. Rosuvastatin has greater lipid-lowering efficacy than any of the other currently available statins, and significantly more patients receiving rosuvastatin than other statins achieve LDL-C goals. Rosuvastatin delayed the progression of carotid atherosclerosis in patients with subclinical carotid atherosclerosis, moderately elevated cholesterol levels, and a low risk of cardiovascular disease in a primary prevention trial (METEOR). The results of METEOR suggest a possible role for the earlier use of rosuvastatin in primary prevention. Significant regression of atherosclerosis was seen with rosuvastatin 40 mg/day in patients with established coronary heart disease (CHD) in the ASTEROID trial, supporting the use of intensive lipid lowering in secondary prevention patients. Rosuvastatin is generally well tolerated, with a similar tolerability profile to that of other currently available statins.

Thus, rosuvastatin is an important lipid-lowering treatment option that has been shown to cause regression of atherosclerosis in secondary prevention patients, and has a potential future role in delaying atherosclerosis in primary prevention patients.

Tóm tắt

Rosuvastatin thuốc ức chế men HMG-CoA reductase (statin), được dùng phổ biến hiện nay để điều trị rối loạn lipid máu, gần đây thuốc đã được công nhận ở Hoa Kỳ còn có tác dụng làm chậm quá trình xơ vữa thông qua tác dụng giảm LDL-C và Cholesterol toàn phần. Rosuvastatin có tác dụng cải thiện rối loạn lipid máu tốt hơn mọi loại thuốc statin khác, nhiều bệnh nhân dùng Rosuvastatin đạt được kết quả giảm LDL-C hơn các thuốc khác. Rosuvastatin làm chậm diễn biến xơ vữa động mạch cảnh ở những bệnh nhân bị xơ vữa được phát hiện qua cận lâm sàng, tăng cholesterol vừa, và nguy cơ bệnh tim mạch thấp trong thử nghiệm phòng ngừa ban đầu (METEOR). Những kết quả của METEOR cho thấy Rosuvastatin có thể dùng sớm trong dự phòng ban đầu. Tác dụng làm giảm mảng xơ vữa ghi nhận được với liều rosuvastatin 40mg/ngày trên những bệnh nhân đã bị thương tổn mạch vành trong thử nghiệm ASTEROID, gợi ý nên dùng thuốc giảm lipid mạnh ở những bệnh nhân phòng bệnh bước 2. Rosuvastatin được dung nạp tốt tương đương so với các statin khác.

Như vậy rosuvastatin là một phương tiện điều trị giảm lipid quan trọng làm thoái lui mảng xơ vữa ở những bệnh nhân phòng bệnh bước 2, và có triển vọng làm chậm lại tiến trình xơ vữa ở những bệnh nhân dự phòng ban đầu.

Thuốc ức chế men HMG-CoA reductase (statin), được dùng phổ biến hiện nay để điều trị tăng LDL-C. Điều trị tích cực tình trạng rối loạn lipid máu là yêu cầu cần thiết trên những bệnh nhân bị bệnh mạch vành mà mục đích quan trọng là làm giảm LDL-C. Liên quan đến phòng ngừa ban đầu, việc dùng thuốc căn cứ trên nồng độ LDL-C và nguy cơ bệnh mạch vành. Với những bệnh nhân có nguy cơ bệnh mạch vành thấp và LDL-C chỉ tăng nhẹ thì chưa cần dùng thuốc. Tuy nhiên một số bệnh nhân có nguy cơ tim mạch thấp này thực tế đã có xơ vữa động mạch qua thăm dò cận lâm sàng. Phát hiện và điều trị sớm trên những bệnh nhân này giúp cải thiện tiên lượng đáng kể các biến chứng tim mạch.

Rosuvastatin, một loại statin được dùng phổ biến hiện nay để điều trị rối loạn lipid máu, gần đây thuốc đã được công nhận ở Hoa Kỳ còn có tác dụng làm chậm quá trình xơ vữa thông qua tác dụng giảm LDL-C và Cholesterol toàn phần. Rosuvastatin có tác dụng cải thiện rối loạn lipid máu tốt hơn mọi loại thuốc Statin khác, nhiều bệnh nhân dùng Rosuvastatin đạt được kết quả giảm LDL-C hơn các thuốc khác. Rosuvastatin làm chậm diễn biến xơ vữa động mạch cảnh ở những bệnh nhân bị xơ vữa được phát hiện qua cận lâm sàng, tăng cholesterol vừa, và nguy cơ bệnh tim mạch thấp trong thử nghiệm phòng ngừa ban đầu (METEOR). Những kết quả của METEOR cho thấy Rosuvastatin có thể dùng sớm trong dự phòng ban đầu, tuy thuốc cần được tiếp tục thử nghiệm để có thêm thông tin. Tác dụng làm giảm mảng xơ vữa ghi nhận được với liều rosuvastatin 40mg/ngày trên những bệnh nhân đã bị thương tổn mạch vành trong thử nghiệm ASTEROID, gợi ý nên dùng thuốc giảm lipid mạnh ở những bệnh nhân phòng bệnh bước 2. Rosuvastatin được dung nạp tốt tương đương so với các statin khác.

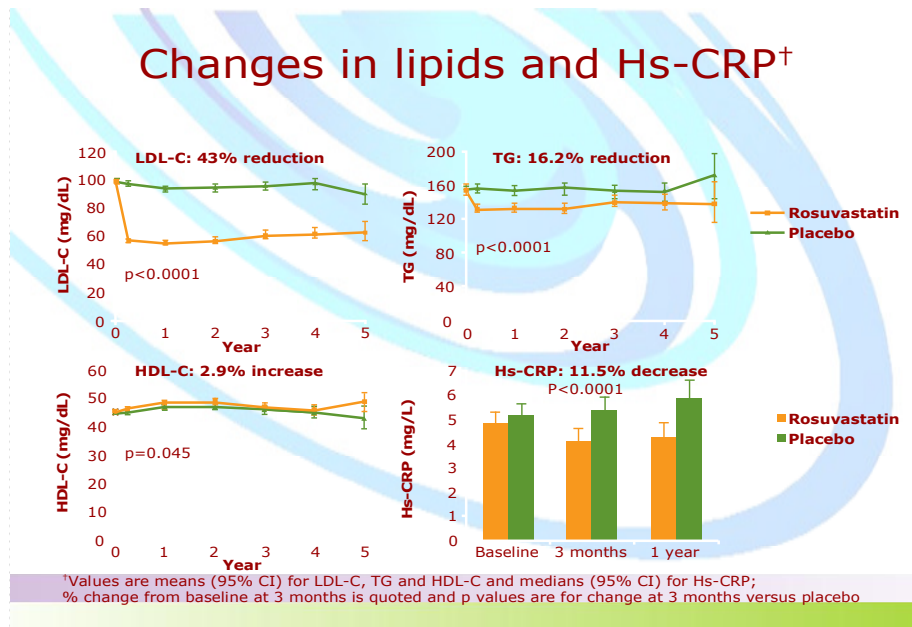
Như vậy rosuvastatin là một phương tiện điều trị giảm lipid quan trọng làm thoái lui mảng xơ vữa ở những bệnh nhân phòng bệnh bước 2, và có triển vọng làm chậm lại tiến trình xơ vữa ở những bệnh nhân dự phòng ban đầu.

Rosuvastatin tương đối háo nước và có tính chọn lọc cao trên tế bào gan. Sự thu nạp rosuvastatin qua trung gian chất vận chuyển anion cơ học đặc thù ở gan OATP-C, in vitro, ái lực của rosuvastatin với OATP-C mạnh hơn pravastatin hoặc simvastatin.

Ở nhiều thử nghiệm lớn, rosuvastatin có tác dụng làm giảm LDL-C mạnh hơn nhiều so với simvastatin, pravastatin, hoặc atorvastatin ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu, kể cả những bệnh nhân có nguy cơ cao bệnh lý mạch vành như Hội chứng chuyển hóa, hoặc rối loạn lipid ở bệnh nhân đái tháo đường, bệnh nhân người Mỹ gốc Phi, người Mỹ gốc Tây ban nha có nguy cơ bệnh lý mạch vành cao hoặc trung bình, và bệnh nhân Nam Á có nguy cơ bệnh mạch vành cao. Rosuvastatin làm giảm cholesterol toàn phần nhiều hơn so với tác dụng của simvastatin, pravastatin, hoặc atorvastatin, cũng như làm cải thiện HDL-C tốt hơn so với simvastatin, pravastatin, hoặc atorvastatin một cách có ý nghĩa ở hầu hết các nghiên cứu, ở một số nghiên cứu còn cho thấy hiệu quả hơn của rosuvastatin trên tác dụng đối với triglyceride. Căn cứ trên chuẩn điều trị của NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III), chuẩn của Châu Âu năm 2003, hoặc chuẩn về LDL-C của Châu Âu năm 1998 Rosuvastatin tỏ ra hiệu quả hơn trên số đông bệnh nhân với liều 10mg/ngày so với atorvastatin 10 mg/ngày, simvastatin 20 mg/day, hoặc pravastatin 40 mg/ngày. Hơn nữa những nghiên cứu thay đổi điều trị cho thấy chuẩn LDL-C của Châu Âu 1998 hoặc ATP

III nói chung đạt được dễ dàng khi chuyển điều trị với rosuvastatin 10 hoặc 20mg/ngày so với duy trì atorvastatin, simvastatin, hoặc pravastatin.

Ngoài tác dụng làm giảm lipid máu, rosuvastatin còn có những tác dụng khác hữu ích hơn như tác dụng kháng viêm trên những bệnh nhân có rối loạn lipid máu hoặc bệnh lý mạch vành, thuốc làm giảm rõ Hs-C-reactive protein, fibrinogen, các cytokine tiền viêm như TNF- α , interleukin-6, và interferon- γ . Rosuvastatin cũng đã được chứng minh có tác dụng chống oxy hóa và một số tác dụng có lợi lên chức năng nội mạc mạch máu và tiểu cầu



Hiệu quả điều trị

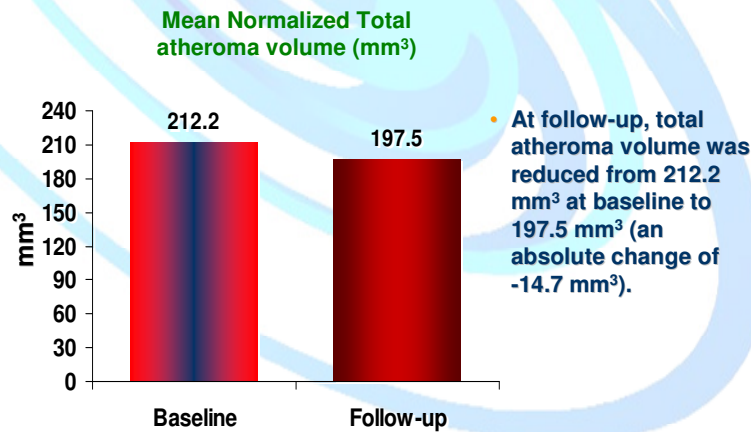
Kết quả từ ba nghiên cứu (METEOR, ORION, và ASTEROID), đánh giá hiệu quả của rosuvastatin trên xơ vữa.

METEOR là một thử nghiệm phòng bệnh ban đầu, được tiến hành qua 2 năm, đa trung tâm, có so sánh với giả dược, mù đôi, ngẫu nhiên. Chọn ngẫu nhiên 984 bệnh nhân ở lứa tuổi trung niên đã bị xơ vữa động mạch cảnh được phát hiện bằng cận lâm sàng, kèm tăng cholesterol trung bình và mức độ nguy cơ tim mạch còn thấp. Rosuvastatin 40mg/ngày được dùng, đã làm chậm diễn biến xơ vữa động mạch cảnh một cách có ý nghĩa. Độ dày lớp áo giữa giảm 0,0145mm/năm so với nhóm chứng. Một nghiên cứu trên 129 bệnh nhân điều trị rosuvastatin so với nhóm dùng giả dược kết quả cho thấy thay đổi có ý nghĩa lớp áo giữa của động mạch cảnh chung.

ORION là một thử nghiệm nhỏ (33 bệnh nhân), ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, thời gian 2 năm, thử nghiệm phòng bệnh ban đầu trên những đối tượng ≥ 18 tuổi với thương tổn mạch cảnh chưa có triệu chứng kèm tăng cholesterol vừa. Lúc đầu các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên cho dùng rosuvastatin liều thấp (5mg/ngày) hoặc liều cao (40mg/ngày đến 80mg/ngày) trong 2 năm, tuy nhiên sau đó những trường hợp dùng 80mg/ngày được điều chỉnh còn 40mg/ngày. Nhóm dùng rosuvastatin 5 và 40mg/ngày thể tích vách động mạch cảnh không thay đổi có ý nghĩa. Tuy nhiên phần lõi hoại tử giàu lipid của mảng xơ vữa giảm có ý nghĩa đến 41,4% và mô sợi gia tăng có ý nghĩa đến 1,8%.

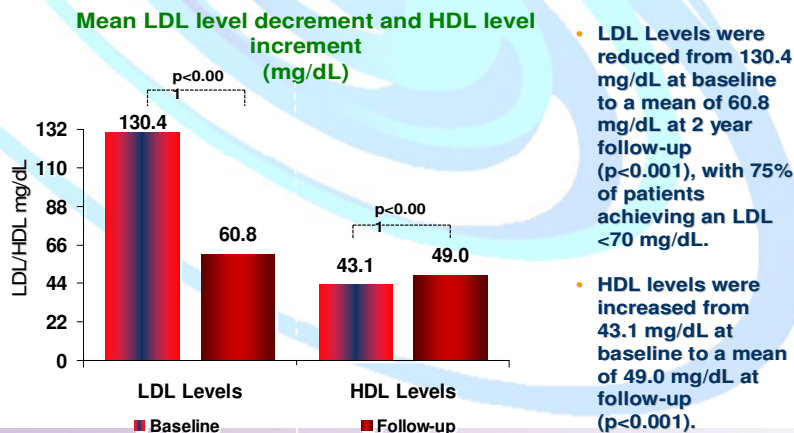
ASTEROID là một thử nghiệm không so sánh, đa trung tâm, thời gian 2 năm, thử nghiệm phòng ngừa bước hai. Thử nghiệm được sàng lọc từ 1.183 bệnh nhân, 507 bệnh nhân ≥ 18 tuổi, tất cả đã được chỉ định lâm sàng chụp mạch vành, và đã có ít nhất một vị trí tắc mạch vành với mức độ hẹp $> 20\%$ đường kính mới được chọn nghiên cứu, có 158 bệnh nhân được rút khỏi nghiên cứu do không đồng ý tham gia, do một số lý do khác hoặc do tác dụng ngoại ý. 349 bệnh nhân còn lại được dùng rosuvastatin 40mg/ngày. Bệnh nhân được đánh giá mảng xơ vữa bằng siêu âm nội mạch sau 2 năm. Kết quả cho thấy: Mảng xơ vữa giảm có ý nghĩa với liều rosuvastatin 40mg/ngày ở thử nghiệm ASTEROID. Có 63,6% bệnh nhân dùng rosuvastatin đã giảm mảng xơ vữa. Thể tích trung bình mảng xơ vữa giảm từ $212,2\text{mm}^3$ lúc đầu xuống còn $197,5\text{mm}^3$, như thể trung bình đã giảm được $14,7\text{mm}^3$.

ASTEROID Trial: Secondary Endpoint

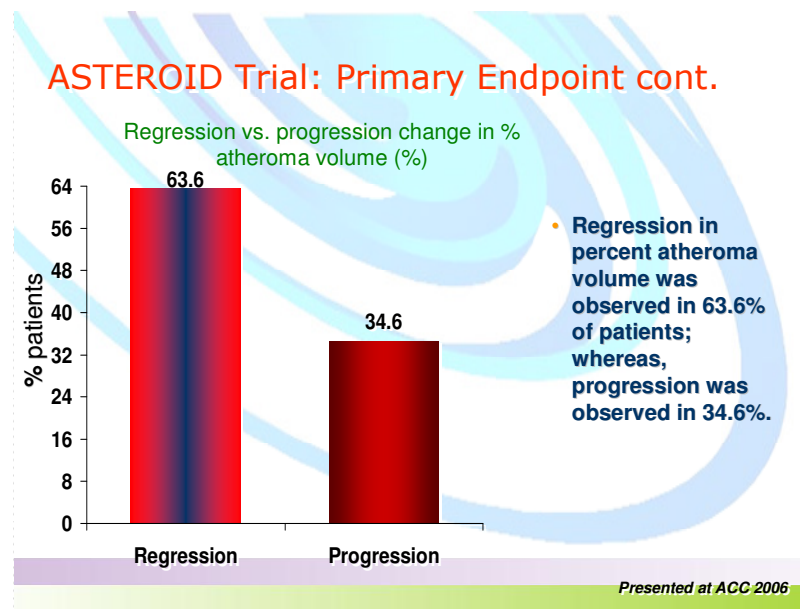


Presented at ACC 2006

ASTEROID Trial: Principal Findings



Presented at ACC 2006



Các ghi nhận khác qua thử nghiệm này cho thấy LDL-C trung bình ban đầu là 130,4mg/dL sau 2 năm đã giảm xuống còn 60,8mg/dL, HDL-C trung bình ban đầu là 43,1mg/dL tăng lên 49,0mg/dL sau 2 năm điều trị.

Ngoài các thử nghiệm trên đây, một thử nghiệm khác mang tên JUPITER do Paul M. Ridker, MD, MPH (Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts) thực hiện trên 17.802 người có bề ngoài khỏe mạnh với LDL-C < 130 mg/dL (3.4 mmol/L) nhưng hsCRP \geq 2,0 mg/L, điều trị với rosuvastatin qua 2 năm, kết quả cho thấy đã làm giảm tỷ lệ mới mắc của nhồi máu cơ tim, đột quỵ và tử vong do tim mạch 47%, và giảm tỷ lệ tử vong chung 20%.

Dung nạp thuốc

Phân tích kết quả tử nghiệm lâm sàng trên 16.876 bệnh nhân đã dùng rosuvastatin 5 – 40mg/ngày, có khoảng 2% bệnh nhân có các tác dụng không mong muốn, thường gặp là đau cơ, đau đầu, viêm mũi hầu, đau khớp, buồn nôn, viêm đường hô hấp trên. ALT tăng (>3 lần trên mức bình thường qua ít nhất 2 lần định lượng) ghi nhận tỷ lệ 0,6%, 0,2%, 0,2%, và 0,4% trên những bệnh nhân dùng 5, 10, 20, và 40mg/ngày. ALT tăng thường chỉ tạm thời sẽ giảm hoặc trở về bình thường sau khi ngưng điều trị. Creatinekinase tăng ghi nhận tỷ lệ 0,4%, 0,2%, 0,3%, và 0,6% trên những bệnh nhân dùng 5, 10, 20, và 40mg/ngày. Triệu chứng đau cơ gặp khoảng 3,5%, Protein niệu từ âm tính đến dương tính >2+ chỉ gặp khoảng <1% ở các bệnh nhân dùng rosuvastatin từ 5 – 20mg/ngày và 1,5% ở nhóm dùng 40mg/ngày.

Rosuvastatin 40 mg/ngày nói chung dung nạp tốt ở các thử nghiệm METEOR và ASTEROID. Triệu chứng thường gặp ở thử nghiệm METEOR là đau cơ (12,7% nhóm dùng thuốc so với 12,1% nhóm giả dược). Ở thử nghiệm ASTEROID các tác dụng không mong muốn thường gặp là đau cơ hoặc yếu cơ chiếm tỷ lệ 3,7% có khi phải ngừng điều trị. Không có trường hợp nào bị tiêu cơ. ALT tăng >3 lần qua 2 lần định lượng, creatinekinase tăng > 10 lần, protein niệu từ âm tính đến dương tính \geq 2+ lần lượt ghi nhận với \leq 0,6% ở nhóm rosuvastatin và \leq 0,7% ở nhóm giả dược trong thử nghiệm METEOR và \leq 0,2% ở nhóm dùng rosuvastatin trong tử nghiệm ASTEROID. Nhiều phân tích hồi cứu trên các nghiên cứu lớn cho thấy không có sự

khác nhau có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ phải nhập viện vì biểu hiện tiêu cơ, đau cơ, thay đổi chức năng thận, thay đổi chức năng gan trên các nhóm dùng rosuvastatin so với các statin khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Schuster H. The GALAXY program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007 Mar; 5 (2): 177-93.
2. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006 Apr 5; 295 (13): 1556-65.
3. AstraZeneca. Crestor® (rosuvastatin calcium): US prescribing information [online]. Available from URL: <http://rosuvastatininformation.com> [Accessed 2007 Nov 19].
4. AstraZeneca. First head to head study comparing Crestor™ and Lipitor® effects on the treatment of atherosclerosis [media release]. Available from URL: <http://www.astrazeneca.com> [Accessed 2008 Jan 24].
5. Furman C, Copin C, Kandoussi M, et al. Rosuvastatin reduces MMP-7 secretion by human monocyte-derived macrophages: potential relevance to atherosclerotic plaque stability. *Atherosclerosis* 2004 May; 174 (1): 93-8.
6. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006 Apr 5; 295 (13): 1556-65.
7. Davidson M, Ma P, Stein EA, et al. Comparison of effects on low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol with rosuvastatin versus atorvastatin in patients with type IIa or IIb hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002 Feb 1; 89 (3): 268-75

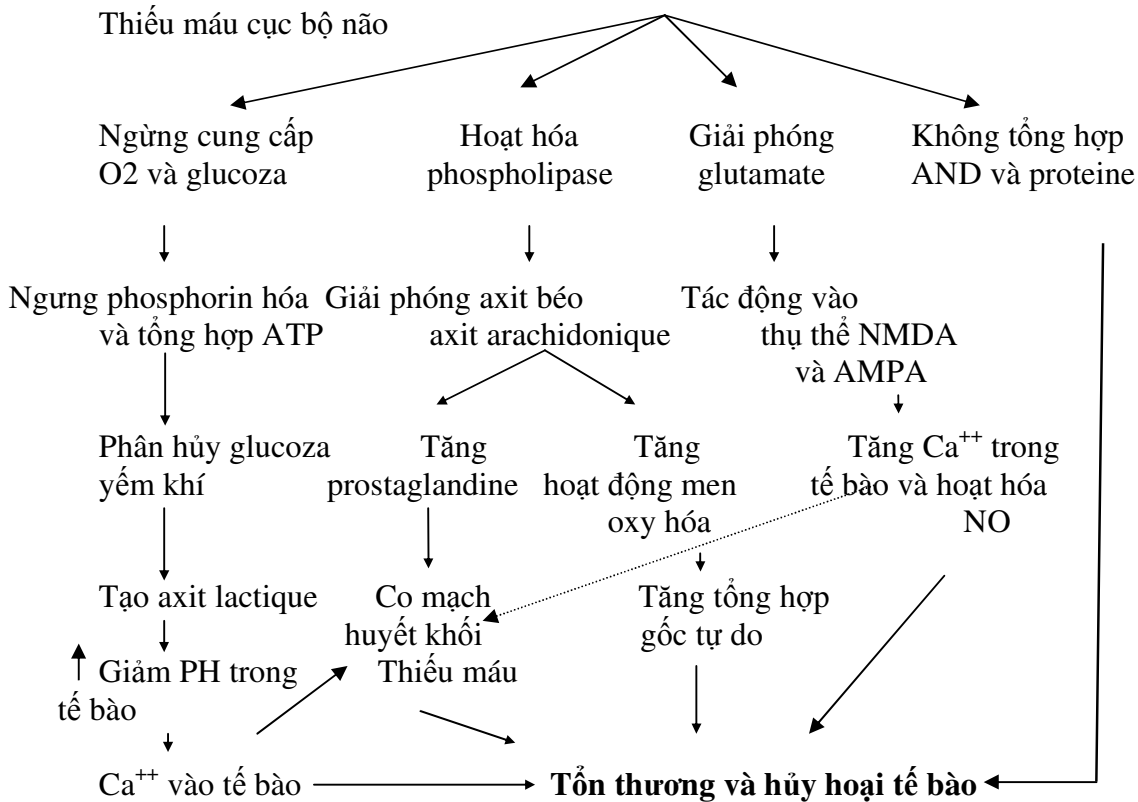
CƠ CHẾ THIẾU MÁU CỤC BỘ NÃO LIÊN QUAN ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA HIỆN NAY

Hoàng Khánh

Trường Đại học Y Dược Huế

I. CƠ CHẾ SINH BỆNH

Khi thiếu máu cục bộ thấy một vùng trung tâm bị hoại tử có lưu lượng máu 10 - 15 ml/100g/phút và khu vực bao quanh vùng hoại tử có lưu lượng máu 23 ml/100g/phút, với lưu lượng này đủ cho tế bào không chết nhưng không hoạt động được gọi là vùng tranh tối - tranh sáng hay còn gọi là vùng điều trị vì nếu hồi phục lưu lượng máu thì tế bào não hoạt động trở lại bình thường. Trong vùng trung tâm các tế bào hình sao tổn thương sớm nhất, phù não xuất hiện vào khoảng 3 giờ sau tai biến và tiến tới tối đa 4 giờ, tồn tại hơn 72 giờ, còn nơron bị tổn thương chậm hơn chỉ thấy sau 6 giờ và đặc biệt rõ sau 24 giờ và kéo dài khoảng một tháng. Kê đó là thực bào do bạch cầu đa nhân và các đại thực bào kéo dài một tháng hoặc hơn.



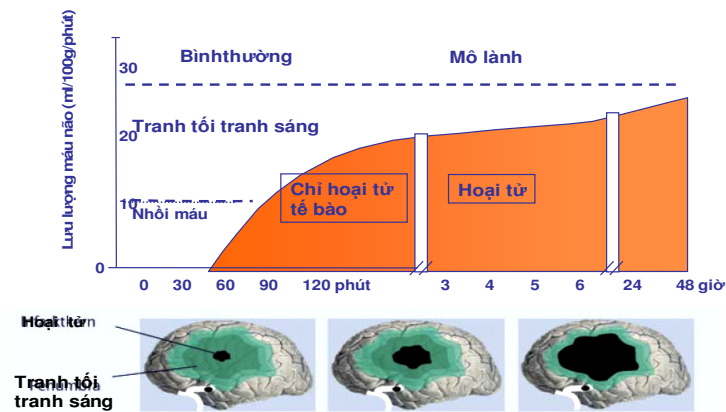
NMDA=N-methyl-D-aspartate;

AMPA=α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-Isloxazolepropionic acid.

Sơ đồ 1. Cơ chế thiếu máu cục bộ não

Ngày nay biết rõ có hiện tượng tái lập tuần hoàn ở vùng thiếu máu do cục máu tắc được giải phóng hay trôi đi, cho phép tuần hoàn bằng hệ tưới bù qua đa giác Willis hoặc các nhánh nối tận. Điều này nguy hiểm vì làm làm cho bệnh cảnh lâm sàng nặng

lên do sự lan rộng vùng nhồi máu. Ngoài ra mạch máu trong vùng thiếu máu đã bị tổn thương khi tái lập tuần hoàn dễ gây xuất huyết thứ phát, phù não nặng. Người ta đã chứng minh vai trò ion canxi kích thích men phospholipase loại A làm tổn thương màng tế bào. Vùng tranh tối tranh sáng tồn tại 2 - 3 giờ.



Sơ đồ 2. Lưu lượng máu não các vùng bình thường, tranh tối tranh sáng và hoại tử
Số lượng tế bào thần kinh ước lượng bị mất trong nhồi máu não trên lều điển hình do tổn thương mạch máu lớn liên hệ đến thời gian sau đột quỵ rất rõ rệt nên gọi “thời gian là não”.

Bảng 1. Lượng tổn thương thần kinh theo thời gian

Thời gian	Tế bào thần kinh chết	Xináp mất	Mất sợi có myêlin	Gia tăng lão hóa
Một giây	32.000	230 triệu	200m	8,7 giờ
Một phút	19 triệu	14 tỷ	12km	3,1 tuần
Một giờ	120 triệu	830 tỷ	714km	3,6 năm
Một lần đột quỵ	1,2 tỷ	8,3 tỷ tỷ	7140 km	36 năm

Ngoài ra còn thấy trong nhồi máu não hoạt hóa quá mức m-Calpain nên không thể nào kiểm soát sự phân hủy và tái cấu trúc của protein để tạo nên khung tế bào từ đó làm giảm các yếu tố dưỡng thần kinh nên khả năng tính mềm dẻo tuyệt đối của hệ thần kinh bị sa sút. Tại vùng nhồi máu não có phản ứng viêm gây tăng cytokin mà đặc biệt là interleukin, từ đó làm gia tăng thụ thể kết dính bạch cầu CD-18 và thụ thể phân tử kết dính tế bào (ICAM-1, Intercellular Adhesion Molecular) gây hậu quả nghẽn vi tuần hoàn tại nơi tổn thương từ đó làm trầm trọng hơn tổn thương.

II. ĐIỀU TRỊ

Nhằm bốn mục tiêu: duy trì đời sống, giới hạn tổn thương, hạn chế di chứng và biến chứng

Trên thực tế có hai loại biện pháp sau đây:

2.1. Các biện pháp tái lập tuần hoàn não

2.1.1. Các thuốc tiêu huyết khối

Giải phóng tắc mạch có tác dụng nếu dùng trước 6 giờ tốt nhất là trước 3 giờ mới có hiệu quả, tuy nhiên có nguy cơ chảy máu. Các thuốc trong nhóm này đó là streptokinase 1,5 triệu U; plasminogène (rt-PA) 1,1mg/kg và nay còn có pro-rt-PA.

Bảng 4.15: Một số thử nghiệm lâm sàng điều trị tiêu huyết khối.

MASTE	1,5 triệu UI streptokinase đã không được tiếp tục sau 270 bệnh nhân vì có tỷ lệ cao của chảy máu não.
ASK	1,5 triệu UI streptokinase trong 4 giờ, được tiếp tục sử dụng.
MASTI	1,5 triệu UI streptokinase trong 6 giờ, được tiếp tục sử dụng.
ECASS1	rtPA trong 6h, liều 1,1mg/kg trọng lượng cơ thể (liều tối đa), 10% tiêm trực tiếp trong 2 phút, nghỉ trong 1 giờ, sự sống được cải thiện trong nhóm nghiên cứu.
NINDS	1291 bệnh nhân, rtPA trong 3 giờ, 0,9mg/kg trọng lượng cơ thể, dùng tối đa 90mg, 10% tiêm trực tiếp trong 1 phút, nghỉ trong 1 giờ, không dùng heparin trong 24 giờ.

Đề nghị điều trị tiêu huyết khối trong thiếu máu cục bộ não theo Hiệp hội Thần kinh Hoa Kỳ (AAN):

- *Tiêu chuẩn nhận điều trị*

Từ 18 – 80 tuổi (nếu điều kiện sinh học tốt thì có thể trên 80 tuổi).

Đột quy thiếu máu cục bộ não trên lều.

Các triệu chứng khởi đầu tối đa 3 giờ trước khi điều trị tiêu huyết khối.

Mức độ nặng của triệu chứng: liệt nhìn tập trung không kéo dài, không có cơn co giật, không bị hôn mê.

- *Xem xét*

HA: 185/110mmHg hoặc thấp hơn cho đến khi điều trị tiêu huyết khối.

Glucosa máu tối đa 22,2 mmol/L cho đến khi tiêu huyết khối.

Hematocrit trên 25%.

CTscan không có chảy máu não.

Vùng nghi ngờ đột quy tối đa bằng một phần ba của khu vực động mạch não giữa.

- *Tiêu chuẩn loại trừ:*

Loại trừ nếu bệnh nhân trước đó có: chảy máu dưới nhện, chảy máu trong não, dị dạng động – tĩnh mạch, u não, chảy máu thận.

Loại trừ nếu trong 3 tháng cuối có đột quy thiếu máu cục bộ não, chấn thương sọ não, phẫu thuật nội sọ hoặc nội tủy sống.

Loại trừ nếu trong tháng cuối có phẫu thuật lớn bất kỳ vị trí nào trên cơ thể, chấn thương, sinh thiết, chảy máu sau chọc ven mà khó cầm máu, chảy máu dạ dày - ruột hoặc đường niệu.

Loại trừ nếu trong tuần cuối có chọc sống lưng, tiêm trong động mạch.

Loại trừ nếu gần đây hoặc hiện tại có suy tim xung huyết mắt bù (CHF), loạn nhịp ác tính, ho nặng, mang t2, có khuyh hướng chảy máu, nhồi máu cơ tim gần đây, điều trị chống đông với thời gian prothrombin INR trên 1,7; dùng heparin, lâm sàng hồi phục nhanh.

Các triệu chứng không rõ thời gian khởi phát khi bệnh nhân ngủ.

Theo David O. Wierber gợi ý chống chỉ định dùng tiêu huyết khối:

Đang dùng chống đông, có thời gian prothrombin INR trên 1,7.
 Nhận heparin trong suốt 48 giờ với thời gian PTT đạt 60 – 70 giây.
 Có tiểu cầu dưới 100.000.
 Đột quy hoặc chấn thương sọ trong 3 tháng gần đây.
 Phẫu thuật lớn trong 14 ngày gần đây.

HA trên 185/110mmHg, mặc dù điều trị hạ HA vẫn được dùng cho đến khi tiêu cục huyết được đề nghị.

Phục hồi lâm sàng nhanh trước khi điều trị tiêu cục huyết.
 Chảy máu trong não trước đó.
 Glucoza máu dưới 2,75mmol hoặc trên 22,2mmol/L thời kỳ dùng tiêu cục huyết.
 Con co giật động kinh.
 Chảy máu dạ dày hoặc tiết niệu trong 21 ngày gần đây.
 Nhồi máu cơ tim gần đây.

- Quy trình điều trị

Trước khi tiến hành điều trị tiêu huyết khối cần tiến hành khẩn cấp: Chụp CTscan khẩn cấp, xét nghiệm sinh hóa máu và đông máu, CTM, nhóm máu.

Ngày tiếp theo: chụp lại CTscan sau 24 giờ, xét nghiệm máu đặc biệt đông máu, theo dõi HA, tình trạng tim, tình trạng hô hấp.

Liều dùng: 0.9mg rtPA (actilyse)/kg trọng lượng cơ thể (liều tối đa 90mg), lọ 50mg/50ml dung dịch nước để tiêm (1ml = 1mg). Tiêm trực tiếp 10% của tổng liều trong 1 – 2 phút, tĩnh mạch, 90% còn lại, truyền trong 60 phút. Heparin liều thấp được bắt đầu dùng ngay (2 x 5000 UI). Heparin đầy đủ sau 24 giờ nếu có chỉ định (xem chỉ dẫn dùng heparin).

Không tiến hành trong 24 giờ đường tĩnh mạch trung tâm, chọc vào động mạch, luồn sonde mũi, chọc sống thắt lưng.

Biến chứng chủ yếu của dùng rtPA là chảy máu. Theo thống kê, có một tỷ lệ 5 – 10% nguy cơ của chảy máu trong sọ hoặc chết. Nếu xảy ra tụt huyết áp hoặc đau đầu mới xuất hiện, tăng huyết áp cấp, nôn hoặc buồn nôn do nghi ngờ một chảy máu trong sọ, rtPA sẽ được dùng lại ngay lập tức và tiến hành chụp CTscan, xét nghiệm thời gian prothombin, thời gian thromboplastin một phần, đếm tiểu cầu, fibrinogen sẽ được xác định lại ngay. Xử trí khi có biến chứng chảy máu bằng chuyển huyết tương tươi đông lạnh, Aptinin (trasylo) 500.000 KIU (đơn vị kallikrein không hoạt động), truyền tĩnh mạch trước, sau đó 200.000 KIU mỗi 4giờ (5ml/phút). Tranexamic acid (cyclo caprol), 15mg/kg trọng lượng cơ thể, truyền tĩnh mạch sớm, nhắc lại mỗi 6 giờ.

Thông thường, chỉ khoảng ít hơn 10% bệnh nhân có đủ điều kiện cho điều trị tiêu cục huyết khối. Cần lưu ý, heparin tĩnh mạch sẽ không được dùng trong 24 giờ, huyết áp (HA) sẽ được giữ thấp hơn 180/105mmHg và được theo dõi thường xuyên. Urokinase và streptokinase do có nhiều tai biến chảy máu nên các tác giả gần đây chủ trương dùng liều nhỏ đưa trực tiếp vào vị trí động mạch bị tắc trong 6 giờ đầu khởi phát bệnh.

2.1.2. Chống đông

Ở các bệnh nhân với nhồi máu não mức vừa và nhẹ hoặc khả năng xấu lên của các thiếu hụt ban đầu, việc dùng heparin tĩnh mạch ngay lập tức sẽ được xem xét. Cơ chế hoạt động chủ yếu của heparin là gắn kết với antithrombin III, sự gắn kết này làm tăng hoạt tính ức chế của không chỉ thrombin mà cả yếu tố Xa, IXa, XIa, và XIIIa.

- *Chỉ định điều trị.*

+ Lựa chọn 1: heparin truyền tĩnh mạch.

Khởi đầu tiêm trực tiếp 5000 UI/kg, tĩnh mạch; tiếp theo truyền nhỏ giọt 1000UI/giờ, mục đích đạt được sự duy trì thời gian PTT là 1,5 – 2 lần so với bình thường hoặc PTT đạt 60 – 70 giây, kiểm tra PTT hằng ngày là cần thiết.

+ Lựa chọn 2: heparin trọng lượng phân tử thấp (fragmin, lovenox, warfarin) hai lần, hàng ngày, 100UI/kg trọng lượng cơ thể, tiêm dưới da (hoặc lovenox 0,4 x 2 lần/24 giờ, dưới da x 5 – 7 ngày).

- *Các chống chỉ định đặc biệt.*

+ Chảy máu trong sọ, chảy máu dưới nhện.

+ Tổn thương rộng.

+ Bệnh thận, gan hoặc tụy nặng, thiếu máu nặng.

+ Bệnh nhân có phẫu thuật thần kinh hoặc phẫu thuật mắt.

- *Biến chứng và xử trí*

Nếu xảy ra hậu quả chảy máu liên quan đến heparin thì sử dụng vitamin K với một liều 5ml dung dịch 1% pha lẫn với 20ml dung dịch muối đẳng trương tiêm tĩnh mạch chậm, không quá 50mg trong 10 phút hoặc 200mg trong hai giờ. Nguy cơ chảy máu của heparin là ở bất kỳ vị trí nào, nhưng thường xảy ra ở đường tiêu hóa, có thể ở màng bụng và cả hai thận.

- *Ghi chú*

Heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin), thường được dùng để dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu và các bệnh tim mạch khác nữa bao gồm đột quy.

Enoxaparin dùng dễ hơn heparin nhiều do liều dùng đơn độc hàng ngày (0,4mg/24 giờ, mỗi 12 giờ), theo dõi là không nhất thiết. Một số nghiên cứu gần đây đã kết luận rằng ở các bệnh nhân với đột quy thiếu máu cục bộ nhỏ và vừa, một IRN của 2,0 – 3,0 là hợp lý.

2.1.3. Chống ngưng tập tiểu cầu

Các thuốc chống tiểu cầu bao gồm: aspirin, dipyridamol, ticlopidin, clopidogrel, abciximab...

Hiệu quả của aspirin trong giảm nguy cơ đột quy, nhồi máu cơ tim so với giả dược đã được xác định rõ. Trong nghiên cứu dự phòng đột quy châu Âu 2 (ESPS2), nếu dùng aspirin đơn độc, nguy cơ của đột quy đã giảm có ý nghĩa (21,2%); 19,4% với dipyridamol; nếu dùng kết hợp aspirin và dipyridamol, sự giảm có ý nghĩa nguy cơ đột quy tới 37%; ticlopidin giảm xấp xỉ 33%, clopidogrel giảm xấp xỉ 34%. Tại Trung tâm Đột quy não Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 thường dùng phác đồ phối hợp (aspirin 0,1g + dipyridamol 250mg/24 giờ) hoặc plavix 75mg/24giờ để điều trị dự phòng đột quy có kết quả, không có tai biến.

2.1.4. Làm loãng máu

Nhằm giảm độ nhớt của máu nên tăng lưu lượng máu lên não (pentoxifiline, dextran) nhưng nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy không có hiệu quả.

2.1.5. Các thuốc giãn mạch não

Naftidrofuryl (praxilène) là có hiệu quả với liều 600 mg/ngày.

2.2. Các biện pháp bảo vệ tế bào não

Các chất chẹn Ca⁺⁺ (kênh Ca⁺⁺ phụ thuộc) nên cho trong 12 giờ đầu sau tai biến nhất là nhóm nimodipine với liều 120mg/ngày, ngoài ra có thể sử dụng nicardipine, lifarisine.

Các thuốc kháng glutamat làm nghẽn sự giải phóng glutamat hoặc phong tỏa các thụ thể NMDA như aptiganel, YM90K, tuy nhiên các thuốc này gây ảo giác.

Thuốc bảo vệ màng (monoganglioside) tác động lên sự giải phóng glutamat.

Có thể dùng đối kháng morphine như naloxone vì nó cản trở dòng canxi qua màng, peroxy hóa lipid, chống oxy hóa, tăng lưu lượng máu não, chống ngưng tập tiểu cầu và chống phù não.

Các thuốc ức chế gốc tự do như tirilazad, clomethiazole, superoxide dismutase đang còn trong giai đoạn đánh giá.

Điều biến con đường NO: lubeluzole (đang còn thử nghiệm)

Magnesium sulphate với liều ban đầu là 16mmol chuyển trong 15 phút sau đó duy trì 65 mmol trong 24 giờ.

Vinpocetine (Cavinton) ngày nay được sử dụng rộng rãi vì thuốc này đạt được ba mục tiêu đó là tái lập tuần hoàn thông qua chống ngưng tập tiểu cầu, chống viêm, chống phù nề, giảm độ nhớt máu và giãn mạch tại chỗ; hai là bảo vệ tế bào não vì làm bền màng tế bào, giảm tích lũy gốc tự do và giảm hủy mô; ba là khôi phục lại quá trình chuyển hóa nhờ sử dụng tốt O₂ và glucoza nên làm giảm lactat tại chỗ nhồi máu. Viên 5 mg, 3 viên ngày trong 2 - 3 tháng; ống 10 mg ngày 2 ống chuyển tĩnh mạch trong 10 - 14 ngày. Không dùng khi có t2, thiếu máu cơ tim cục bộ và loạn nhịp.

Cerebrolysin chiết suất từ protein não lợn có vai trò thứ nhất là điều biến chuyển hóa bằng cách tăng hiệu quả chuyển hóa năng lượng trong môi trường yếm khí, tác động lên quá trình tổng hợp protein và đặc biệt làm giảm axit lactic, ức chế m-calpain, khử các gốc tự do; thứ 2 là có vai trò giống yếu tố tăng trưởng thần kinh (Nerve Grow Factor -NGF) và cuối cùng là có tác dụng điều biến thần kinh. Liều thường dùng ống 10 ml ngày 2 - 3 ống tiêm tĩnh mạch trong thời gian 2 - 4 tuần. Hầu như không có tác dụng phụ nào.

Ngoài ra có thể sử dụng Tanakan 40 mg ngày 3 viên hay Nootropyl 400mg ngày 3-6 viên trong 2 - 4 tuần.

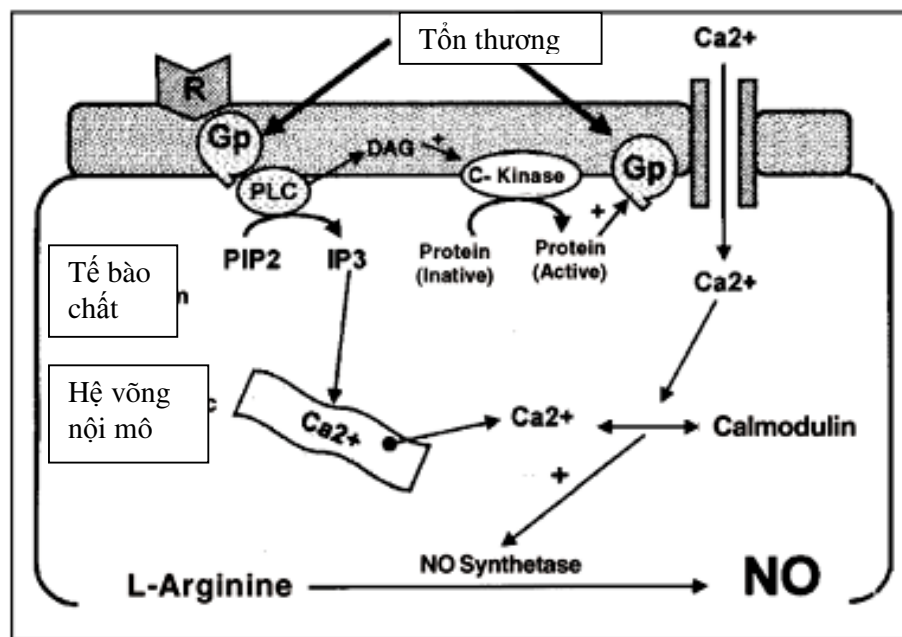
Xu hướng mới trong điều trị nhồi máu não là sử dụng kháng ICAM-1, chống kết dính bạch cầu bằng doxycycline 10mg/kg cân nặng vì thuốc này gắn vào các ion dương của thụ thể CD-18 làm cho bạch cầu không kết dính với phức hợp bổ thể.

PHÁT HIỆN SỚM XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH QUA KHẢO SÁT RỐI LOẠN CHỨC NĂNG & CẤU TRÚC NỘI MẠCH MẠCH MÁU

Nguyễn Hải Thủy
Trường Đại Học Y Dược Huế

I. RỐI LOẠN CHỨC NĂNG NỘI MẠCH

Nội mạc mạch máu (vascular endothelium) hoạt động và sản xuất một số chất trung gian liên quan đến vận mạch trong đó chất nitric oxide (NO) dẫn xuất từ tế bào nội mạc là chất cơ bản trong duy trì sự hằng định nội môi mạch máu. Nội mạc mạch máu là một cơ quan cận nội tiết lớn, nó tiết ra nhiều yếu tố điều hòa trương lực mạch máu, giúp phát triển của tế bào, các tương tác của bạch cầu và tiểu cầu và đặc tính sinh đông. Những nhận cảm và đáp ứng của nội mạc đối với vô số các kích thích bên ngoài và bên trong thông qua các phức hợp thụ thể màng tế bào và những cơ chế truyền tải tín hiệu, dẫn đến sự tổng hợp và phóng thích các chất hoạt mạch, các yếu tố phát triển và điều hòa đông máu.



Hình 1: Cơ chế tổn thương nội mạc và vai trò NO

Trong tổn thương thiếu máu/tái tưới máu, có sự rối loạn phóng thích NO do khiếm khuyết tín hiệu chuyển đổi qua màng. Tế bào nội mạc duy trì khả năng của sản xuất và phóng thích NO.

Vai trò của nội mạc mạch máu trong bệnh lý ở người gần đây đã trở thành tâm điểm nghiên cứu của các nhà khoa học. Suy giảm chức năng nội mạc có liên quan với một số tình trạng bệnh lý như đái tháo đường, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, béo phì ... Rối loạn chức năng nội mạc là một trong những dấu hiệu chính và sớm của bệnh sinh xơ vữa mạch, dự báo những thay đổi xơ vữa động mạch ..

Nội mạc mạch máu điều hoà trương lực và tính thấm thành mạch, giúp cân bằng giữa đông máu và tiêu sợi huyết, tác động cấu thành cơ chất lớp dưới nội mạc, liên quan đến sự kết dính và xuyên mạch bạch cầu và hoạt động viêm của thành mạch. Chúng cũng tác động trên chức năng của một số tế bào khác như tế bào cơ trơn mạch máu, tiểu cầu, bạch cầu, biểu mô giác mạc, tế bào trung mô thận và đại thực bào động mạch lớn, ngược lại các tế bào này cũng tác động trở lại trên tế bào nội mạc.

Để thực hiện chức năng trên tế bào nội mạc mạch sản xuất một số các cấu thành của cơ chất ngoại bào như là collagen và sản phẩm điều hoà bao gồm chất NO, prostanoids, endothelin-1 (ET-1), angiotensin II (Ang II), hoạt hoá plasminogen tổ chức (tissue type plasminogen activator = t-PA), ức chế hoạt hoá plasminogen-1 (plasminogen activator inhibitor -1 = PAI-1), von Willebrand factor (vWF), phân tử kết dính và cytokine.

Các chất tự nội tiết và cận nội tiết phóng thích từ nội mô

Tác dụng	Các chất tự nội tiết và cận nội tiết
Giãn mạch	NO, prostacyclin, yếu tố tăng khử cực dẫn xuất nội mô, bradykinin, adrenomedulin, yếu tố lợi niệu C
Co mạch	ET-1, angiotensin II, thromboxane A2, gốc oxy hoá, prostaglandin H2.
Chống tân sinh	NO, prostacyclin, yếu tố phát triển chuyển giao β , heparin sulphate.
Tiền tân sinh	ET-1, angiotensin II, gốc oxy hoá, yếu tố phát triển dẫn xuất từ tiểu cầu, yếu tố phát triển nguyên bào sợi cơ bản, yếu tố phát triển giống insulin, interleukin
Chống huyết khối	NO, prostacyclin, hoạt hoá plasminogen, protein C, yếu tố ức chế tổ chức, yếu tố von Willebrand.
Tiền huyết khối	ET-1, gốc oxy hoá, PAI-1, thromboxane A2, fibrinogen, yếu tố tổ chức
Chỉ điểm viêm	CAMs (P và E-selectin, ICAM, VCAM) chemokine, yếu tố nhân κ -B
Tính thấm	Thụ thể cho sản phẩm sau cùng đường hoá bậc cao (AGEP).
Tân sinh mạch	Yếu tố phát triển nội mạc mạch

Bình thường hoạt động tế bào nội mạc mạch làm giảm trương lực mạch máu, hạn chế sự kết dính bạch cầu cũng như các phản ứng viêm trong các thành mạch, duy trì tính thấm mạch máu đối với chất dinh dưỡng, hormone, các chất trọng lượng phân tử lớn khác, bạch cầu, ức chế kết dính và ngưng tập tiểu cầu bằng cách sản xuất prostacyclin và NO, hạn chế hoạt động của quá trình đông máu bởi thrombomodulin/protein C, heparan sulfate/antithrombin và yếu tố tổ chức/tương tác ức chế con đường yếu tố tổ chức và điều hoà tiêu sợi huyết bằng sản xuất t-PA và chất ức chế PAI-1 của chúng.

Một trong các phân tử quan trọng được tổng hợp tại tế bào nội mạc là NO có tác dụng gây giãn mạch, chống ngưng tập tiểu cầu, chống tân sinh, giảm tính thấm và thuộc tính kháng viêm. Chất NO ức chế kết dính bạch cầu và liên quan trình diện chất VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) do cytokine và chất MCP-1 (monocyte

chemotactic protein-1), các hậu quả mà có ít nhất một phần tham gia ức chế sao chép yếu tố NF- κ B (nuclear factor κ B).

Tổn thương nội mạc có thể gây rối loạn chức năng nội mạc được biểu hiện khi thuộc tính bị thay đổi theo chiều hướng không tương thích trong trạng thái cơ bản hoặc sau khi kích thích. Rối loạn chức năng nội mạc có vai trò quan trọng không những trong khởi đầu xơ vữa động mạch mà còn trong tiến triển và hậu quả lâm sàng. Các nguy cơ như tăng cholesterol máu, rối loạn lipid máu, hút thuốc lá, đái tháo đường đều liên quan đến hoạt hoá nội mạc và rối loạn chức năng nội mạc. Vì thế hoạt hoá nội mạc được chấp nhận như là sự chuyển đổi (transducer) của các yếu tố nguy cơ xơ vữa.

Các yếu tố nguy cơ xơ vữa thường làm cho NO nội mạc giảm sút hoặc là do giảm sản xuất hoặc là do tăng giáng hoá. Ví dụ nồng độ cao LDL tăng sản xuất sản phẩm oxy phản ứng ROS (reactive oxygen species) và các NO dọn dẹp nhưng cũng gia tăng tương tác giữa NOS (NO synthetase) và caveolin-1 chất làm giảm sản xuất NO. Chất angiotensin II làm gia tăng NAD(P)H oxidase mạch máu, sản xuất superoxide và NO thu dọn và như thế giảm hiệu lực NO. Các tiến trình trên dẫn đến hoạt hoá nội mạc biểu hiện bởi gia tăng trình diện các phân tử kết dính

IV. ĐÁNH GIÁ RỐI LOẠN CHỨC NĂNG CỦA NỘI MẠC.

Bảng đánh giá rối loạn chức năng nội mạc ở người

Đánh giá	Giải thích về tổn thương rối loạn chức năng
Rối loạn giãn mạch phụ thuộc nội mạc	Giảm sản xuất chất giãn mạch và/hay tăng sản xuất chất co mạch
Tăng tỷ thoát qua màng mao mạch của albumin đánh dấu phóng xạ chích tĩnh mạch, microalbumin niệu và sCD146	Gia tăng thấm với chất có phân tử lớn
↑ Endothelin	Tăng sản xuất chất co mạch
↑vWF	Tăng hoạt tiền huyết khối và tiền đông máu
↑sThrombomodulin	Giảm hoạt chống đông
↑t-PA và PAI-1	Giảm hoạt tiêu sợi huyết
↑sE-selectin và sVCAM-1	Tăng dính và thấm đối với bạch cầu
↑sICAM-1	Hoạt hoá phản ứng viêm
↑fibronectin tế bào và collagen loại IV	Rối loạn tổng hợp cơ chất ngoại bào

Chức năng nội mạc không thể đánh giá trực tiếp ở người, đánh giá các loại rối loạn chức năng nội mạc có thể đạt được gián tiếp bằng đánh giá giãn mạch phụ thuộc nội mạc, nồng độ huyết tương của protein điều hoà dẫn chất từ nội mạc và có thể qua microalbumine niệu. Một vài thuộc tính mạch máu như cứng động mạch và dày lớp nội trung mạc (IMT) động mạch cảnh có lẽ một phần phụ thuộc nội mạc.

Nhiều nghiên cứu ngang ghi nhận rối loạn giãn mạch phụ thuộc nội mạc và nồng độ cao của các protein điều hoà dẫn chất nội mạc ở các bệnh nhân có các bệnh liên quan đến tổn thương nội mạc như là xơ vữa- huyết khối, tiền sản giật và viêm mạch máu cũng như những cá nhân có các nguy cơ xơ vữa-huyết khối.

Ngoài ra những bệnh nhân có rối loạn giãn mạch phụ thuộc nội mạc, nồng độ của các protein điều hoà dẫn chất nội mạc hoặc microalbumin niệu có dự hậu xấu về tim mạch

Trong bảng đánh giá rối loạn chức năng nội mạc

1. Các test đánh giá giãn mạch phụ thuộc nội mạc qua trung gian NO đánh giá tác dụng của các chất giãn mạch nội mạc như prostacyclin và EDHF (endothelium derived hyperpolarizing factor) và có thể nhằm rối loạn chức năng tế bào cơ trơn mạch máu

2. Chấp nhận nồng độ cao trong huyết tương của các chất trung gian dẫn chất nội mạc phản ánh rối loạn chức năng nội mạc trong các bệnh mạch máu (mạch vành, mạch cảnh) đòi hỏi

- Các loại tế bào khác không là nguồn quan trọng
- Tổng hợp quan trọng hơn là thanh thải trừ phi chất sau phụ thuộc nội mạc
- Chức năng nội mạc trong vi mạch tương đương chức năng trong mạch máu lớn, thành phần này, do sự việc là hệ thống nội mạc vi mạch với diện rộng và khả năng tổng hợp, là quan trọng khẳng định nồng độ huyết tương của các chất trung gian dẫn xuất nội mạc. lưu ý PAI-1 không những có thể sản xuất từ tế bào nội mạc mà còn tế bào gan, tế bào mỡ và tế bào cơ trơn mạch máu.

3. Tỷ lệ xuyên màng của albumin được khẳng định không những bởi nội mạc mà lại còn bởi thuộc tính hoá học và cơ học của cơ chất ngoại bào và bởi áp lực huyết động dữ liệu gần đây chất hoà tan CD146 thành phần globulin miễn dịch liên quan đến kiểm soát liên kết tế bào và tế bào (cell-cell cohesion) và tính thấm nội mạc, cung cấp nhiều thông tin liên quan của nội mạc với tính thấm mạch máu.

Tóm tắt các điều kiện phối hợp rối loạn chức năng nội mạc, chiến lược can thiệp rối loạn chức năng nội mạc và chất chỉ điểm rối loạn chức năng nội mạc.

Các điều kiện phối hợp với rối loạn chức năng nội mạc	Xơ vữa động mạch, tăng cholesterol máu, tăng LDL.C, giảm HDL.C, tăng Lp(a), tăng LDL.sd, LDL.C oxy hoá, tăng huyết áp, tăng homocystein, tuổi, viêm mạch máu, tiền sản giật, hội chứng chuyển hoá, đau thắt ngực không ổn định, đái tháo đường, hút thuốc lá chủ động và thụ động, tái tưới máu sau thiếu máu, xơ vữa động mạch, bypass tim phổi, mãn kinh, bệnh Kawasaki, bệnh Chagas, tiền sử gia đình bệnh mạch vành, nhiễm khuẩn, trầm cảm, ít hoạt động, béo phì, suy thận, tăng CRP, suy tim sung huyết, phì đại thất trái, sau ăn
Can thiệp nhằm cải thiện chức năng nội mạc	Ức chế enzym chuyển, ức chế thụ thể angiotensin, ức chế endothelin, statin, tetrahydrobiopterin, folate, tập thể dục, tăng nhạy insulin, giảm LDL, tăng HDL, chống oxy hoá, L-arginine, desferoxamine, glutathione, giảm homocystein, giảm CRP, giảm FFA
Các chất chỉ điểm hoà tan của rối loạn chức năng nội mạc	CAMs, yếu tố von Willebrand, nitrite, không tương thích (asymetric) dimethylarginine, CRP, tPA, fibrinogen, amyloid A

V. PHÁT HIỆN SỚM TỔN THƯƠNG XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH QUA ĐÁNH GIÁ TỔN THƯƠNG NỘI MẠC TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG

1. Đánh giá rối loạn chức năng nội mạc mạch

Thử nghiệm đánh giá chức năng nội mạc mạch trên người đòi hỏi nhiều thách thức. Nội mạc mạch phóng thích một số sản phẩm, nhưng vẫn chưa có một xét nghiệm máu đơn độc nào chứng minh được tính hữu dụng trong việc xác định chức năng nội mạc bình thường hay bất thường, nhất là ở giai đoạn sớm. Các thử nghiệm thường được dùng nhất để đánh giá chức năng nội mạc trên cơ thể sống đều dựa vào việc đo sự giãn mạch phụ thuộc nội mạc khi mạch máu đáp ứng với những kích thích bằng dược chất hoặc vật lý. Đặc tính này dựa vào khả năng của nội mạc phóng thích NO, nó không chỉ là một chất gây giãn mạch mà còn là một yếu tố chống ngưng tập tiểu cầu, sự kết dính đại thực bào, và sự tăng sinh của tế bào cơ trơn.

Chức năng nội mạc có thể đo được trực tiếp ở động mạch vành và động mạch ngoại biên bằng cách đo chức năng vận mạch sau khi truyền vào trong lòng động mạch một số chất làm gia tăng phóng thích NO nội mạc. Điều bất tiện của phương pháp này là bản chất xâm nhập của nó. Vì lý do này, những phương pháp không xâm nhập để đánh giá chức năng nội mạc đã được hình thành.

Phương pháp được sử dụng rộng rãi nhất là dựa vào siêu âm 2D đo đường kính động mạch khẩu lớn khi nó đáp ứng với áp lực đè ép trước đó gây ra giãn mạch phụ thuộc nội mạc. Giãn mạch không phụ thuộc nội mạc cũng có thể đánh giá bằng việc đo đường kính động mạch sau khi dùng nitroglycerin ngậm dưới lưỡi.

Trong thập niên 90, với siêu âm tần số cao khảo sát động mạch cánh tay để đánh giá sự giãn mạch qua trung gian dòng chảy (Flow Mediated Dilation) phụ thuộc nội mạc đã phát triển. Đây là một kỹ thuật đánh giá chức năng nội mạc. Kỹ thuật này kích thích phóng thích nitric oxide (NO), gây ra giãn mạch. Mức độ giãn mạch có thể tính toán được như một chỉ số của chức năng vận mạch (vasomotor function).

Thăm dò không xâm nhập của kỹ thuật cho phép lập lại nhiều lần để nghiên cứu hiệu quả của những can thiệp khác nhau có ảnh hưởng lên sự lành lặn của mạch máu. Mặc dù không phải là tiêu chuẩn vàng để đánh giá chức năng nội mạc hiện hữu, đo FMD ở động mạch cánh tay hoặc động mạch đùi qua siêu âm 2D là phương pháp nghiên cứu dùng nhiều nhất trên lâm sàng

Giãn mạch qua trung gian dòng chảy (Flow Mediated Vasodilation FMD):

Mạch máu có khả năng co giãn nhằm đáp ứng với những kích thích hóa học và vật lý tác động trong lòng mạch được gọi là khả năng tự điều hòa trương lực nhằm để điều chỉnh phân bố cũng như dòng chảy của máu đáp ứng với những thay đổi môi trường tại chỗ. Nhiều mạch máu đáp ứng với sự gia tăng dòng chảy hoặc áp lực chèn ép gây tắc hoàn toàn bằng cách giãn ra. Hiện tượng này được gọi là FMD. NO nguồn gốc nội mạc là chất trung gian cơ bản của hiện tượng FMD.

Cơ chế chính xác của việc phát hiện cấp thời của lực đè ép và sự dẫn truyền tín hiệu đến sau đó để điều chỉnh trương lực mạch máu vẫn chưa được biết đầy đủ. Màng tế bào nội mạc có chứa các kênh ion chuyên biệt, như các kênh kali được hoạt hóa bởi calcium, nó mở ra để đáp ứng với áp lực đè ép. Hiệu quả của việc mở kênh kali làm cường phân cực tế bào nội mạc, gia tăng dòng calcium đi vào. Calcium tác dụng như 1 enzyme tổng hợp NO, và sự hình thành NO sau đó gây ra FMD.

Tế bào nội mạc mạch bị tổn thương làm mất khả năng chống đông do giảm giải phóng và giảm tổng hợp thành phần Prostacyclin (PGI-2); giảm tổng hợp và giảm hoạt tính sinh học của protein C, protein S và thrombomodulin; giảm tiêu sợi huyết do rối loạn tổng hợp t-PA, PAI-I; tiếp quá nhiều protein thuận lợi cho sự kết dính tiểu cầu (yếu tố VIII-Willebrand); giảm sản xuất NO.

- Màng đáy mạch máu bị tổn thương dẫn đến hiện tượng tăng tổng hợp các protein cơ bản ngoài tế bào mà chủ yếu là collagen type IV. Proteoglycan, fibronectin và laminin mà hậu quả của chúng là làm giảm tính đàn hồi và làm rối loạn khả năng lọc của màng đáy.

- Bn ĐTD tế bào cơ trơn phát triển mạnh, phì đại, tăng sinh và loạn sản cũng góp phần làm rối loạn đông máu và tăng sinh huyết khối.

- Hệ thống thần kinh mất quân bình giữa giao cảm và đối giao cảm: kém nhạy cảm với các chất trung gian hoá học của hệ đối giao cảm như acetylcholin, do đó hiện tượng co mạch chiếm ưu thế.

Phương pháp đo FMD :

Do có nhiều nghiên cứu FMD ở những vị trí động mạch khác nhau trên cơ thể cũng như các cách tiến hành gây áp lực đè ép với khoảng thời gian khác nhau. Năm 2002 . Tổ chức Tim Mạch Đại Học Mỹ (American College of Cardiology Foundation) đã đồng thuận về kỹ thuật của phương pháp đo FMD.

Trang thiết bị chính là máy siêu âm Doppler 2D màu có phần mềm mạch máu với đầu dò tần số cao (trên 7,5 MHz).

Vị trí được chọn để đo đường kính trước và sau khi tạo ra kích thích đè ép là động mạch cánh tay đoạn trên hố khuỷu.

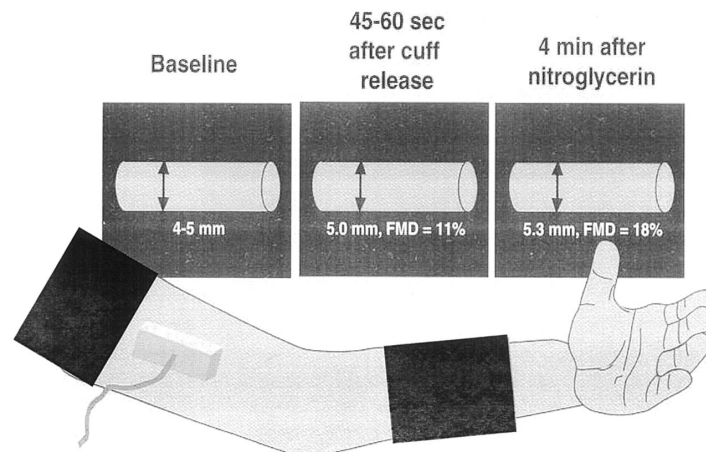
Khi kích thích đè ép gây tắc dòng chảy được tạo ra bằng một máy đo huyết áp với băng đo được quấn ở vị trí cánh tay trên chỗ động mạch được đo hoặc ở vị trí cẳng tay dưới. Thời gian định để đạt sự giãn mạch tối đa là 50 giây sau khi làm ngưng dòng chảy ở động mạch cẳng tay và 70 giây đối với động mạch cánh tay.

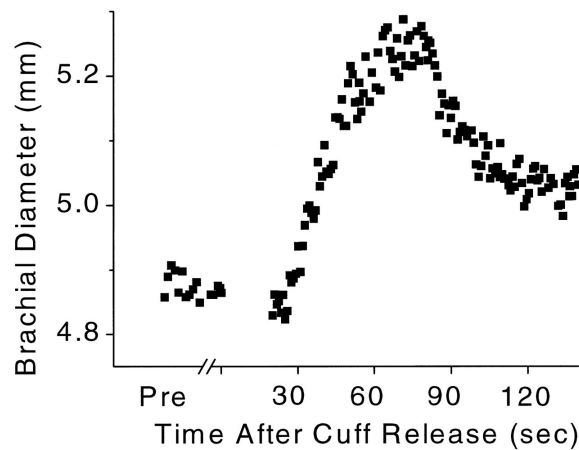
Do sự giãn mạch đạt đến mức tối đa khi động mạch bị đè tắt trong 5 phút, thời gian này được chọn làm thời gian làm ngưng dòng chảy.

Bơm áp lực bằng máy huyết áp lên mức vượt quá huyết áp tâm thu 50mmHg để làm tắc dòng chảy tạo ra kích thích và giữ trong 5 phút. Sau đó xả nhanh áp lực huyết áp để tạo ra phản ứng cường máu.

Đường kính động mạch cánh tay được đo trước và sau khi xả áp lực được đo tại cùng vị trí. Tỷ lệ phần trăm giữa đường kính sau khi tạo kích thích và đường kính trước đó gọi là FMD. Công thức tính FMD = $(D2 - D1)/D1 * 100 (\%)$

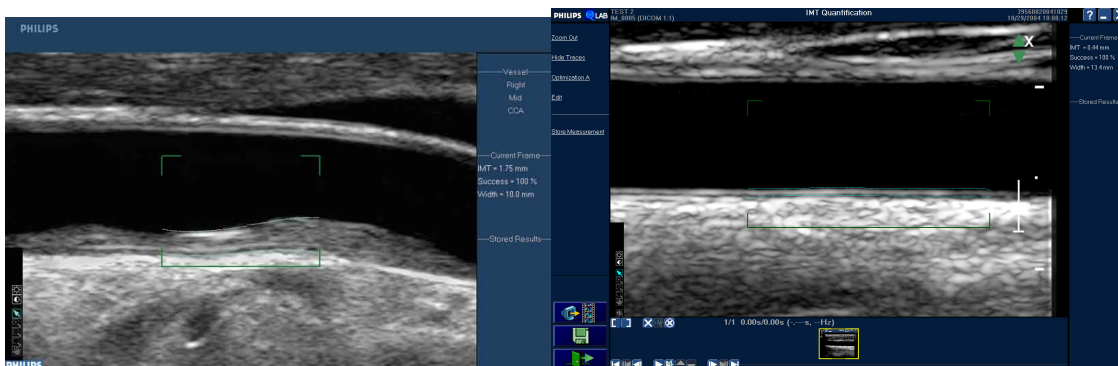
Có suy giảm chức năng nội mạc khi FMD < 5,0 %.





Hình 2 và 3: Sơ đồ minh họa hình ảnh siêu âm động mạch cánh tay để khảo sát đáp ứng dòng chảy trích dẫn theo Corretti, M. C. et al. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-265

2. Khảo sát bề dày lớp nội trung mạc (Intima Media Thickness)



Hình 4 và 5: siêu âm 2D bề dày lớp IMT bình thường (phải) và dày lên (trái)

Sau phương pháp đánh giá đáp ứng nội mạc qua trung gian dòng chảy, tổn thương sớm xơ vữa động mạch có thể phát bằng đo bề dày lớp nội trung mạc (IMT) bằng siêu âm 2D với đầu dò có độ ly giải cao $\geq 7,5$ MHz tại các động mạch nông như động mạch cảnh, động mạch chủ, động mạch đùi, động mạch khoeo....Phương pháp đo IMT bằng siêu âm 2D đã được Pignoli P. (1986) lần đầu tiên đề xuất

Về phương diện hình ảnh siêu âm, hệ thống mạch máu chia làm 2 nhóm bao gồm nhóm A trong đó về phương diện đại thể lòng mạch bình thường hoặc có giải mỡ (fatty streak) và nhóm B trong đó có tổn thương xơ vữa động mạch.

Trong nhóm A đặc trưng mạch máu biểu hiện dưới hình ảnh hai đường hồi âm song song được phân cách nhau bởi một khoảng giảm hồi âm hoặc không có hồi âm. Biểu đồ mặt cắt được xác định như là biểu đồ 2 đường trong đó đường bên trong (phía lòng mạch) thường đều đặn, mềm mại và mỏng hơn so với đường bên ngoài.

Tương quan với các hình này với mẫu tiêu bản lớn được chấp nhận với đường bên trong là nội mạc, đường giảm hồi âm là trung mạc và đường hồi âm bên ngoài là ngoại mạc. Vì vậy khi đo khoảng cách từ đường hồi âm bên trong đến khoảng phân

giới (interface) giữa đường giảm hồi âm và đường hồi âm thứ hai gọi là bề dày nội trung mạc (IMT) của thành mạch.

VI. KẾT LUẬN

Rối loạn chức năng và cấu trúc nội mạc mạch là những thương tổn đầu tiên của tiến trình xơ vữa động mạch. Ngoài sự hạn chế và kiểm soát các yếu tố nguy cơ gây rối loạn về chức năng và cấu trúc của nội mạc, việc phát hiện sớm tổn thương xơ vữa động mạch bằng 2 thăm dò không xâm nhập như đánh giá đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy (FMD) động mạch cánh tay và đo bề dày lớp nội trung mạc (IMT) của các động mạch nông như động mạch cảnh hoặc động mạch đùi góp phần cải thiện tiên lượng bệnh nhân có nguy cơ cao bị xơ vữa động mạch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, de Koning EJ. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *Eur Heart J*. 2005;26(4):363-8.
2. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol*, 2002;39:257-265.
3. De Roos NM, Bots ML, Schouten EG, Katan MB. Within-subject variability of flow-mediated vasodilation of the brachial artery in healthy men and women: implications for experimental studies. *Ultrasound Med Biol*. 2003 Mar; 29(3):401-6.
4. Donald AE, Halcox JP, Charakida M, Storry C et al. Methodological approaches to optimize reproducibility and power in clinical studies of flow-mediated dilation. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 20;51(20):1965-6.
5. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J*. 2003 Jun;145(6):943-51.
6. Fronck A, Allison M. Non-invasive assessment of endothelial activity in patients with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *Vasa*. 2008 May;37(2):137-42.
7. Hasan Korkmaz, Orhan Onalan. Evaluation of endothelial dysfunction: Flow-Mediated Dilation. *Endothelium*. Volum 15, Issue 4 July 2008, pages 157-163.
8. Hiroyoshi Komai, Yayoi Higami, Hisaharu Tanaka et al. Impaired flow-mediated endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation of the brachial artery in patients with arteriosclerotic peripheral vascular disease. *Angiology*, 2008. Vol 59, No1:52-56.
9. Jadhav UM, Sivaramakrishnan A, Kadam NN. Noninvasive-Assessment-of-Endothelial dysfunction by brachial artery flow-mediated dilatation in prediction of coronary artery disease in Indian subjects. *Indian Heart J*. 2003;55:44-48.
10. Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, Marniemi J, Helenius H, et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults : the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation*. 2004 Nov 2;110(18):2918-23.

11. Korkmaz H, Onalan O. Evaluation of endothelial dysfunction: flow-mediated dilation. *Endothelium*. 2008 Jul-Aug;15(4):157-63.

ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN CHỨC NĂNG NỘI MẠCH

Nguyễn Hải Thủy

Trường Đại Học Y Dược Huế

I. BỆNH NGUYÊN RỐI LOẠN CHỨC NĂNG NỘI MẠCH

Nội mạc mạch máu (vascular endothelium) là một lớp tế bào nằm ở giữa lòng mạch máu và lớp tế bào cơ trơn mạch máu. Về phương diện chuyển hoá lớp nội mạc hoạt động và sản xuất một số chất trung gian liên quan đến vận mạch trong đó chất nitric oxide (NO) dẫn xuất từ tế bào nội mạc là chất cơ bản trong duy trì sự hằng định nội môi mạch máu .

Nội mạc mạch máu là một cơ quan cận nội tiết lớn, nó tiết ra nhiều yếu tố điều hòa trương lực mạch máu, giúp phát triển của tế bào, các tương tác của bạch cầu và tiểu cầu và đặc tính sinh đông. Những nhận cảm và đáp ứng của nội mạc đối với vô số các kích thích bên ngoài và bên trong thông qua các phức hợp thụ thể màng tế bào và những cơ chế truyền tải tín hiệu, dẫn đến sự tổng hợp và phóng thích các chất hoạt mạch, các yếu tố phát triển và điều hòa đông máu.

Vai trò của nội mạc mạch máu trong bệnh lý ở người gần đây đã trở thành tâm điểm nghiên cứu của các nhà khoa học. Suy giảm chức năng nội mạc có liên quan với một số tình trạng bệnh lý như đái tháo đường, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, béo phì ... Rối loạn chức năng nội mạc là một trong những dấu hiệu chính và sớm của bệnh xơ vữa mạch, dự báo những thay đổi xơ vữa động mạch

Nguyên nhân gây rối loạn chức năng nội mạc

Các điều kiện phối hợp với rối loạn chức năng nội mạc	Xơ vữa động mạch, tăng cholesterol máu, tăng LDL.C, giảm HDL.C, tăng Lp(a), tăng LDL.sd, LDL.C oxy hoá, tăng huyết áp, tăng homocystein, tuổi, viêm mạch máu, tiền sản giật, hội chứng chuyển hoá, đau thắt ngực không ổn định, đái tháo đường, hút thuốc lá chủ động và thụ động, tái tưới máu sau thiếu máu, xơ vữa động mạch, bypass tim phổi, mãn kinh, bệnh Kawasaki, bệnh Chagas, tiền sử gia đình bệnh mạch vành, nhiễm khuẩn, trầm cảm, ít hoạt động, béo phì, suy thận, tăng CRP, suy tim sung huyết, phì đại thất trái, sau ăn
Can thiệp nhằm cải thiện chức năng nội mạc	Ức chế enzym chuyển, ức chế thụ thể angiotensin, ức chế endothelin, statin, tetrahydrobiopterin, folate, tập thể dục, tăng nhạy insulin, giảm LDL, tăng HDL, chống oxy hoá, L-arginine, desferoxamine, glutathione, giảm homocystein, giảm CRP, giảm FFA
Các chất chỉ điểm hoà tan của rối loạn chức năng nội mạc	CAMs, yếu tố von Willebrand, nitrite, không tương thích (asymetric) dimethylarginine , CRP, tPA, fibrinogen, amyloid A

II. ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN CHỨC NĂNG NỘI MẠCH

Rối loạn chức năng nội mạc là giai đoạn sớm của xơ vữa động mạch nói riêng và tổn thương mạch máu nói chung. Khi xuất hiện các dấu chứng lâm sàng của bệnh xơ

vữa mạch thường là bệnh đã ở giai đoạn bộc phát và khi đó việc xử trí thường là chỉ làm giảm nhẹ bệnh hoặc nhằm vào việc bảo vệ thứ phát. Vì vậy phòng ngừa bệnh xơ vữa động mạch ở giai đoạn sớm có thể đạt được bằng cách phát hiện và điều trị rối loạn chức năng nội mạc, một trong những thay đổi quan trọng nhất ở giai đoạn tiền lâm sàng của bệnh xơ vữa động mạch.

Bệnh nhân ĐTĐ đặc biệt là ĐTĐ type 2 là một bệnh lý với nhiều yếu tố nguy cơ phối hợp trên cùng bệnh nhân. Vì thế song song với kiểm soát đường huyết việc dự phòng và điều trị các yếu tố nguy cơ phối hợp rất quan trọng

1. Thay đổi lối sống và kiểm soát chế độ tiết thực

Một số nghiên cứu ghi nhận thay đổi lối sống và kiểm soát chế độ tiết thực là một trong những biện pháp hỗ trợ và góp phần cải thiện tình trạng rối loạn chức năng nội mạc, Lavrensic A và CS (2000) nghiên cứu hiệu quả của tập thể dục lên FMD ở đối tượng 29 người có hội chứng chuyển hóa tuổi từ 40 đến 60. Kết quả 3 lần tập thể dục mỗi tuần trong 12 tuần thì FMD gia tăng đáng kể so với trước tập ($5,3 \pm 2,8\%$ trước tập so với $7,3 \pm 2,7\%$ sau tập, $p < 0,05$). Nicholas Tentoluris và CS (2008) nghiên cứu tác dụng của bữa ăn giàu acid béo bão hòa và không bão hòa đối với FMD ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Kết quả sau bữa ăn giàu acid béo bão hòa, FMD giảm có ý nghĩa thống kê. Ngược lại nhóm dùng bữa ăn có acid béo không bão hòa (dầu ô liu) thì FMD thay đổi không đáng kể. Nghiên cứu này gợi ý chế độ ăn với chất béo không bão hòa có thể giúp cải thiện rối loạn chức năng nội mạc.

2. Kiểm soát đường huyết

Tăng đường huyết là một trong những nguy cơ gây rối loạn chức năng nội mạc. Vì thế việc kiểm soát tốt đường huyết dưới mọi hình thức là điều trị cơ bản nhằm hạn chế tổn thương nội mạc ở bệnh nhân ĐTĐ. Nhiều nghiên cứu ghi nhận tăng nồng độ glucose máu gây rối loạn giãn mạch phụ thuộc nội mạc. Giảm nồng độ glucose máu ngoài làm giảm nồng độ insulin còn góp phần cải thiện chức năng nội mạc. Vì thế điều trị cần nhắm đến là hạ đường huyết và tăng nhạy của insulin.

3. Ức chế PKC

Tăng đường máu có thể gia tăng hoạt hoá PKC trong đó gia tăng stress oxy hoá. Sử dụng các chất ức chế PKC có thể phục hồi chức năng mạch máu và cũng làm gia tăng sự trình bày mRNA của eNOS trong tế bào nội mạc động mạch chủ. Gần đây, chất ức chế PKC, LY33531 đã được sử dụng. Thuốc này làm bình thường lưu lượng máu võng mạc, tỷ lệ lọc cầu thận song song với tác dụng ức chế PKC.

Beckman và cộng sự nhận thấy ức chế PKC β làm giảm sự rối loạn giãn mạch phụ thuộc nội mạc ở người khoẻ mạnh được làm tăng đường máu.

4. Các chất ức chế tổng hợp AGE.

Sản phẩm AGE là kết quả rối loạn về lâu dài của protein đối với tăng đường máu với các tác dụng làm giảm NO trực tiếp và gia tăng stress oxy hoá. Chất aminoguanidine, chất ức chế tổng hợp AGE cho thấy làm giảm nồng độ AGE và cải thiện chức năng nội mạc ở động vật thí nghiệm.

5. Tetrahydrobiopterin

Tăng đường máu làm tăng stress oxy hoá có thể làm gia tăng biến đổi NO thành peroxynitrite, chất làm tổn thương chức năng thành mạch. Giảm stress oxy hoá có thể phục hồi chức năng thành mạch hơn là cung cấp NO. Tăng đường huyết kéo dài và

tăng cholesterol máu gây ra sự không liên kết của eNOS và làm giảm sản xuất NO. Nghiên cứu trên động vật bị đái đường thực nghiệm và bệnh nhân tăng Cholesterol ghi nhận sử dụng chất Tetrahydrobiopterin làm phục hồi giãn mạch phụ thuộc nội mạc. Tuy nhiên chưa khẳng định các nghiên cứu bệnh nhân ĐTD.

6. L-arginine

L-arginine cung cấp cơ chất cho NO, sử dụng L arginine tỏ ra có hiệu quả cho người lẫn động vật. Tiết thực L arginine trong 10 tuần cho thấy dự phòng dày nội mạc động mạch vành và giảm phản ứng tiêu cầu ở thỏ bị tăng cholesterol. Dùng L arginine đường uống làm giảm tân sinh nội mạc tổn thương sau khi nong bóng ở thỏ tăng và không tăng cholesterol máu. Ở người sử dụng L arginine làm giảm sự tăng hoạt động tiêu cầu ở người tăng cholesterol máu. Dùng L arginine tĩnh mạch giảm đề kháng mạch ngoại biên và giảm huyết áp tâm thu và tâm trương, cải thiện giãn mạch vành phụ thuộc nội mạc nhằm đáp ứng acetylcholin trong mạch vành ở người tăng cholesterol và cải thiện luồng máu ở động mạch chi dưới bị thiếu máu. Nhóm Deanfield ghi nhận cung cấp L-arginine không cải thiện giãn mạch qua trung gian dòng chảy ở bệnh nhân ĐTD phụ thuộc insulin.

7. Estrogen

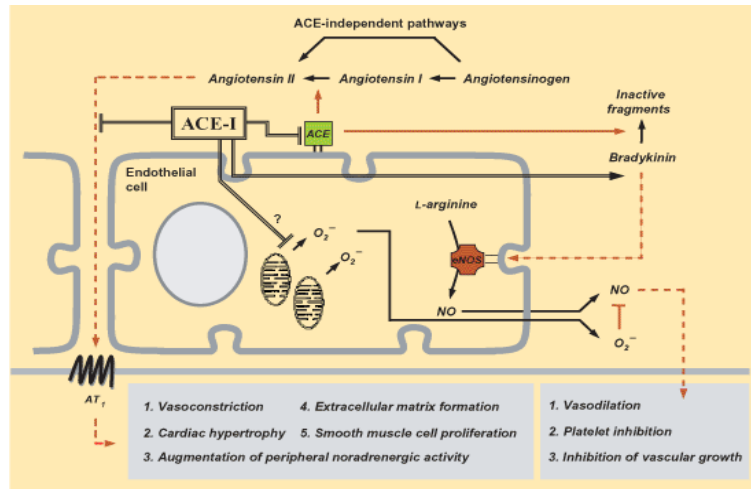
Tần suất bệnh động mạch vành ở phụ nữ tiền mãn kinh thấp hơn nam giới cùng độ tuổi trong đó giải thích một phần nhờ ảnh hưởng Estrogen. Estrogen có các tác dụng quan trọng trên chức năng thành mạch mà không hoàn toàn giải thích dựa trên sự cải thiện lipid máu. Bệnh nhân nữ ĐTD có cùng nguy cơ tim mạch như là người nam không ĐTD được đề xuất rằng, họ đã bị giảm tác dụng bảo vệ tim mạch của Estrogen như là người phụ nữ tiền mãn kinh khác.

Estrogen có những tác dụng có lợi, không những ức chế ngưng tập tiểu cầu mà còn có tác dụng chống oxy hoá và tác dụng chống tân sinh trên cơ trơn mạch máu. Nhiều nghiên cứu đã chứng tỏ rằng Estrogen cải thiện sự giãn mạch phụ thuộc nội mạc ở động vật bị cắt buồng trứng và phụ nữ hậu mãn kinh. Cơ chế có thể là do thúc đẩy sản xuất eNOS hoặc là do ức chế cơ mạch phụ thuộc Prostaglandine H synthase prostanoid. Lim và cộng sự đã ghi nhận rằng liệu pháp hormone thay thế cải thiện các phản ứng vi mạch ở phụ nữ sau mãn kinh khoẻ mạnh. Tác dụng này có vẻ yếu ở phụ nữ ĐTD type 2. Tuy nhiên liệu pháp hormone thay thế cải thiện hoạt hoá nội mạc được quyết định bởi một phân tử kết dính nội bào hoà tan ở những phụ nữ ĐTD type 2.

8. Các chất ức chế enzym chuyển

Các chất ức chế enzym chuyển cho thấy cải thiện chức năng nội mạc và làm giảm sự phát triển xơ vữa động mạch ở các động vật thí nghiệm có tăng cholesterol máu dựa vào tác dụng độc lập với tác dụng hạ huyết áp. Tương tự, nghiên cứu HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) đã chứng tỏ rằng chất ramipril (ức chế enzym chuyển) trong dự phòng các biến cố tim mạch ở bệnh nhân ĐTD mặc dù cơ chế của tác dụng này chưa rõ. Các thử nghiệm lâm sàng đã chứng tỏ rằng chất quinapril (ức chế enzym chuyển) cải thiện chức năng nội mạc ở bệnh nhân không ĐTD có bệnh mạch vành. Các nghiên cứu đánh giá tác dụng của ức chế men chuyển trên bệnh nhân ĐTD type 1 có những kết luận bàn cãi trong đó một số nghiên cứu chứng tỏ rằng ức chế enzym chuyển không có tác dụng trên chức năng thành mạch ở bệnh nhân ĐTD type 1 sau 6 tháng điều trị. Tuy nhiên, O'Driscoll và cộng sự ghi nhận cải thiện chức năng nội mạc do ức chế enzym chuyển ở bệnh nhân ĐTD phụ thuộc insulin.

Ức chế men chuyển cũng cải thiện chức năng nội mạc phụ thuộc NO cơ bản và kích thích ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 bao gồm bệnh nhân bị tăng huyết áp và bệnh thận ĐTĐ. Tuy nhiên, không thấy hiệu quả của ức chế enzym chuyển trên bệnh nhân có hội chứng kháng insulin. Các chất ức chế enzym chuyển có một số tác dụng có lợi trên cấu trúc và chức năng mạch máu. Đặc biệt, chúng thúc đẩy hiệu quả sinh học của NO. Chất sau này có thể là do giảm sản xuất qua trung gian angiotensin II của superoxides hoặc thông qua ức chế giáng hoá bradykinin, một chất có tiềm năng kích thích NO phóng thích



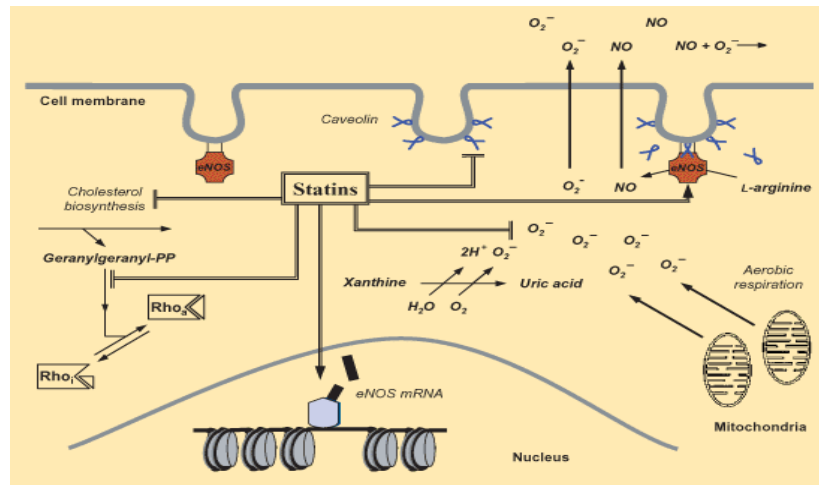
Sơ đồ cơ chế tác dụng ức chế enzyme chuyển trên nội mạc mạch

9. Ức chế HMG CoA Reductase

Nhiều thử nghiệm lâm sàng đã khẳng định rằng nhóm Statins làm giảm đáng kể tỉ lệ tử vong và mắc bệnh tim mạch. Ngoài ra, điều trị giảm lipid máu cũng cải thiện chức năng nội mạc. Cải thiện rối loạn giãn mạch phụ thuộc nội mạc xảy ra trên bệnh nhân ĐTĐ có rối loạn lipid là rất ít và phối hợp.

Akalin A và CS (2008) nghiên cứu tác dụng của Atorvastatin lên FMD ở người đái tháo đường type 2. Kết quả cho thấy Atorvastatin cải thiện có ý nghĩa chức năng nội mạc (thông qua FMD) ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Rối loạn giãn mạch phụ thuộc nội mạc ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 có rối loạn lipid máu được ghi nhận là cải thiện với điều trị fibrate (chất làm giảm nồng độ triglyceride huyết thanh) nhưng không phải với statins



Cơ chế tác dụng nhóm statin trên tế bào nội mạc

10. Arginine nghịch lý (Arginine paradox)

Các tác dụng có lợi của L-Arginine ngoại sinh trên mạch máu của một số tình trạng bệnh lý với sự gia tăng nồng độ nitrate và cGMP huyết tương trong quá trình điều trị L-arginine đã đề xuất sự cung cấp nhiều L-arginine có thể kích thích hoạt động NOS. Tuy nhiên điều đang thắc mắc là sử dụng arginine ngoại sinh sẽ đưa đến sản xuất nitric oxide khi nồng độ arginine ngoại bào luôn phù hợp trong sự gia tăng quá mức nhu cầu của NOS, một hiện tượng gọi là arginine nghịch lý.

Điều này lần đầu tiên được chứng tỏ ở thỏ bị tăng cholesterol máu và cũng được quan sát trên bệnh nhân tăng áp phổi. nhiều giải thuyết đối với hiện tượng này.

Đây là có thể là do chất ức chế nội sinh của NOS,ADMA, có thể đối kháng với nồng độ nội bào bình thường của L-arginine. Và cung cấp thêm arginine được đòi hỏi để khắc phục sự khiếm khuyết của cơ chất NOS.

Thứ hai. Vì eNOS định vị ưu thế vị trí nội bào đặc biệt được biết là caveolae, nồng độ tại chỗ của L-arginine trong vi môi trường này có thể khác với nội mạch. Vẫn chưa rõ làm thế nào sự định vị đặc hiệu của eNOS bởi caveolae có thể ảnh hưởng đến cơ chất tại chỗ thích hợp, nhưng cơ chế liên quan sự đồng định vị của eNOS của một vài chất vận chuyển arginine (ví dụ vận chuyển acid amine cation -1 (cationic amino acid transporter-1). Sự thành lập của phức hợp caveolar như thế có vẻ thuận lợi chuyển giao arginine từ eNOS

Điều quan trọng để nhận biết là tác dụng giãn mạch của L-arginine không hoàn toàn trung gian trực tiếp bởi nitric oxide. L-arginine có thể ức chế trương lực giao cảm ngoại biên đưa đến giãn mạch qua sự chuyển hoá của nó, chất abmatine, kích thích thụ thể alpha2 trung ương. Thêm vào đó arginine cũng kích thích phóng thích nhiều hormone như glucagon, prolactin và growth hormone có thể gây tác dụng giãn mạch. Ngoài ra một vài mạch máu và tác dụng khác của arginine bị phân chia bởi loại đồng phân hình thái của chúng, D-arginine, không phải cơ chất của NOS. Cơ chế phức tạp qua đó L-arginine có thể cải thiện chức năng mạch máu trong một vài tình huống đáng được thăm dò sau này.

11. Nitrovasodilator/Nitric oxide donor

Các loại giãn mạch nitro (Nitrovasodilator) như amyl nitrite, glyceryl trinitrate, sodium nitroprusside và molsidomine là tiền chất và có tác dụng sau khi chuyển hoá thành nitric oxide. Vì thế được gọi là cho nitric oxide (nitric oxide donor). Dựa trên các thuộc tính giãn tĩnh mạch các thuốc được sử dụng trong suy tim và đau thắt ngực.

Nitrosoglutathion là phức hợp của nhóm nitrosothiol đã nghiên cứu rộng rãi trên người. thuốc có tác dụng kháng ngưng tập tiểu cầu, cân bằng giãn động và tĩnh mạch hơn nitrate hữu cơ. Nitrosoglutathione ức chế hoạt hoá tiểu cầu trong động mạch vành sau khi nong vành và làm cầu nối. Vì thế nitrosothiol có thuốc tính được học trong điều trị thiếu NO và có thể chất cho nitric oxide loại có thể được triển khai khác hơn thuốc hiện tại

12. Nitric oxide dạng hít (Inhalation of nitric oxide)

Nitric oxide dạng hít cải thiện một số trường hợp mao mạch phổi, bao gồm tăng áp phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh, tăng áp phổi thứ phát sau thiếu khí mạn, hội chứng suy hô hấp người lớn. Thuốc còn có tiềm năng trong cải thiện phù phổi cấp và chứng methaemoglobinaemia.

13. Chuyển đổi gen (Gene transfer)

Chuyển đổi trực tiếp gen NOS đồng dạng đến thành mạch bị rối loạn vận mạch và có vai trò trong điều trị các bệnh tim mạch . Sự tiếp cận này cho thấy hiệu quả trong các thử nghiệm về bệnh mạch máu của các động vật thí nghiệm. Điều trị gen mạch máu của dẫn chất eNOS đến tổ chức đặc biệt thúc đẩy sản xuất NO ở vị trí cần quan tâm. Chuyển gen NOS thực hiện lần đầu tiên năm 1995, khi eNOS cDNA, đã lấy từ động mạch cảnh của chuột sau khi tổn thương do nong bóng. trong một phức hợp với virus ngưng kết của Nhật Bản. Điều này đã tạo ra một sự giảm tân sinh nội mạc ở ngày thứ 14. Sau đó một kết quả tương tự được khẳng định bởi một nhóm nghiên cứu khác ở động mạch và tĩnh mạch chẫu và vành ghép.

Gen trị liệu cũng lan rộng từ chuyển giao tại chỗ cho đến hệ thống. Đưa một liều eNOS cDNA của rắn vào hệ thống tuần hoàn qua tĩnh mạch đuôi của chuột bị tăng huyết áp tự phát kết quả tăng sản xuất và bài tiết cGMP và nitrite/nitrate, và giảm đáng kể huyết áp tâm thu kéo dài 12 tuần.

14. Ức chế NOS

Dùng ức chế iNOS cho thấy cải thiện thay đổi huyết động qua trung gian với NO trong thực nghiệm của choáng nhiễm khuẩn. Điều trị tĩnh mạch L-NMMA dẫn chất arginine (arginine analogue L-NMMA) làm cải thiện sự giảm đề kháng mạch máu ngoại biên và giảm huyết áp động mạch ở chó nhiễm nội độc tố. Các tác dụng tương tự với L-NMMA cũng đã khẳng định ở người. Tuy nhiên tăng áp phổi và giảm cung lượng tim cũng ghi nhận sau khi dùng ức chế NOS. Trong tương lai phát triển thuốc trong lãnh vực này nhắm vào dạng NOS đồng dạng đặc hiệu cũng như cấp độ của ức chế đòi hỏi sản xuất các dược phẩm có hiệu quả tối ưu.

15. Chống oxy hoá (Antioxidants)

Từ khi stress oxy hoá gây biến chứng rối loạn chức năng nội mạc, nhiều nghiên cứu về vai trò thuốc chống oxy hoá trên chức năng mạch máu và dự phòng biến chứng tim mạch. Chính vitamine C (ascorbic acid) đường tĩnh mạch cánh tay cải thiện giãn tĩnh mạch phụ thuộc nội mạc ở bệnh nhân ĐTĐ type 2, người hút thuốc lá và tăng cholesterol máu. Tương tự dùng vitamin C ở bệnh nhân bệnh mạch vành cải thiện giãn mạch qua trung gian dòng chảy. Tác dụng này có lợi xảy ra nhanh sau 2 giờ và kéo dài

30 ngày. Ngoài ra dùng vitamin C còn cải thiện giãn mạch phụ thuộc nội mạc ở động mạch thượng tâm mạc bệnh nhân tăng huyết áp không có bệnh mạch vành. Ở bệnh nhân bệnh mạch vành phối hợp vitamin C và L-arginine gây gia tăng giãn mạch đáng kể. Ngoài ra vitamin C có một số tác dụng tiền oxy hoá (pro-oxidant effects) trong một số tình huống.

Vitamin C

Rối loạn chức năng nội mạc trong ĐTD type 1 và 2 là do bất hoạt chất NO bởi các gốc tự do dẫn xuất oxy. Có một sự giảm nồng độ chất chống oxy hoá nội sinh bao gồm chất superoxide dismutase và catalase ở động vật ĐTD thí nghiệm. Ngoài ra nhiều nghiên cứu lâm sàng đã ghi nhận có sự giảm nồng độ vitamin C và E nội sinh ở ĐTD type 1 và type 2. Bất cứ các phương tiện làm giảm stress oxy hoá đều có tiềm năng cải thiện giãn mạch phụ thuộc nội mạc. Timimi và cộng sự, Ting và cộng sự ghi nhận khi truyền vào trong vitamin C vào trong động mạch cải thiện sự giãn mạch phụ thuộc nội mạc ở bệnh nhân ĐTD type 1 và type 2. Ngoài ra, truyền vitamin C cải thiện rối loạn chức năng nội mạc ở những người khoẻ mạnh được gây tăng đường máu.

Vitamin E

Vitamine E (α -tocopherol) tan trong mỡ, trong thiên nhiên gồm 8 dạng khác nhau của hai hợp chất đó là tocopherol và tocotrienol. (1)Tocopherol được phân bố rộng rãi nhất trong thiên nhiên, nó có cấu trúc vòng với một chuỗi dài bên cạnh, và có bốn dạng là α -toco, β -toco, γ -toco, và δ -tocopherol (chúng được phân biệt bằng số lượng và vị trí gắn của nhánh methyl trên vòng). Trong đó α -tocopherol là chất có hoạt tính sinh học nhiều nhất và (2) Tocotrienol cũng có bốn dạng như vậy và được phân biệt với tocopherol bằng chuỗi dài không bão hòa.

Dạng vitamin E có nguồn gốc tổng hợp chính là tất cả các racemic- α -tocopherol là một hỗn hợp gồm 8 đồng phân quang học. Cả hai dạng tự nhiên và tổng hợp của vitamin E đều có cùng công thức phân tử, nhưng khác nhau về cấu trúc không gian ba chiều. Chức năng chính của Vitamin E trong cơ thể là tác động như là chất chống oxy hóa - nó được xem là hàng phòng thủ trước tiên chống lại quá trình peroxyd hóa lipid.

Ở mức tế bào Vitamin E tác động để bảo vệ màng tế bào khỏi sự tấn công của gốc tự do làm tổn hại đến màng tế bào – nó thực sự hội nhập vào lớp lipid kép xung quanh tế bào. Như là một chất thu dọn gốc tự do, Vitamin E bảo vệ các acid béo không bão hòa (PUFA) và cholesterol trong màng tế bào.

Các tế bào hồng cầu (RBCs) có hàm lượng PUFA cao và Vitamin E có nhiệm vụ bảo vệ hồng cầu khỏi bị huyết tán. Như là một chất chống oxy hóa nội tế bào, Vitamin E tiết kiệm selenium, chất này chứa trong enzym glutathion peroxydase. Đây là thành phần khác của hệ thống phòng thủ chống oxy hóa của cơ thể và bảo vệ những chất tương tự chất béo khác như Vitamin A khỏi bị phân hủy.

Vitamin E giữ vai trò là một chất thu dọn và chống oxy hóa, nó cải thiện được chức năng tế bào nội mạc, bẫy các gốc oxy tự do, ức chế sự kết dính và phóng thích cytokine của các tế bào đơn nhân ở lớp nội mạc.

Một số nghiên cứu ghi nhận Vitamine E có tác dụng ức chế sự kết dính và ngưng tập tiểu cầu qua cơ chế phụ thuộc protein kinase C. Vitamin E còn điều hòa sự ngưng tập tiểu cầu bằng tác động ức chế hoạt động của cyclooxygenase và làm giảm sự sinh tổng hợp prostaglandin (throm boxan).

Trên thí nghiệm cũng như trên thực tế, nhiều bằng chứng cho thấy khi điều trị bằng vitamin E có thể làm đảo ngược hoạt động của protein kinase C mà chúng ta biết

hoạt động này chịu trách nhiệm chính trong rối loạn chức năng nội mạc mạch máu ở bệnh nhân ĐTD.

Ngoài ra, vitamin E còn cải thiện được chức năng gây giãn động mạch qua NO và duy trì sự toàn vẹn, tính ổn định protein của màng tế bào. Theo Pathania và cs (1998) và Lang và cs (2000) đã có những minh chứng về vai trò của vitamin E ở động mạch chủ, ở phổi và nhiều cơ quan khác

Vitamin E là chất đầu tiên chống lại hiện tượng peroxy hóa của acide béo đa không bão hòa (polyunsaturated) chứa trong phospholipid của màng tế bào và màng nội bào bởi vì nó gắn kết với các gốc peroxy tự do. Vitamin E còn kết hợp với hàng loạt các sản phẩm oxy hoạt động như oxy đơn dạng, các gốc peroxy tự do. NO có thể tương tác với các anion superoxide (O_2^-), tạo ra nhân peroxy nitrite oxy độc ($ONOO^-$). Peroxynitrite do sự nitrat hóa các residues tyrosine làm thay đổi cả chức năng và cấu trúc protein trong những con đường tín hiệu.

Trước đây, người ta đã biết có tình trạng tăng peroxy nitrite và sự hiện diện quá mức của nitrotyrosine trong protein ở bệnh nhân ĐTD. Mô phản ứng dương tính với nitrotyrosine đã được dùng như là chất chỉ điểm gián tiếp của stress oxy hóa. Trong Y văn cũng đã cho thấy vai trò hướng thần kinh mạnh của vitamin E ở những động vật bị tình trạng thiếu máu. Do vậy nó có tác dụng giảm stress oxy hóa ở bệnh nhân suy tim xung huyết, cơ chế thì chưa được rõ nhưng có thể nó tham gia một phần vào việc cải thiện áp lực trong coporal. Tóm lại, có nhiều bằng chứng cho thấy tác dụng tốt của vitamin E trong quần thể bệnh nhân ĐTD.

Evans và cs (2002) ghi nhận tăng đường máu có thể đưa đến hoạt hóa các kinase và các protein kinase hoạt tính stress chịu trách nhiệm trong nhiều thay đổi bệnh lý được biết trên quần thể này. Vitamin E dường như cải thiện tác động của insulin ở người bị đái tháo đường. Như là tác động của một chất chống oxy hóa, nó có thể bảo vệ cấu trúc màng tế bào lỏng lẻo khỏi sự gia tăng peroxy hóa lipide và ngăn cản sự hư hỏng chức năng của các tác nhân vận chuyển glucose.

Các công trình nghiên cứu về tác động của Vitamin E trên bệnh nhân ĐTD đã sử dụng liều từ 100 IU đến 900 IU. Trong một thử nghiệm lâm sàng, nhóm bệnh nhân ĐTD đã điều trị nhận 100 IU Vitamin E kết quả giảm 10% lượng HbA_{1c} và giảm 24% nồng độ glucose máu trên các bệnh nhân này.

Ngoài vitamin E một số chất cũng được đề cập có tác dụng chống oxy hoá đã được trình bày như vitamin C, Betacaroten, selenium, magnesium...

Chất ức chế PDE type 5

Những kết quả nghiên cứu gần đây về Vardenafil, Tadalafil, Sildenafil cho thấy tác dụng của các chất trên có thể giảm stress oxy hóa liên quan với tác dụng hạ đường máu và hạ lipid máu của chúng ở bệnh nhân ĐTD, bên cạnh đó như một yếu tố xúc tác, chúng có thể làm giảm hiện tượng peroxy hóa lipid. Việc điều trị phối hợp chống oxy hóa và chất ức chế PDE type 5 là một tiếp cận điều trị rất hữu ích. Mặc dù có nhiều nghiên cứu cho thấy chống oxy hóa trên ĐTD không kết quả, nhưng vẫn còn quá sớm để khẳng định điều này. Alpha lipoic acid có kết quả trong bệnh lý thần kinh. Bệnh nhân ĐTD có nguy cơ stress oxy hóa nhiều hơn quần thể chung.

Dựa trên những hiểu biết mới về sinh lý bệnh của stress oxy hóa, cần có những nghiên cứu về chất ức chế thành lập các gốc phản ứng. Các tác nhân dự kiến là ty thể trọng lượng phân tử thấp, SOD bào tương, đồng vận catalase, L-propionyl carnitine,

PKC- beta inhibitor LY-333531, peroxy nitrite catalyst FP15 và DNP không gắn ty thể.

Kết luận nhiều chứng cứ về tác dụng có hại của stress oxy hóa trên chức năng mạch máu và liên kết với cơ chế bệnh sinh đối với biến chứng ĐTD rất thuyết phục. Trong khi đó thiếu các chứng cứ về tác dụng có lợi chống oxy hóa của các vitamine.

Vì thế hội ĐTD Hoa Kỳ nhấn mạnh vai trò vitamine chống oxy hóa với bệnh lý tim mạch chưa đủ thuyết phục. Vì thế cần có nhiều nghiên cứu về sinh lý bệnh của stress oxy hóa và vai trò của điều trị chống oxy hóa sẽ được tiếp cận trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Akalin A, Temiz G, Akcar N, Sensoy B. Short term effects of atorvastatin on endothelial functions and oxidized LDL levels in patients with type 2 diabetes. *Endocr J.* 2008. 55(5):861-6.

2. Asnani S, Kunhiraman B, Jawa A, Akers D, Lumpkin D. Pioglitazone restores endothelial function in patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Metab Syndr Relat Disord.* 2006. Fall. 4(3): 179-84.

3. Ennio Ongini, Francesco Impagnatiello, Albino Bonazzi, Massimiliano Guzzetta. Nitric oxide (NO)-releasing statin derivatives, a class of drugs showing enhanced antiproliferative and antiinflammatory properties. *PNAS.* June 1,2004, vol.101. no 22: 8497-8502.

4. Hink U; Tsilimingas N; Wendt M; Munzel. T. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus: Therapeutic implications. *Treatments in Endocrinology*, volume 2, number 5, 2003: 293-304

5. Lavrensic A, Salobir BG et al. Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the polymetabolic syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2000,20:551.

6. Nicholas Tentolouris, Christina Arapostathi, Despoina Perrea et al. Differential effects of two isoenergetic meals rich in saturated or monounsaturated fat on endothelial function in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2008 Dec;31(12):2276-8.

7 Jeannette Schultz Johansen, Alex K Harris, David J Rychly and Adviyee Ergul (2005). Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. *Cardiovascular Diabetology.*

8 Michael Phillips, Renee N. Cataneo, Taseer Cheema, Joel Greeberg. (2004) Increased breath biomarkers of oxidative stress in diabetes mellitu. *Clinica Chimica Acta* 344, pp 189-194.

9 Giugliano D, Cerillo A, Paolisso G.(1998) Oxidative stress and diabetic vascular complication. *Diabetes Care.*

10. A.C Maritim, R.A. Sanders, J.B. Watkins III (2003). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *Research Article- Journal of Biochemical and Molecular Toxicology.* Volume 17, issue 1, pp 24-38.

11. Ray D. Strand (2005). *Oxidative Stress.* Health Concepts, PO Box 9226, Rapid city, SD 57709.

12. Dan Rutheford,GP (2005). Antioxidants and oxidative stress. *Diet and nutrition.*

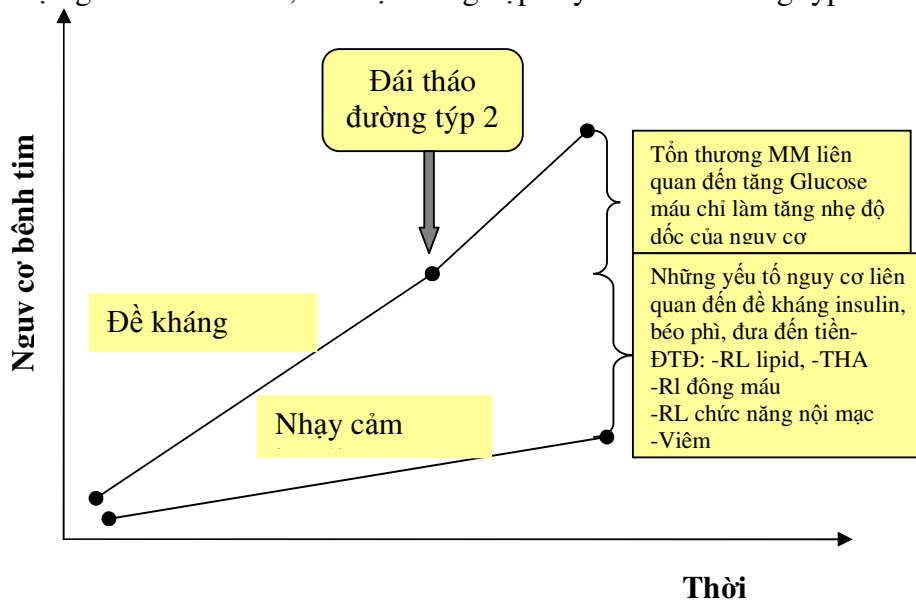
BỆNH SINH XƠ VỮA VÀ BỆNH MẠCH MÁU TRONG ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

Nguyễn Thị Nhạn
Trường Đại học Y Dược Huế

ĐỀ KHÁNG INSULIN LÀ GÌ?

Vai trò chủ yếu của insulin là làm dễ cho glucose vào tế bào cơ, hạn chế tân sinh glucose từ gan. Ở trạng thái bình thường, lượng insulin cần thiết để duy trì mức glucose phụ thuộc vào khối cơ và lượng glucose tân sinh từ gan. Tuy nhiên, mức insulin huyết tương đôi khi được tiết nhiều hơn gấp hai lần bình thường mới duy trì được mức glucose máu bình thường (Hollenbeck and Reaven, 1987). Sự thay đổi lượng insulin này được gọi là đề kháng insulin, như vậy ở người cần lượng insulin cao hơn so người cần lượng insulin thấp hơn thì gọi người đó bị "đề kháng insulin".

Bệnh sinh đề kháng insulin là điểm đặc trưng chính của ĐTĐ type 2, và đề kháng insulin đi trước phát triển lâm sàng của bệnh ĐTĐ từ 10 đến 20 năm (Warram et al, 1990). Đề kháng insulin là do giảm tính dung nạp của mô đích ngoại biên (mô cơ, gan) đối với mức insulin bình thường. Đầu tiên tụy tăng tiết insulin là để chống lại sự đề kháng insulin và như vậy duy trì glucose bình thường. Tuy nhiên, lượng dự trữ của tụy giảm so với nhu cầu ngoại biên, và như vậy glucose máu tăng cao, nguy cơ đưa đến rối loạn glucose máu đói, rối loạn dung nạp hay đái tháo đường type 2



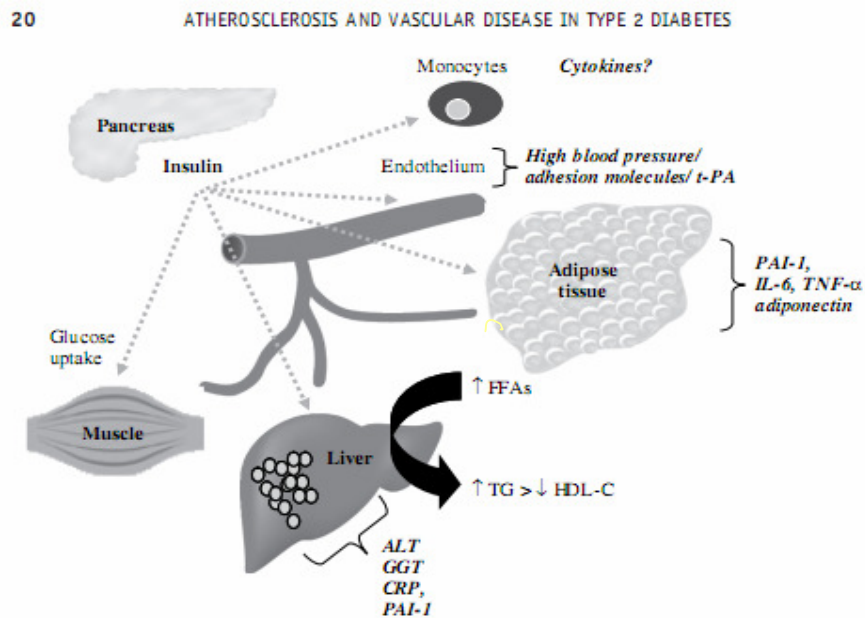
Hình 1: Đề kháng insulin tăng dần theo tuổi, tụy thường tiết tăng lượng insulin trong nhiều năm, để duy trì glucose máu. Ở một số bệnh nhân, tụy làm việc đến «kiệt sức», nên sau đó glucose máu cao ở ngưỡng tiên ĐTĐ hay ĐTĐ. Tuy nhiên, nhiều yếu tố nguy cơ khác như tăng TG, THA... thường làm nặng thêm tình trạng đề kháng insulin. Chính các rối loạn này là nguy cơ bệnh tim mạch và điều này cũng giải thích tại sao nguy cơ bệnh tim mạch thật sự cao ngay khi chẩn đoán ĐTĐ type 2. Tuy nhiên tăng

glucose máu chỉ là một trong nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch, do đó nếu chỉ điều trị tăng glucose máu thôi, thì chỉ mới giảm nhẹ nguy cơ tim mạch một phần.

VAI TRÒ CỦA INSULIN

Có sự liên kết giữa nhiều thông số nguy cơ và sự gia tăng nguy cơ cho đái tháo đường type 2. Trong đó insulin tác động trên mô cơ, mô mỡ, mô gan, nội mạc mạch máu và cả tế bào miễn dịch (Ritchie và cs 2004, Bloomgarden 2005, Reaven 2005). Như vậy insulin không chỉ giúp đưa glucose vào tế bào, chuyển hóa, mà còn có những chức năng sau:

- Ngăn cản phóng thích acide béo tự do từ mô mỡ, nên duy trì lượng thấp a.béo tự do, bình thường hóa lipide
- Hạn chế tổng hợp triglyceride ở gan, nên giảm TG và tăng HDL-C
- Duy trì huyết động nội mạc, tác dụng dẫn mạch, ngăn nghẽn mạch
- Giảm cytokines, nên điều hòa viêm



Hình 2: Hoạt động của insulin trên mô cơ, mô mỡ, mô gan, và ảnh hưởng trên cả trên nội mạc MM, chức năng tế bào miễn dịch. Ở người khỏe mạnh, tính nhạy cảm insulin tốt, giúp duy trì được mức acide béo tự do (FFAs) máu thấp, như vậy bình thường hóa được lipids, lớp nội mạc bình thường, mức cytokine thấp. Trái lại, ở người có đề kháng insulin, mô đáp ứng kém với insulin, thì tất cả yếu tố trên sẽ đảo ngược

RỐI LOẠN LIPIDS VÀ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

Với sự gia tăng béo phì, nhất là béo bụng, tế bào mỡ gia tăng và trở nên ít nhạy cảm với insulin. Mỡ tạng gia tăng ở người béo phì sẽ tăng phóng thích nhiều acid béo tự do vào tuần hoàn cửa, gây tăng tích tụ và tăng tổng hợp triglycerid (TG) ở gan, dưới dạng VLDL (VLDL có lượng TG cao nhất), hậu quả tăng nồng độ TG huyết tương. Rõ ràng rằng trong tiến trình tiền ĐTĐ type 2, ngoài glucose máu, sự gia tăng TG huyết tương là chứng cứ rõ nét tiền sinh hóa của nguy cơ mắc bệnh ĐTĐ type 2 (Freeman et

al.2002). Thực vậy, Theo Wilson và cs (2005) sự tăng TG là nguy cơ cao ĐTD type 2 hơn là bệnh tim mạch.

Ngược lại, sự gia tăng TG dưới dạng VLDL, làm thúc đẩy các phân tử lipids khác sinh xơ vữa. Đặc biệt VLDL trao đổi TG cho cả LDL và HDL-Cholesteryl ester, đây là cơ chế chính gây giảm HDL-C và tăng TG trong máu. Đặc biệt các phân tử LDL sinh xơ vữa, trong khi đó HDL là yếu tố bảo vệ tim. Các rối loạn sinh xơ vữa trên thường được làm nặng thêm sau khi ăn, do làm gia tăng các remant VLDL giàu cholesterol trong huyết tương, càng làm giảm HDL và giảm kích thước các LDL thêm. Không dung nạp TG (tổn thương thanh thải lipid máu sau ăn) là dự báo độc lập của sự xuất hiện bệnh tim mạch (Eberly et al. 2003).

Nói chung, tăng acide béo tự do và TG, giảm HDL-C và tăng ưu thế LDL đậm đặc, nhỏ; thì thường phối hợp rất cao với đái tháo đường tít 2 và đề kháng insulin. Có nhiều cơ chế, bằng những cơ chế này, lipid có thể làm gia tăng bệnh sinh xơ vữa, như nhiều nghiên cứu gần đây đã mô tả chi tiết trong **Bảng 2.1** (theo Sattar et al.1990). Đặc biệt, các phân tử LDL đậm đặc, nhỏ (small, dense LDL particles) đi vào nội mạc mạch máu dễ dàng hơn do kích thước nó nhỏ hơn. Nó được giữ lại hoặc kết dính bằng cách kết dính với một protein, và như vậy nó được oxyde hóa, và rồi thì chúng trở thành kháng nguyên và sẽ phóng thích tín hiệu để lôi kéo đơn bào (monocyte) và dễ dàng biến chuyển thành tế bào bọt (foam cell) do gắn vào chất thụ thể trung gian. Mặc khác, oxyde hóa LDL là tín hiệu chìa khóa đầu tiên của mảng xơ vữa. Oxyde hóa phân tử LDL cũng cho thấy có vai trò độc tế bào, một phần do đáp ứng đối với tế bào nội mạc bị tổn thương và thoái hóa đại thực bào tại mảng xơ vữa.

Điều đáng chú ý hiện nay là nhiều nghiên cứu cho thấy tỉ Apo B /ApoA1 cao tiên đoán bệnh tim mạch mạnh hơn tỉ cholesterol/HDL-C (Walldius et al. 2001; Siniderman 2004). Apolipoprotein B là một protein chìa khóa với phân tử LDL, ngược lại, Apolipoprotein A1 là một protein chìa khóa với phân tử HDL, tác dụng chống xơ vữa. Gần đây, người ta chứng minh rằng Apo B có tương quan rõ với kháng insulin hơn là LDL, và Apo B tăng rõ ở bệnh nhân đái tháo đường và là tiền tố gây bệnh lý tim mạch.

Bảng 2.1. Sự liên kết rõ ràng giữa bệnh sinh xơ vữa (theo Sattar et al.1990)

Phân tử	Cơ chế tổn thương
Lipoprotein giàu Triglyceride và phân tử mảnh thừa	Tăng oxyde hóa Gây độc trực tiếp đến lớp nội mạc Có thể cản trở hàng rào nội mạc Kích thích tế bào nội mạc sản xuất PAI-1 Hoạt hóa yếu tố VII Gia tăng sự kết dính vào nội mạc
LDL nhỏ, đậm đặc	Tăng tính nhạy cảm tổn thương oxyd hóa Tăng thời trị nghỉ của động mạch Tăng tính thấm nội mạc mạch máu Tăng kết dính protein vào lớp nội mạc
Acid béo tự do (FFA)	Tăng stress oxyd hóa Giúp LDL và mảnh thừa giàu cholesterol dễ dàng đi vào lớp nội mạc Giảm đặc tính bảo vệ albumin, do đó làm biểu lộ VLDL độc.

	Giảm tế bào nội mạc sản xuất prostacyclin và nitric oxide Tổn thương khả năng ức chế tiểu cầu của tế bào nội mạc
HDL (high-density lipoproteins)	Chống oxyde hóa Men chống oxyd hóa nội sinh Hạn chế nội mạc nhiễm độc bởi mảnh thừa VLDL

TĂNG HUYẾT ÁP:

Nhiều nghiên cứu và tài liệu cũng cho rằng tăng HA là yếu tố nguy cơ bệnh sinh xơ vữa. Theo nghiên cứu của UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), hơn 1/3 bệnh nhân ĐTĐ lúc chẩn đoán đã có tăng HA (Mattheww, 1999). Bệnh sinh bệnh tim mạch do tăng HA theo nhiều cách, yếu tố nguy cơ sinh xơ vữa bằng cách làm biến dạng các mống và do đó làm cho các mống không ổn định. THA là nguyên nhân phì đại thất trái, tăng nhu cầu dòng máu cơ tim, và tổn thương làm dày thất trái kỳ tâm trương, và do đó cũng là yếu tố nguy cơ suy tim. Xơ quanh mạch máu (Perivascular) trong THA làm tổn thương chuyển vận oxy xuyên qua thành mạch.

Đã từ lâu người ta biết rằng: rất có thể tăng HA nguyên phát là do tăng insulin máu, có bất thường dung nạp glucose, và do đó có đề kháng insulin. Nhưng theo M. Reaven 2006, sự liên kết giữa tăng HA và đề kháng insulin thì ít gặp hơn là tăng HA, rối loạn lipid và béo phì. Tuy nhiên người ta đánh giá hơn một nửa bệnh nhân có đề kháng insulin là có tăng HA chủ yếu. Theo Freeman và cs 2002, tăng HA cả tâm thu và tâm trương là dự báo khả năng dễ có ĐTĐ. Gần đây, siêu phân tích, người già và trung niên, huyết áp liên quan trực tiếp và rất mạnh đến tử vong tim mạch, tốt nhất dưới ngưỡng thấp 115/75mmHg (Lewington et al, 2002). Do vậy, một sự gia tăng HA rất nhỏ ở pha tiền ĐTĐ cũng là nguy cơ cao cho tim mạch. Cơ chế tăng HA trong ĐTĐ và tiền ĐTĐ không được định nghĩa chính xác, nhưng chắc chắn là do nhiều yếu tố: rối loạn chức năng nội mạc, mô mỡ phóng thích các chất hoạt mạch như angiotensin, cường insulin do thần kinh giao cảm và tăng tái hấp thu sodium ở ống thận (Mlinar et al, 2007).

RỐI LOẠN CHỨC NĂNG NỘI MẠC VÀ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2

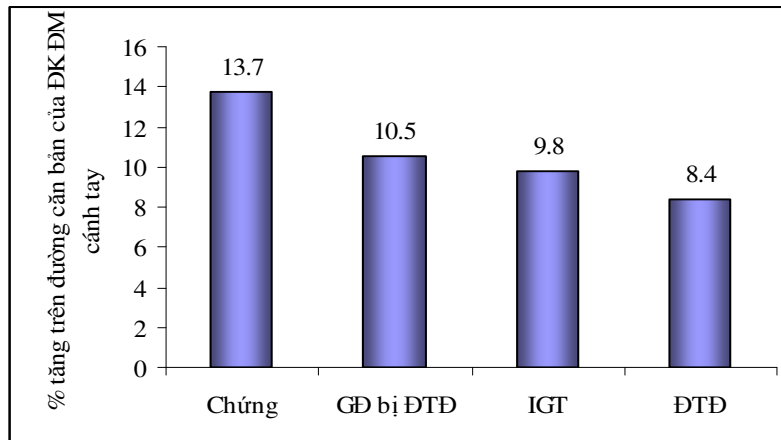
Lớp nội mạc đóng vai trò quan trọng trong điều hòa trương lực mạch máu và ức chế kết dính bạch cầu và ngưng tập tiểu cầu, do nó phóng thích chất trung gian hóa học như nitric oxide và prostacyclin.

Nitric oxide (NO) dẫn xuất từ L-Arginine thông qua hoạt động của enzyme nitric oxide synthetase (eNOS) (Schram and Stehouwer, 2005). NO ức chế ngưng tập và kết dính tiểu cầu, điều hòa sự phì đại của tế bào cơ trơn, sản sinh endothelin, và giảm kết dính bạch cầu vào nội mạc. Do đó, rối loạn chức năng nội mạc đặc thù bởi tổn thương tính thấm mao mạch, tăng kết dính các phân tử, các bạch cầu, tổn thương đáp ứng dẫn mạch. Rối loạn chức năng nội mạc cũng phối hợp với tăng nghẽn mạch

ĐÁNH GIÁ CHỨC NĂNG NỘI MẠC NHƯ MỘT TIỀN TỔ CỦA ĐÁI THÁO ĐƯỜNG HOẶC TIỀN- ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Nhiều yếu tố dẫn xuất từ nội mạc, các phân tử kết dính tế bào và t-PA là tiền nguy cơ ĐTĐ typ 2, độc lập với các tiền tố khác (Meigs và cs, 2006), Steinberg và cs

(1996) cho thấy rằng bệnh nhân béo phì nặng (BMI=34) có đề kháng insulin, dung nạp glucose bình thường, có cùng mức độ tổn thương dòng chảy và phản ứng mạch máu như những người đã bị đái tháo đường type 2. Cũng tương tự, Caballero và cs đã khảo sát chức năng nội mạc và phản ứng mạch máu ở 2 nhóm có nguy cơ phát triển ĐTD type 2: đó là nhóm có rối loạn dung nạp glucose và nhóm dung nạp glucose bình thường nhưng gia đình có người bị ĐTD; họ thấy rằng phản ứng vi mạch và mạch máu lớn đều bị giảm ở cả hai nhóm so với nhóm chứng khỏe mạnh, nhưng vẫn tốt hơn so với nhóm bệnh nhân bị ĐTD type 2 (xem sơ đồ sau). Điều này chứng tỏ rằng tổn thương chức năng nội mạc có sớm ngay ở giai đoạn có hội chứng đề kháng insulin



Hình 3: Tổn thương dẫn mạch lớp nội mạc ở bệnh nhân có nguy cơ bị ĐTD type 2. Đường kính ĐM cánh tay thay đổi theo phản ứng của tăng glucose máu, cả 3 nhóm có sự giảm đường kính ĐM cánh tay so chứng $p < 0.0$ (Theo Caballero AE 2003. *Obesity Research* 11, 1278-89)

RỐI LOẠN CHỨC NĂNG NỘI MẠC TRONG ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Hiện nay với nhiều kỹ thuật khác nhau được dùng trong nghiên cứu về ĐTD, tổn thương cứng ĐM ở nhiều vị trí bao gồm mạch vành, ĐM cánh tay, mạch máu dưới da (Hình 2001). Nhiều dạng của hội chứng chuyển hóa có thể tham gia vào rối loạn chức năng nội mạc ở bn ĐTD, gồm tăng acide béo tự do, đặc biệt là tăng lipide, béo phì và tăng HA, các yếu tố viêm. Ngoài ra, tăng glucose máu cũng làm tổn thương chức năng mạch máu thêm nữa. Cuối cùng, gần đây người ta thấy rõ rằng, chính insulin kích thích cả cơ mạch và dẫn mạch ảnh hưởng đến lớp nội mạc.

Điều hiển nhiên là có nhiều yếu tố nguy cơ liên kết nhau, ảnh hưởng bất lợi đến chức năng nội mạc ở bệnh nhân ĐTD theo nhiều con đường khác nhau

ALBUMINE NIỆU VI THỂ CÓ PHẢI LÀ DẤU CHỈ ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA RỐI LOẠN CHỨC NĂNG NỘI MẠC TRONG ĐTD?

Albumine niệu vi thể là tín hiệu nguy cơ lớn cho bệnh tim mạch ở bệnh nhân có hay không có đái tháo đường. Albumine niệu vi thể được định nghĩa khi mức tiết albumin nước tiểu thấp khoảng 30-300mg/ngày. Ở quần thể bệnh nhân tăng huyết áp hay đái tháo đường, tần suất albumine niệu vi thể dương tính là 10-40%. Điều đáng chú ý là ở những người trông bề ngoài có vẻ khỏe mạnh, cũng có khoảng 5-7% albumine niệu dương tính. Rối loạn chức năng nội mạc mạch máu được xem là yếu tố quan trọng trong bệnh sinh vi mạch và mạch máu lớn đái tháo đường (Basi and Lewis 2006).

VIÊM

Những năm gần đây, viêm là yếu tố nguy cơ mới và quan trọng trong bệnh sinh bệnh mạch máu. Dấu chỉ điểm pha cấp như tăng bạch cầu, amyloid A và C-reactin (CRP) huyết thanh. Ngoài ra, những yếu tố như tuổi, thuốc lá, và đặc biệt là béo phì cũng quan trọng, các yếu tố tiền viêm cũng đóng góp vào bệnh lý mạch máu. Ở bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa, CRP có tương quan với bệnh lý mạch vành

Ngoài CRP, các cytokins cũng gây tổn thương mạch máu; cytokins điều hòa đáp ứng miễn dịch, ảnh hưởng đến chuyển hóa như rối loạn lipids, đề kháng insulin ngoại biên, rối loạn chức năng nội mạc

CÁC DẤU CHỈ ĐIỂM TĂNG TRONG PHA CẤP Ở BỆNH NHÂN CÓ NGUY CƠ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

Hiện nay, có nhiều dữ kiện cho thấy các dấu chỉ điểm viêm tăng rõ ở bệnh nhân nam, nữ và trẻ em có béo phì. Ngoài ra, những nhóm khác có nguy cơ đái tháo đường bao gồm phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS/polycystic ovarian syndrome), nam nữ có nguồn gốc nam Á, Ấn Pimas, phụ nữ có tiền sử gia đình ĐTĐ týp 2, tình trạng đều có các chất viêm tăng, và độc lập với BMI (Ziegler, 2005; Stattar, 2006). Các chất chỉ điểm viêm tương quan với đề kháng insulin, tiền tố ĐTĐ type 2. Do vậy, rối loạn viêm có trước đái tháo đường nhiều năm, và như là chất liên quan tăng xơ vữa.

ADIPOKINES-ADIPONECTIN

Có sự liên quan giữa adiponectin với cả đái tháo đường type 2 và bệnh tim mạch. Adiponectin là một protein có 244 acid amin, mặc dù chỉ được tiết ra từ mô mỡ, nhưng lại giảm một cách nghịch lý ở người béo phì (Greenberg và Obin, 2006). Ở người, nồng độ adiponectin từ 0.5-30 μ g/ml, cao hơn 1000 lần mức leptin và insulin. Nghiên cứu về dịch tế cho thấy nồng độ adiponectin giảm, phối hợp với đề kháng insulin cao hơn, và tăng nguy cơ đái tháo đường type 2, dường như độc lập với béo phì (Lindsay et al.2002). Do vậy, mức adiponectin cao được xem như là mục tiêu để cải thiện tính nhạy cảm insulin và dung nạp glucose, và có thể ngăn chặn bệnh tim mạch. Ở bệnh nhân đái tháo đường, adiponectin có vai trò bảo vệ chống lại bệnh tim mạch bằng nhiều cơ chế khác nhau. Adiponectin chống viêm, giảm kết dính các phân tử ở tế bào nội mạc và làm tăng độ thanh thải lipids. Ở chuột thiếu hụt ApoE, adiponectin ngoại sinh cho vào sẽ bảo vệ chống lại sự phát triển mảng xơ vữa (Greenberg and Obin, 2006). Kết quả nghiên cứu trên 266 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp, cho thấy rằng giảm adiponectin là một liên kết chính giữa đái tháo đường và bệnh tim mạch và rõ ràng rằng một sự giảm adiponectin ở bệnh nhân ĐTĐ sẽ liên quan đến tăng xơ vữa

CẬP NHẬT MỘT SỐ TÁC DỤNG CỦA NHÓM STATINS

Nguyễn Hải Thủy
Trường Đại Học Y Dược- Đại Học Huế

I. DƯỢC ĐỘNG HỌC CA STATINS

HMG CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) reductase là enzyme hạn chế tốc độ của con đường mevalonate thông qua các tế bào tổng hợp cholesterol từ acetate. Ức chế enzyme HMG CoA reductase và giảm tổng hợp cholesterol làm tế bào gan gia tăng trình diện thụ thể LDL ở bề mặt tế bào gan, vì thế tăng thu nhận LDL làm giảm LDL huyết tương và giảm cholesterol huyết tương đó là tác dụng chính của nhóm statins. Ngoài tác dụng giảm tốc độ tiết ApoB tại gan, Statins còn có tác dụng thông qua khả năng liên kết chủ yếu HMG-CoA reductase hơn là HMG-CoA. Tuy nhiên những khác biệt tồn tại giữa các thuốc trong nhóm statins là khả năng liên kết của chúng với HMG CoA, tiềm năng của chúng và ưu thế thu hút chất mỡ (lipophilic) hoặc thu hút nước (hydrophilic) và điều này có thể ảnh hưởng đến các tác dụng nhiều hướng của statins.

Một số thuốc thuộc nhóm statins hiện nay thường sử dụng trên lâm sàng bao gồm:

Rosuvastatin (Crestor)
Fluvastatin (Lescol)
Lovastatin (Mevacor)
Simvastatin (Zocor, Lodal, Vida)
Pravastatin (Elisor, Vasten, Pravachol, Lipostat)
Atorvastatin (Lipitor)

Ngoài giảm tổng hợp cholesterol, sự can thiệp con đường chuyển hóa mevalonate cũng dự phòng tổng hợp chất trung gian của isoprenoid bao gồm FPP (farnesylpyrophosphate) và GGPP (geranylgeranylpyrophosphate).

Geranylgeranyl và farnesyl là những lipid quan trọng trong biến đổi hậu vận chuyển của các tín hiệu protein, bao gồm protein GTPase Rho nhỏ, Rac và Ras và protein G.

GTPase Rho nhỏ hoạt động như là phân tử chuyển mạch ngược dòng của nhiều đường dẫn truyền có thể ảnh hưởng đến tế bào cơ vân (cell cytoskeleton), tính chất tế bào, vận chuyển màng và hoạt hóa yếu tố sao chép,

Sự isoprenyl hóa (Isoprenylation) thuận lợi liên kết cùng hoá trị, định vị trong tế bào và vận chuyển qua màng của các protein bào tương vì thế đóng vai trò chủ đạo trong hoạt động sinh học của chúng. Vì thế ức chế hiện tượng isoprenyl hóa gây tích lũy Rho và Ras bào tương đưa đến thay đổi tế bào cơ vân một cách đáng kể. Điều này đã làm rối loạn tín hiệu tế bào, vận chuyển qua màng, sao chép gen và tính ổn định màng.

Trong tế bào nội mạc mạch máu, sự chuyển đổi Ras phụ thuộc vào sự farnesyl hóa, ngược lại sự geranylgeranyl hóa liên quan chuyển đổi Rho. Các chứng cứ trên cho thấy các tác dụng không phụ thuộc vào cholesterol của statins qua trung gian ức chế sự isoprenyl hóa Rho (Rho isoprenylation)

II. STATINS VÀ CHỨC NĂNG TẾ BÀO NỘI MẠC MẠCH

Các bất thường mạn tính của chức năng tế bào nội mạc mạch máu gây ra do các yếu tố nguy cơ bao gồm thuốc lá, tăng lipid, tăng huyết áp, đái tháo đường hoặc tăng homocystein có vai trò bệnh sinh xơ vữa động mạch. RLCN nội mạc mạch có thể có thể khảo sát bằng đánh giá sự rối loạn giãn mạch qua trung gian dòng chảy (FMD), đây là biểu hiện sớm của bệnh sinh xơ vữa và cũng là biểu hiện của một số các bệnh lý viêm như lupus ban đỏ, thấp khớp và hội chứng Behcet.

Tăng nồng độ LDL thường phối hợp RLCN nội mạc và sự giảm LDL do statins hoặc trích huyết tương có thể hồi phục hiện tượng này.

Tuy nhiên các tác dụng có lợi trên nội mạc mạch sau khi điều trị với pravastatin và simvastatin đã ghi nhận trong vòng 1 tháng kể từ sau điều trị và không sử dụng giảm lipid máu. Các tác dụng này bao gồm cải thiện sự tưới máu cơ tim, tính thấm vi mạch vành và cấu trúc mạch nuôi mạch của mạch vành. Điều này chứng tỏ sự cải thiện chức năng nội mạc mạch sau sử dụng statins không những liên quan đến tác dụng giảm lipid máu của thuốc mà thuốc còn có các tác dụng không phụ thuộc giảm lipid máu. Giả thiết trên được củng cố sau 2 thử nghiệm

1/Tác dụng ngắn hạn của cerivastatin trên chức năng nội mạc mạch ở người già ĐTD với 27 bệnh nhân ĐTD lớn tuổi không và có tăng nhẹ nồng độ cholesterol được điều trị trong 3 ngày. Sự giãn mạch qua trung gian dòng chảy phụ thuộc nội mạc mạch đã cải thiện do cerivastatin trong khi không thay đổi nồng độ lipid máu. Các tác dụng liên quan một phần đến gia tăng khả năng sinh học của NO.

2/Thử nghiệm thứ hai thực hiện trên 8 đối tượng nam giới có nồng độ cholesterol máu bình thường, dùng 80 mg atorvastatin hàng ngày. Có sự gia tăng luồng máu ở cánh tay phụ thuộc nội mạc (FMD) đã được ghi nhận trong vòng 24 giờ và hiện tượng này đã xảy ra trước khi giảm nồng độ cholesterol và CRP. Tuy nhiên ngưng atorvastatin sau 30 ngày điều trị, dòng máu lại trở lại như lúc ban đầu.

III. STATINS VÀ VAI TRÒ NO (NITRIC OXIDE)

NO có vai trò quan trọng trong duy trì chức năng nội mạc bình thường và được tạo ra nhằm đáp ứng các stress tác động đến lớp mỏng thành mạch (laminar shear stress). Chất NO nội mạc là một chất có tác dụng giãn mạch, ức chế sự tân sinh tế bào cơ trơn, ức chế ngưng tập tiểu cầu, trình diện phân tử kết dính với nội mạc và tương tác giữa bạch cầu-nội mạc (leucocyte-EC interaction). Chứng tỏ statins có khả năng thúc đẩy sản sinh NO tại chỗ trong tế bào nội mạc bằng sự gia tăng thời gian nửa đời của mRNA của enzyme NO synthase nội mạc (eNOS) là minh chứng cơ bản về các hiệu quả không phụ thuộc vào lipid của statin..

Statin có khả năng làm gia tăng eNOS trong sự hiện diện LDL bị oxy hóa và trong điều kiện thiếu oxy. Ngoài ra statins có các tác dụng có lợi trên nội mạc thông qua ức chế sự trình diện chất co mạch endothelin-1. Các tác dụng này ghi nhận trên những loại thuốc khác nhau bao gồm simvastatin, lovastatin, atorvastatin, pravastatin và fluvastatin in vivo lẫn in vitro.

Phân tích chi tiết của các thăm dò qua đó statins ảnh hưởng lên trình diện eNOS và endothelin-1 được ghi nhận GGPP, nhưng không với FPP, squalene hoặc cholesterol, được thêm vào tác dụng của statins

Ức chế của sự Rho geranylgeranyl hóa làm thúc đẩy tính ổn định eNOS mRNA, nhưng không hiệu quả trên sự sao chép gene eNOS. Nghiên cứu in-vivo trên động vật đã ghi nhận sự điều hòa ngược eNOS do statins có ý nghĩa lâm sàng, làm giảm sự thiếu máu não và bảo vệ thần kinh và hạn chế sự rối loạn chức năng cơ bóp cơ tim trong trạng thái thiếu máu/tái tưới máu. Kháng định statins làm gia tăng sự sinh tổng hợp NO do tác dụng chúng trên eNOS cũng được ghi nhận in vivo.

Tuy nhiên tầm quan trọng của NO lại được chứng tỏ qua sự thất bại của statins để bảo vệ chống lại thiếu máu não hoặc ức chế sự tương tác bạch cầu-nội mạc mạch ở mèo bị giảm eNOS.

IV. STATINS VỚI HUYẾT KHỐI VÀ TIÊU SỢI HUYẾT (THROMBOSIS AND FIBRINOLYSIS)

Chất ức chế enzyme HMG-CoA reductase có nhiều tác dụng trên sự ổn định nội môi (haemostasis) và huyết khối, thuận lợi cho dự tiêu sợi huyết qua các cơ chế tiền huyết khối, một chức năng mà đặc biệt quan trọng ở các vị trí của mảng xơ vữa bị nứt.

Statins có tác dụng chống huyết khối bằng ngăn ngừa trình diện và hoạt hóa yếu tố tổ chức (TF=tissue factor). Tác dụng này đầu tiên ghi nhận ở tế bào đơn nhân và đại thực bào in vitro và in vivo. Kết quả tương tự cũng ghi nhận tế bào nội mạc động mạch chủ người và tế bào cơ trơn mạch máu trong đó simvastatin ngăn ngừa sự cảm ứng TF bởi thrombin, ít nhất một phần thông qua ức chế sự khử phosphoryl của Akt phụ thuộc Rho-kinase (Rho-kinase-dependent Akt dephosphorylation).

Sự ức chế TF của statins cũng ghi nhận in vivo với thuốc fluvastatin làm giảm trình diện TF ở các tổn thương động mạch cảnh ở thỏ được nuôi bằng cholesterol. Nghiên cứu lâm sàng cũng hỗ trợ cho tác dụng chống huyết khối của statins không phụ thuộc các tác dụng giảm cholesterol.

Một tác dụng chống huyết khối quan trọng khác là ức chế sự hoạt hóa và chức năng của tiểu cầu phản ánh cả sự ảnh hưởng và không ảnh hưởng của statins lên lipid. Cơ chế này bao gồm tăng eNOS và NO tại chỗ, giảm tổng hợp thromboxane A₂ và thay đổi trong thành phần cholesterol của màng tiểu cầu.

Các nghiên cứu gần đây ghi nhận lovastatin làm tăng hoạt hóa và trình diện màng của Ecto-5'-Nu (ecto-5'-nucleotidase) trên tế bào nội mạc mạch, vì thế thúc đẩy ức chế ngưng tập tiểu cầu ở bề mặt tế bào nội mạc thông qua tác dụng của ecto-5'-Nu product adenosine. Tác dụng này không phụ thuộc vào các thay đổi vào lượng cholesterol màng. Sự ức chế chức năng tiểu cầu đã ghi nhận in vivo cả nghiên cứu trên động vật lẫn người.

Ngoài ra atorvastatin và rosuvastatin thông qua tác dụng của chúng trên eNOS và hoạt hóa tiểu cầu, bảo vệ chống lại thiếu máu não và tai biến mạch não ở chuột có nồng độ cholesterol bình thường.

Thêm vào các tác dụng trên sự hằng định nội môi và huyết khối, statins có tác dụng thuận lợi trên sự tiêu sợi huyết. Sử dụng Lovastatin, fluvastatin, atorvastatin và simvastatin cho thấy tăng yếu tố tiền tiêu sợi huyết tPA (tissue plasminogen activator), trong khi ức chế tổng hợp chất chống tiêu sợi huyết, chất ức chế hoạt hóa plasminogen-1 (PAI-1) do tế bào nội mô, đại thực bào và tế bào cơ trơn.

Các tác dụng này được bắt chước bởi C3 exoenzyme ức chế RhoA (RhoA inhibitor C3 exoenzyme) và được dự phòng bởi GGPP nhưng lại không dự phòng đối

với chất FPP, chứng tỏ tác dụng của statins qua trung gian ức chế sự geranylgeranyl hóa.

Trong khi cho rằng các loại statins tác động như nhau, điều quan trọng ghi nhận rằng mặc dù phần lớn các nghiên cứu hỗ trợ tác dụng chống huyết khối ưu thế, một vài tác dụng đối nghịch hoặc trung lập cũng được ghi nhận.

Ngoài ra không phải tất cả statins đều tác động tiêu sợi huyết trên cùng cấp độ và có khác biệt qua một số nghiên cứu. Vì thế các kết quả trên đề xuất statins có thể gây tiêu huyết khối ở vị trí mảng vữa rạn nứt và cần nhiều thử nghiệm lâm sàng về sau nhằm khẳng định điều này

V. STATINS VỚI TỒN THƯƠNG MẠCH MÁU VÀ DI CHUYỂN BẠCH CẦU

Xơ vữa động mạch được chấp nhận là một thể bệnh viêm nhiễm và các chứng cứ về các tác dụng không phụ thuộc cholesterol của statins đặt ra câu hỏi liệu chất ức chế HMG CoA reductase có tác dụng kháng viêm không?. Đây là vấn đề không những dành cho điều trị xơ vữa động mạch mà còn cho viêm nhiễm mạch máu một cách tổng quát và sự lan rộng của các bệnh lý như là như viêm khớp, lupus, viêm mạch máu, viêm cầu thận, đái tháo đường và xơ cứng rải rác. Có nhiều vấn đề quan tâm hiện nay trong lãnh vực này với những dữ kiện tìm thấy in vitro và một số minh chứng in vivo.

Điều trị các tế bào nội mô trong môi trường cấy với pravastatin, simvastatin, fluvastatin và cerivastatin đã làm giảm sự tổng hợp các chất tiền viêm cytokines như IL-1 beta, TNF, IL-6 và các thể quy nạp của cyclo-oxygenase.

Tương tự kết quả ghi nhận được ở tế bào cơ trơn mạch máu sau khi điều trị với thuốc atorvastatin và trong tế bào bạch cầu qua các báo cáo ghi nhận có sự giảm tiết các chất TNF, IL-1 beta, IL-6, IL-8, MCP-1 (monocyte chemotactic protein -1) và MMP (matrix metalloprotease). Điều này gây ra các thay đổi sự trình diện các phân tử kết dính bao gồm ức chế chất P selectin nội mạc mạch, phân tử kết dính gian bào loại 1 (ICAM-1=intercellular cell adhesion molecule 1) và điều hòa ngược phân tử kết dính tế bào thành mạch (VCAM-1=vascular cell adhesion molecule) và giảm bạch cầu trung tính và giảm trình diện và hoạt hóa bạch cầu trung tính và tế bào đơn nhân.

Nghiên cứu gần đây ghi nhận khi sử dụng chất simvastatin 18 giờ trước khi dùng nội độc tố (endotoxin), kết quả tăng 50% chất eNOS mạch máu ruột của chuột, giảm đáng kể trình diện chất P selectin nội mạc mạch và giảm vận chuyển và di trú bạch cầu vào mạch máu ruột của chuột.

Ngoài ra, sự phân tích vi thể đang được bắt đầu để nhận ra sự sắp xếp gen có thể được điều hòa bởi điều trị với statins. Một nghiên cứu ở nam giới với nồng độ cholesterol trên 5 mmol/l và/hoặc triglycerides trên 2 mmol/l và điều trị với chất Atorvastatin đã ghi nhận có trên 200 gen được điều hòa bởi statins, trong các gen này phối hợp với phản ứng viêm bao gồm các gen liên quan đến chuyển hóa lipid, thu nhận bạch cầu, huyết khối, hiện tượng chết theo chương trình và xơ vữa động mạch.

Điều trị bằng simvastatin hoặc fluvastatin cho thấy giảm đáng kể sự kết dính bạch cầu vào tế bào nội mạc của mao mạch của tĩnh mạch ruột ở chuột với nồng độ cholesterol tăng hoặc bình thường.

Trong các nghiên cứu về sự tương tác giữa bạch cầu và nội mạc dưới lưu lượng máu ở mức sinh lý, điều trị trước đó chất U937 tế bào đơn nhân với cerivastatin hoặc atorvastatin làm giảm sự kết dính.

Điều này là kết quả của điều hòa xuống của tụ tập bạch cầu, ức chế chuyển vị trí của chất RhoA và giảm thành phần chất F actin. Ngược lại simvastatin ghi nhận có tiềm năng gây cảm ứng chất E-selectin, ICAM-1 và VCAM-1 trên chất TNF hoặc IL-1 beta tế bào nội mạc in vitro.

Cơ chế tác dụng

Cơ chế liên quan tác dụng của statins trên sự trình diện phân tử kết dính tế bào do cytokine và kết dính bạch cầu được xác định đầy đủ và có lẽ nhiều yếu tố.

Sự ức chế của statins với yếu tố nhân κ B (NK (nuclear factor) κ B) có lẽ quan trọng để điều hòa ngược các thụ thể nhân PPAR alpha và beta. Tuy nhiên, điều hòa của sự sản xuất eNOS và NO do statins làm giảm kết dính bạch cầu vào tế bào nội mạc và điều này có thể một phần phản ánh sự ức chế qua trung gian NO về chức năng và trình diện phân tử kết dính.

Cơ chế được nghiên cứu gần đây trong đó chất atorvastatin, cerivastatin và pravastatin ức chế trình diện CD40 kích thích bởi TNF alpha/interferon gamma do tế bào nội mạc, làm giảm sự trình diện IL-12 do liên kết CD40. Phân tích yếu tố sao chép đề xuất rằng đây là kết quả của sự ức chế NF κ B và tổng hợp phụ thuộc chuyển đổi tín hiệu của sao chép loại 1 (STAT-1 = signal transducer of transcription-1) của yếu tố 1 điều hoà interferon

Sau cùng một sự quan tâm đặc biệt được quan sát thấy lovastatin là chất ức chế allosteric về chức năng của β 2 integrin LFA-1 (leucocyte function antigen-1, CD11a/CD18). Lovastatin, simvastatin và mevastatin liên kết vào vị trí trong phần I của LFA-1 locking thụ thể trong cấu tạo bất hoạt, vì thế dự phòng liên kết với thụ thể đối lập ICAM-1 của chúng, một cơ chế kết dính quan trọng đối với kết dính bạch cầu đối với nội mạc và sự kích thích phụ của lympho T.

Các nghiên cứu in vivo

Ở mô hình thỏ bị xơ vữa động mạch, atorvastatin làm giảm sự viêm nội mạc mạch mới kèm ức chế sự hoạt hóa NF- κ B, sự tổng hợp MCP-1 và sự thâm nhiễm đại thực bào vào thành mạch.

Các nghiên cứu gần đây sử dụng chất simvastatin và chất pravastatin đã khẳng định rằng các tác dụng này không phụ thuộc vào giảm cholesterol. Tổn thương xơ vữa ở động mạch được điều trị với statin chứa ít IL-1 beta, VCAM-1 và TF và giảm thâm nhập đại thực bào. Vai trò của NO qua trung gian tác dụng chống viêm của chất statins cũng đã chứng tỏ trong các nghiên cứu in vivo sử dụng chất rosuvastatin, cerivastatin và pravastatin.

Các minh chứng cũng đề xuất rằng chất statins có các tác dụng kháng viêm quan trọng trong những môi trường khác bao gồm viêm do carriageen, viêm do viêm khớp và tổn thương thiếu máu/ tái tưới máu thận và cơ tim.

Ngoài ra, thương tổn viêm hệ thống thần kinh trung ương, lovastatin và các chất ức chế của protein prenylation đều cải thiện viêm não thực nghiệm.

Tiềm năng của statins khi điều trị các bệnh lý viêm trong các nghiên cứu gần đây ghi nhận việc sử dụng atorvastatin trong viêm não tự miễn thực nghiệm, xơ cứng rải rác qua trung gian chất Th-1. Atorvastatin ở liều điều trị đường uống có khả năng dự phòng và hồi phục liệt.

Chất Atorvastatin tạo ra Th2 bias bao gồm phosphoryl hoá STAT-6 và tiết cytokine Th2, trong khi ức chế STAT-4 và tổng hợp cytokine Th1. Điều trị statins cũng gây biệt hóa tế bào Th0 thành Th2 và vận chuyển các tế bào này chống lại bệnh.

Kết quả từ các mô hình bệnh tật đề xuất rằng chất statins có tiềm năng chống lại viêm cấp và mãn tính mà không phụ thuộc cholesterol và ngăn cản với dòng thác kết dính bạch cầu.

Điều quan trọng hiện nay là xác định chất statins nào có các tác dụng chống viêm ở nghiên cứu người không. Tác dụng nhanh có lợi của chất statins ở một vài nghiên cứu lâm sàng đề xuất rằng đây có thể là trường hợp, khi các nghiên cứu gần đây về nồng độ chất CRP giảm do chất statins không phụ thuộc về tác dụng của chúng trên chất cholesterol

VI. STATIN VỚI ĐIỀU HÒA MIỄN DỊCH VÀ SỰ GHÉP CƠ QUAN

Tăng cholesterol máu thường ghi nhận ở bệnh nhân ghép cơ quan và sử dụng thuốc ức chế miễn dịch bao gồm cyclosporine và corticoid đều có khuynh hướng tăng nồng độ lipid. Vì vậy phối hợp tiềm năng giảm lipid, chống viêm và ức chế miễn dịch đã đề xuất thuốc statins có khả năng sử dụng ở những bệnh nhân ghép nội tạng và gần đây trong lãnh vực ghép nội tạng đã nhấn mạnh vấn đề này.

Tuy nhiên không nghiên cứu nào về sử dụng thuốc statins trong ghép nội tạng kiểm soát nồng độ cholesterol làm cho khó khăn khi giải thích tác dụng quan trọng không phụ thuộc vào lipid này.

Cơ chế tác dụng

Khả năng của statin gây ức chế chức năng tế bào đơn nhân/ đại thực bào, hoạt hoá và tân sinh tế bào lympho B, lympho T và độc tố tế bào giết tự nhiên (natural killer cell cytotoxicity) đã gợi ý về dự phòng trong thải mảnh ghép.

Ngoài ra pravastatin, lovastatin và atorvastatin cho thấy ức chế sự trình diện gây ra do IFL gamma của MHC loại II trong đại thực bào, tế bào nội mạc và tế bào cơ trơn nhưng không có trong tế bào B hoặc tế bào sợi nhánh (dendritic cell).

Cơ chế của tác dụng này được thông qua ức chế của tác nhân IV của CIITA (MHC class II transactivator = chất vận chuyển MHC loại II) để điều hoà sao chép gene MHC loại II.

Mặc dầu sự đáp ứng này đòi hỏi liều cao statin và vẫn còn được khẳng định in vivo, vẫn còn biểu hiện có một tác dụng quan trọng của các thuốc này. Giảm trình diện MHC loại II trên tế bào nội mạc mạch máu, tế bào cơ trơn và thâm nhiễm đại thực bào là do giảm tân sinh và biệt hoá tế bào T. Sự bộc lộ quan trọng của hệ thống miễn dịch trong bệnh sinh xơ vữa động mạch đây là một ảnh hưởng quan trọng trong quá trình tiến triển của bệnh.

Tuy nhiên các lợi ích có thể tác động đến các bệnh lý viêm khác như là viêm đa khớp, xơ cứng rải rác và thải mảnh ghép mạn tính.

Mô hình thực nghiệm trên động vật

Simvastatin và pravastatin cho thấy giảm sự thải mảnh ghép mạn tính và sự gia tăng xơ vữa động mạch của mạch máu mảnh ghép tại tim và gan của chuột. Các thuốc này đã làm giảm bớt các tác dụng có hại của thiếu máu, tái tưới máu trong cơ tim của chuột có cholesterol máu bình thường và trong thận, trong đó ghi nhận có sự gia tăng chất eNOS.

Ngoài tác dụng điều hoà miễn dịch và kháng viêm được mô tả ở trên, khả năng của statin ức chế tân sinh tế bào cơ trơn có vai trò quan trọng trong làm giảm xơ cứng động mạch phối hợp trong ghép. Các nghiên cứu In vitro ghi nhận statin làm ngừng

chu kỳ tế bào ở G1 đến giai đoạn di chuyển S trong tế bào cơ trơn được điều trị với yếu tố phát triển dẫn xuất tiểu cầu (PDGF)

Tác dụng trên sự tân sinh tế bào cơ trơn được hồi phục bởi GGPP nhưng không bởi FPP hoặc cholesterol. Ngoài ra ức chế của Rho bởi C3 exoenzyme tái hiện tác dụng của statin. Các nghiên cứu này đề xuất cơ chế không phụ thuộc cholesterol góp phần các tác dụng bảo vệ của statin sau ghép, nhưng cần phải khẳng định trên nghiên cứu in vivo

Thử nghiệm lâm sàng

Một số thử nghiệm trên bệnh nhân ghép tim ghi nhận cải thiện tiên lượng về sống sót và xơ cứng mạch máu cơ quan ghép. So sánh bệnh nhân điều trị với pravastatin với nhóm chứng nhận thuốc ức chế miễn dịch đơn độc cho thấy gia tăng 1 năm sống sót và giảm thải ghép. Tương tự dung simvastatin cải thiện 4 năm sống sót, giảm phóng cytokine tiền viêm tại chỗ bao gồm TNF alpha, giảm bệnh lý mạch máu và cải thiện chức năng nội mạc. kết quả nghiên cứu ban đầu cũng ghi nhận statin cải thiện đời sống 24% sau khi ghép thận.

VII. STATINS VÀ CHỐNG OXY HOÁ

Tăng cholesterol thường kết hợp tăng oxy hoá LDL và thành lập gốc tự do. Tế bào nội mạc là nguồn sản xuất các superoxide làm bất hoạt NO gây rối loạn chức năng nội mạc. Giảm lipid huyết tương bằng thuốc hay tiết thực có thể hồi phục hiện tượng trên bằng giảm stress oxy hoá và thay đổi thành phần LDL.C, làm giảm đi sự mẫn cảm với oxy hóa.

Tác dụng không phụ thuộc giảm lipid của statins cũng có vai trò trong vấn đề này bằng cách gia tăng sinh tổng hợp NO nội mạc, giảm sinh sản phẩm oxy phản ứng thông qua ức chế hoạt hoá NAD(P)H oxidase.

Kết quả này làm giảm LDL oxy hoá và stress oxy hoá nội bào. Một cơ chế tiềm năng thêm vào là hoạt hoá Ecto-5-Nu thúc đẩy bởi statin (statin enhanced Ecto-5-Nu) gia tăng do thiếu khí. Điều này cũng chứng tỏ in vitro ở liều pravastatin không làm giảm cholesterol, làm gia tăng hoạt động của Ecto-5-Nu trong cơ tim thỏ bị thiếu máu và giảm kích thước ổ nhồi máu.

Sản xuất adenosine ngoại bào do Ecto-5-Nu có vai trò quan trọng trong bảo vệ thành mạch chống lại stress do thiếu khí.

Khả năng dọn dẹp các gốc tự do dẫn chất từ oxygen được được tham dự sẽ bởi một số thuốc nhóm statin bao gồm simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, pravastatin và cerivastatin và cũng được biểu hiện trên một số loại tế bào bao gồm đại thực bào, bạch cầu trung tính, tế bào nội mạc và tế bào cơ trơn.

Các tác dụng chức năng của giảm stress oxy hóa thay đổi. Simvastatin, fluvastatin và pravastatin ức chế stress oxy hoá gây ra bởi lysophosphatidylcholine trong môi trường cấy tế bào cơ trơn và đây là sự phản ánh bởi khả năng của các thuốc này trên sự ức chế sự di chuyển tế bào cơ trơn in vitro. Atorvastatin dự phòng thành lập superoxide do tăng đường máu ở động mạch vành. In vivo, simvastatin có thể làm yếu đi stress oxy hoá và thiếu khí trong thành động mạch vành, duy trì chức năng nội mạc mạch ở thượng tâm mạc và mạch nhỏ của động mạch vành không liên quan đến giảm cholesterol.

Bảo vệ tế bào đã được chứng tỏ với rosuvastatin làm tăng sản xuất eNOS mạch máu và giảm đi hoại tử cơ tim sau thiếu máu và tái tưới máu ở mức độ nhẹ nhưng

không thấy ở chuột bị giảm eNOS. Ngoài ra rút lui điều trị statin gây stress oxy hoá và rối loạn chức năng nội mạc ở chuột. Cơ chế nằm bên dưới liên quan hoạt hoá của gp91phox chứa NAD(P)H oxidase do Rac1 làm sản sinh superoxide, chất dọn dẹp eNOS.

Rac1 thành viên của dòng Rho là một thành phần điều hoà của NAD(P)H oxidase và sự ức chế sự isoprenyl hoá Rac1 do statin làm ức chế phóng thích các sản phẩm oxy phản ứng trong tế bào nội mạc mạch.

Statins có tác dụng thương tự trên tế bào cơ trơn và cơ tim, ức chế các sản phẩm oxy phản ứng do angiotensin II thông qua ức chế geranylgeranyl hóa Rac1. Các tác dụng này có kết quả quan trọng để chứng tỏ khả năng của statin ức chế phì đại cơ tim ở chuột điều trị với angiotensin II hoặc ở đối tượng cơ thất động mạch chủ.

Tác dụng của statin trên các đáp ứng qua trung gian angiotensin II có thể do cả giảm lipid máu và tác dụng ngoài giảm lipid máu của statin.

LDL có thể làm AT1 (Ang II type 1 receptor) điều hoà ngược lên tế bào cơ trơn mạch máu in vitro và cả trong tăng cholesterol thỏ và người đều làm tăng trình diện AT1. Tuy nhiên các nghiên cứu sau đó ghi nhận sự giảm lipid do statin điều hoà xuống trình diện AT1. Statin cũng ghi nhận giảm trình diện AT1 và vì vậy ngăn cản với các cơ chế tín hiệu của thụ thể không phụ thuộc giảm cholesterol máu.

VIII. STATINS VÀ BẢO VỆ TẾ BÀO MẠCH MÁU CHỐNG LẠI TỔN THƯƠNG QUA TRUNG GIAN BỔ THỂ

Chuỗi bổ thể đóng vai trò trọng tâm trong sự đề kháng chống lại nhiễm khuẩn và điều hoà về đáp ứng miễn dịch. Tuy nhiên bổ thể cũng liên quan đến bệnh sinh của nhiều bệnh lý viêm bao gồm viêm cầu thận, viêm khớp, lupus và xơ vữa động mạch.

Để dự phòng tổn thương bên ngoài đến với tổ chức vật chủ sau hoạt hoá bổ thể, một số chất hoà tan và protein điều hoà phức hợp liên kết màng tế bào cũng bị liên quan. Bao gồm protein bề mặt tế bào DAF (decay-accelerating factor, CD 55), CD44 (membrane cofactor protein), CD59 (protectin) và CD35 (complement receptor 1).

Chất DAF từ trên bề mặt tế bào nội mạc và thúc đẩy sự bảo vệ tế bào chống lại tổn thương qua trung gian bổ thể trong viêm, huyết khối, tân sinh mạch máu. Ngoài ra việc điều trị tế bào nội mạc của của tĩnh mạch rốn người, vi mạch da và động mạch chủ với atorvastatin hoặc simvastatin đưa đến gia tăng đáng kể sự trình diện DAF và ức chế huỷ hoại tế bào qua trung gian bổ thể.

Cơ chế tác dụng

Tác động nhiều hướng của statins trên nội mạc mạch máu phối hợp ưu thế với gia tăng NO dẫn chất eNOS và/hay là hoạt hoá của PI3K (phosphoinositide 3-kinase)/Akt. Ngược lại, sự điều hoà ngược lên của DAF bởi statin không liên quan với con đường này.

Sự điều hoà ngược DAF đòi hỏi sao chép gen, gia tăng đều đặn mRNA và tổng hợp protein mới, nhưng không bị giảm sau khi ức chế của NOS hoặc PI3K/Akt.

Điều hoà ngược lên không phụ thuộc vào các tác dụng ức chế trên tổng hợp cholesterol và được tạo ra bởi C3 exoenzyme và chất ức chế geranylgeranyl transferase (GITT286) và được cải thiện nhờ GGPP mà không phải là FPP.

Mặc dù điều hoà ngược gây ra bởi statin của DAF vẫn còn được kiểm chứng in vivo, hiện tượng này được biểu thị phương thức qua đó về phương diện điều trị, nội

mạch máu có thể là điều kiện cho điều trị và dự phòng xơ vữa động mạch và các bệnh lý viêm mạch máu khác liên quan hoạt hoá bổ thể.

Vai trò bổ thể trong bệnh lý mạch máu

Vai trò bổ thể trong bệnh sinh của xơ vữa động mạch, nhồi máu cơ tim và gia tăng xơ vữa sau khi ghép cơ quan đã được mô tả và một số cơ chế qua đó bổ thể có thể bị hoạt hoá trong thành mạch đã được xác định. Bao gồm hoạt hoá bởi CRP, cùng định vị với C5b-9 MAC (C5b-9 membrane attack complex) trong thành mạch xơ vữa và cho thấy hoạt hóa bổ thể in vivo lẫn in vitro.

Vì thế nồng độ CRP có thể đại diện là một trong những phương thức qua đó phản ứng viêm mạn có thể tấn công trên thành mạch máu. Nồng độ CRP trên mức ngưỡng phân vị của giá trị bình thường thường phối hợp với gia tăng nguy cơ cao nhồi máu cơ tim và bệnh mạch vành trong người bình thường.

Tuy nhiên tính đa dạng của statin và cho thấy giảm nồng độ CRP không phụ thuộc tác dụng statin trên cholesterol và dự phòng biến cố mạch vành ở bệnh nhân có nồng độ cholesterol thấp nhưng lại tăng CRP.

Giảm hoạt hoá bổ thể trong thành mạch máu có thể là yếu tố góp phần cho vấn đề này. Điều này có thể qua trung gian 2 đường (1) qua sự điều hoà ngược lên trình diện DFA và (2) giảm hoạt hoá bổ thể qua trung gian CRP.

Sự tác động này có thể quan hệ đặc biệt đến điều trị bệnh nhân với bệnh lý viêm hệ thống phối hợp hoạt hóa bổ thể như là lupus và viêm khớp trong đó gia tăng tần suất chết trẻ do nhồi máu cơ tim được ghi nhận. Thêm vào tác dụng có lợi trên chức năng nội mạc có thể do từ giảm nồng độ CRP, chất có các tác dụng tiền kháng viêm trực tiếp trên nội mạc mạch máu.

IX. STATINS VÀ TÂN SINH MẠCH MÁU

Các kết quả gần đây về tác dụng trên mạch máu không liên quan giảm lipid của statins bao gồm các báo cáo về tác dụng tiền và kháng tân sinh mạch (pro-anti angiogenic effects). Đầu tiên ghi nhận chất simvastatin hoạt hoá con đường PI3K/Akt, gây hiện tượng phosphoryl hoá eNOS, ức chế hiện tượng chết tế bào theo chương trình và gia tăng tân sinh mạch in vivo và in vitro.

Nghiên cứu sau đó theo cách thức murin (murine model) phát hiện đáp ứng tân sinh mạch in vivo ít nhất một phần liên quan đến kết quả của sự di chuyển phụ thuộc PI3K/Akt của các thành phần nguyên thủy nội mô tuỷ xương (bone marrow endothelial progenitors) và một sự gia tăng lưu hành tế bào nội mô nguyên thủy (EPC=endothelial progenitor cell). Sự gia tăng này trong tế bào nguyên thủy nội mô lưu hành cũng được ghi nhận ở bệnh nhân bệnh mạch vành dùng statins.

Khả năng của statins làm gia tăng lưu hành tế bào nội mạc nguyên thủy lưu hành đưa đến giả thuyết là chúng có thể làm thuận lợi tái tạo nội mạc hoá (re-endothelialization) và làm giảm bề dày nội mạc tân sinh ở phía thành mạch tổn thương thông qua sự di chuyển và thu nhận thêm tế bào nguyên thủy nội mạc. Các nghiên cứu gần đây cũng minh chứng điều này.

Tuy nhiên ngược lại với những báo cáo các tác dụng tiền tân sinh mạch của statins, một chất statin có tác dụng thu nhận chất mỡ, chất cerivastatin được ghi nhận ức chế tân sinh mạch máu in vitro qua các cơ chế khác, gọi là ức chế của Rho.

Các nghiên cứu tiếp theo ghi nhận cerivastatin làm ngừng phát triển trong tế bào nội mạc ở các giai đoạn G1/S theo sau sự gia tăng chất ức chế kinase phụ thuộc cyclin p21^{Waf1/Cip1} và ức chế tân sinh mạch in vivo.

Tác dụng 2 pha của statins

Các giải thích về sự khác biệt liên quan đến tác dụng 2 pha của statins trên sự tân sinh mạch. Các nghiên cứu ghi nhận nồng độ thấp (0,002-0,05 μM đối cerivastatin và 0,002-0,2 μM đối với atorvastatin) của các thuốc này tác dụng tiền tân sinh mạch, trong khi nồng độ cao tác dụng tiền chết tế bào theo chương trình (pro-apoptotic) và ổn định mạch máu (angiostatic).

Vì thế điều trị liều thấp và trung bình của các thuốc này ở người có tác dụng tân sinh mạch và ở liều cao có tác dụng ổn định nội mạch.

Nghiên cứu in vitro ghi nhận liều thấp thúc đẩy tân sinh và di chuyển tế bào nội mạc thông qua phóng thích của yếu tố phát triển nội mạc mạch, ngược lại liều cao làm giảm yếu tố phát triển nội mạc mạch và kết quả gây hiện tượng chết tế bào theo chương trình.

Các tác dụng liều thấp qua trung gian bởi sự hoạt hoá của PI3K/Akt và tác dụng liều cao liên quan đến ức chế sự geranylgeranyl hoá. Ngoài ra sự ổn định của eNOS mRNA chỉ đạt được bởi liều cao.

Các tác dụng phụ thuộc liều dùng này đưa ra trong cách thức murine của sự tân sinh mạch trong đó cerivastatin giảm phát triển khối u và mạch máu trong chứng ung thư phổi dạng Lewis.

Tuy nhiên nghiên cứu gần đây đề xuất rằng cách thức này không đúng trong mọi tình huống. Các tác giả ghi nhận rằng liều thấp cerivastatin (0,005 μM) ức chế tân sinh mạch do các sản phẩm đường hoá bậc cao in vitro thông qua cơ chế phụ thuộc vào sự ức chế của FPP và không liên quan GGPP.

Tiềm năng điều trị

Khả năng statins điều hoà sự tân sinh mạch đã đưa ra một tiềm năng điều trị của thuốc đối với bệnh tim mạch, K, viêm khớp, bệnh vông mạc ĐTĐ. Mặc dù nhiều đề xuất hấp dẫn, chúng cần được nghiên cứu kỹ trước khi ứng dụng lâm sàng do chưa rõ ràng liệu giảm lipid hiện nay của statin ở người hiện đang ở mức tiền hoặc mức chống tân sinh mạch.

Ngoài ra trong bệnh XVĐM có nhiều tiềm năng có lợi của các tác dụng ổn định mạch máu, dẫn đến rối loạn phát triển hệ vi mạch trong mảng xơ vữa, cũng như sự tác động tiền tân sinh mạch thuận lợi cho phát triển mạch máu phụ.

Thêm vào đó không có kết quả đưa ra về gia tăng ác tính ở bệnh nhân điều trị với liều statins khuyến cáo hiện nay có thể diễn dịch rằng bất cứ tác dụng nào về tiền tăng sinh mạch in vivo đều rất yếu.

Tuy nhiên cần xác định một cách thận trọng các hiệu quả trên sự tân sinh mạch của liều statin hiện nay, để giải thích một cách đầy đủ hơn các tác dụng có lợi và các nguy cơ tiềm tàng.

X. STATINS VÀ ỔN ĐỊNH MẢNG XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH

Về phương diện chụp mạch máu qua các thử nghiệm phân tích về điều trị giảm lipid máu đối với bệnh mạch vành ghi nhận giảm các biến cố tim mạch trong tương lai

quá mức hơn sự mong mong đợi từ sự gia tăng tối thiểu của đường kính động mạch vành. Điều này dẫn đến sự đồng thuận sự ổn định mảng vữa được mô tả qua sự thay đổi sinh học của mảng vữa, bao gồm nắp xơ collagen dày hơn, kho chứa lipid ít hơn, tăng tế bào cơ trơn và tế bào viêm ít hơn. Kết quả các thay đổi này làm cho nguy cơ vỡ mảng vữa và hậu quả huyết khối đưa đến hội chứng vành cấp được giảm đi.

Có chứng cứ quan trọng là giảm nồng độ lipid được khảo sát bằng cách phương pháp bao gồm tiết thực, dùng hay không dùng statins, thúc đẩy tích lũy tế bào cơ trơn thành thực, giảm đi sự viêm mạch máu tại chỗ, tích lũy cholesterol trong đại thực bào và sinh tổng hợp cơ chất MMP (matrix metalloproteinase) bởi các đại thực bào và tế bào cơ trơn, tất cả các khía cạnh làm cho mảng vữa ổn định.

Khả năng của statins tạo thuận lợi cho ổn định mảng vữa được thực hiện trên thí nghiệm động vật, kết quả điều trị làm giảm tích lũy và hoạt hoá đại thực bào kèm giảm trình diện yếu tố phát triển, sinh tổng hợp chất trung gian tiền viêm và cơ chất MMP ở thỏ được nuôi chắt béo

Ngoài ra có một vài chứng cứ có lợi tương tự ở bệnh nhân dùng pravastatin và simvastatin. Phân tích mảng vữa mạch cảnh ghi nhận gia tăng lắng đọng collagen, giảm thành phần lipid, thâm nhiễm bạch cầu và cơ chất MMP.

Mặc dù các tác dụng có lợi của việc điều trị statins đã không còn bàn cãi, Các tác dụng nhanh của chúng đã đề xuất về hiệu quả không phụ thuộc lipid là rất quan trọng trong sự ổn định mảng vữa. Điều này giải thích khả năng của statins bảo vệ chống lại thiếu máu bệnh mạch vành, mặc dù nồng độ LDL.C là dấu hiệu nghèo nàn khi dự báo biến cố đó.

Pravastatin chứng tỏ cải thiện giãn mạch do acetylcholine của động mạch vành ở động vật linh trưởng và tác động tại tổ chức mảng vữa bị rối loạn chuyển sang ổn định, không phụ thuộc vào thay đổi nồng độ lipid huyết tương

Một nghiên cứu gần đây đã cho thấy pravastatin và simvastatin có tác dụng giảm và tác động trên mảng vữa theo chiều hướng ổn định bao gồm tăng thành phần collagen và tế bào cơ trơn và giảm tổng hợp MMP.

Tương tự ghi nhận chuột thiếu apolipoprotein E trong đó simvastatin làm cho ổn định mảng vữa không phụ thuộc vào giảm lipid máu

Vẫn còn sự hoài nghi về ý nghĩa lâm sàng của tác dụng không phụ thuộc lipid của statin trên sự ổn định mảng xơ vữa còn lại bởi vì sự khó khăn phân cách với các tác dụng trên với các hiệu quả do giảm lipid máu.

Tuy nhiên các nghiên cứu thực hiện nghiêm túc đã ghi nhận tác dụng giảm cholesterol và nhiều hướng tác động khác của statins đã góp phần vào sự ổn định mảng vữa và giảm tai biến lâm sàng ở bệnh nhân sử dụng với các thuốc trên

XI. KẾT LUẬN

Vai trò statins trong điều trị bệnh lý viêm hiện đang được quan tâm. Bệnh lý viêm hệ thống như là bệnh viêm khớp và Lupus ngoài tác dụng thứ phát còn gây xơ vữa động mạch sớm và tăng tử vong tim mạch. Điều này đã đưa ra câu hỏi liệu Statins có sử dụng dự phòng cho bệnh nhân không, không chú ý đến bối cảnh Lupus để làm giảm nguy cơ tử vong tim mạch. Đây là vấn đề mà các báo cáo liên quan đến kháng viêm không phụ thuộc cholesterol và tác dụng bảo vệ mạch máu.

Sử dụng bisphosphonate để dự phòng loãng xương do corticoid cho bệnh nhân được xem như là bối cảnh tương tự. Tuy nhiên, các phán quyết chưa đặt ra và quá

nhều điều không chắc chắn để đòi hỏi sử dụng rộng rãi ở những bệnh nhân có nồng độ cholesterol máu bình thường.

Khi sử dụng statins những bệnh nhân có bệnh lý viêm mãn tính các thăm dò phải được chú ý đến hậu quả bệnh lý bên dưới như là nguy cơ tim mạch, đái tháo đường. Một điều quan trọng để chấp nhận do các tác dụng khác nhau của statins cũng có tiềm năng có hại và có thể có bệnh lý do quá liều. Vì vậy cần phải xác định liều statin được chỉ định có khác so với liều có kết quả đạt được hạ lipid máu lý tưởng.

Ngoài ra, mặt dầu các thuốc này tương đối an toàn nhưng sự rút lui gần đây của cerivastatin vẫn còn lưu ý tiếp tục cần được cảnh giác. Vì vậy, tiếp tục nghiên cứu để chọn một thuốc mới đặc hiệu dựa trên nhóm Statin và cần xác định mục tiêu là quan trọng. Ngoài ra, các kết quả kiểm soát tình cờ thử nghiệm lâm sàng đòi hỏi phân biệt tác dụng phụ thuộc và không phụ thuộc cholesterol của Statin hiện nay và thiết lập tiềm năng sử dụng trong các tình trạng bệnh lý khác nhau đang được mong đợi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1/ John P Kane (1997). Disorders of lipoprotein metabolism. Basic and clinical endocrinology.

2/ John A Farmer, Antonio M Gotto (1998). Dyslipidemia and other risk factors for coronary artery disease. Heart disease.(Eugene Braunwald)

3/Justin C. Mason. Statins and their role in vascular protection. Clinical Science (2003) 105: 251- 266.

4/ David M. Kendal (2005), Clinical management of metabolic syndrome; 65th scientific sessions of American Diabetes Association, Medscape.

5/Huy Van Tran, Olabode Oladeinde, Nguyen Hai Thuy, Huynh Van Minh, Dao Duy An, Dat Nguyen Tran, Thach N. Nguyen, Adolphus Anekwe and Matthew J Sorentino (2007) Integrated Primary Prevention of Cardiovascular Disease. Management of Complex Cardiovascular Problems. The Evidence-Based Medicine Approach. Third Edition. Blackwell. Futurapp:129-190

6/ Samuel Klein, Johannes A Romijn (2008). Obesity. William textbook Endocrinology 11th edition. 2008, pp 1563-1580.

7/ Robert W. Mahley, Karl H. Weisgraber, Robert V. Farese (1998). Disorders of Lipid Metabolism. Williams Textbook of Endocrinology, ninth edition. W.B. Saunders Company. 1998: 1099 - 1155.

8/ Stanley H Hsia (2002). Disorders of lipid metabolism Manual of Endocrinology and Metabolism. Norman Lavin. 3th Lippicott Williams and Wilkins. 2002: 520 - 550.

9/ Mary J Malloy, John P Kane (2004). Disorders of Lipoprotein Metabolism. Basic and Clinical Endocrinology. Francis S Greenspan. Seventh edition. A Lange Medical book 2004: 766 - 793.

10/ Marc K Hellerstein, Elizabeth J Parks (2004). Obesity and Overweight Basic and Clinical Endocrinology. Francis S Greenspan. Seventh edition. A Lange Medical book 2004: 794 - 813.

11/ Daniel J. Rader, Helen H. Hobbs (2008). Disorders of lipoprotein metabolism. Harrison's Internal Medicine. 17th edition 2008: 2416-2429.

KIỂM TRA MÁY TẠO NHỊP THẮT VỚI ĐIỆN TÂM ĐỒ

Trần Thống

Division of Biomedical Engineering, Oregon Health & Science University

Tóm tắt

Mục tiêu: Trong bài này, chúng tôi sẽ bàn về một số nguyên tắc cơ bản để một bác sĩ tim mạch, không chuyên về điện sinh lý tim, có thể dùng để chẩn đoán một bệnh nhân đã được cấy một máy tạo nhịp ở buồng thất. Phương pháp: Phương tiện chẩn đoán bác sĩ tim mạch thường có sẵn là điện tâm đồ. Với một nam châm mạnh và hiểu biết cơ bản về hoạt động của máy tạo nhịp, bác sĩ sẽ có thể quyết định là máy tạo nhịp hoạt động chuẩn hay bệnh nhân cần trở lại khám với bác sĩ cấy máy. Kết quả: Chúng tôi sẽ giải một số trường hợp điển hình cùng với các đại biểu. Kết luận: Bác sĩ tim mạch với máy điện tâm đồ và một nam châm mạnh có thể chẩn đoán hầu hết các sự kiện một máy tạo nhịp buồng thất.

Abstract

Objective: In this paper we would like to review some basic principles for the practicing cardiologist, without extensive cardiac electrophysiology experience, to be able to diagnose a patient with a basic ventricular pacemaker implant. Method: The main tool available to such a cardiologist is the electro-cardiogram. With a strong magnet and some basic understanding of the operation of the pacemaker, the cardiologist can, in most cases, determine whether the pacemaker is operating satisfactorily, or further consultation with the implanting cardiologist would be required. Results: We will go over a number of examples of troubleshooting with the audience. Conclusion: A cardiologist with his electrocardiogram machine and a magnet can diagnose most ventricular pacemaker problems.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chúng tôi ước đoán là số bệnh nhân cấy máy tạo nhịp ở Việt Nam năm 2009 sẽ lên đến khoảng 1000 người. Các trung tâm cấy máy đều ở các thành phố lớn. Một số khá lớn các BN cấy máy sẽ từ các tỉnh lên. Vì vậy, sau khi cấy máy, các BN này sẽ trở về tỉnh và khi BN có sự kiện, các BS tại tỉnh là tuyến đầu để quyết định máy tạo nhịp của BN có hoạt động chuẩn hay BN cần phải đi khám BS cấy máy ở BV ở thành phố để được kiểm tra với các máy chương trình của công ty sản xuất. Vậy BS không có máy chương trình của công ty sản xuất có thể nào chẩn đoán tình trạng hoạt động của máy tạo nhịp được không ?

II. PHƯƠNG PHÁP

Các BS tim mạch đều có máy điện tâm đồ. Máy này, cùng với nam châm mạnh, đủ để giúp BS chẩn đoán các BN được cấy máy tạo nhịp một buồng thất được tạo nhịp theo phương cách VVI. Trong phần này chúng tôi sẽ trình bày một số khái niệm cơ bản về máy tạo nhịp để giúp bác sĩ hiểu hoạt động của một máy tạo nhịp VVI.

2.1. Cơ bản tạo nhịp VVI [1]

Tạo nhịp VVI là tạo nhịp buồng thất bằng những xung với nhịp cố định, thường là 70nhịp/phút. Để tránh tạo nên loạn nhịp, máy tạo nhịp có chức năng nhận cảm các sóng R, đúng hơn là sóng khử cực được phát hiện tại đầu dây điện cực ở mồm tim hay thành liên thất. Nếu máy phát hiện sóng khử cực này, máy sẽ không phát xung, và sẽ bắt đầu chu kỳ chờ trở lại, thường là 850 ms (70 n/p). Với nhận cảm tốt, máy sẽ không cạnh tranh với nhịp nội tại, nếu nhịp này >70 n/p.

2.2. Nhận cảm lầm (Oversensing)

Vì máy dùng điện tim nên các sóng máy phát hiện được không nhất thiết là tương ứng với sóng R trên điện tâm đồ. Thí dụ các sóng khác được máy phát hiện lầm là sóng R:

③ Ngoại tâm thu thất
③ Sóng điện từ các cơ xung quanh tim, thí dụ sóng phát từ cơ hoành, hoặc sóng từ các cơ ngực.

③ Sóng nhiễu từ bên ngoài, thí dụ khi BN đứng gần một máy ỒN áp điện mạnh.

Trong hai trường hợp đầu, máy sẽ bị ức chế và chu kỳ thời gian (850 ms) sẽ bị lập lại từ đầu. Nếu các sóng này tiếp tục, máy sẽ không hoạt động được và BN tùy thuộc máy sẽ ngất. Trong trường hợp thứ ba, khi các sóng tới với nhịp cao hơn 360 n/p (100 ms), máy sẽ phát xung theo nhịp cố định (70 n/p) mà không bị nhịp nội tại của BN ức chế, có thể đưa đến loạn nhịp nếu xung đánh vào sóng T của nhịp nội tại của BN.

Trong trường hợp các sóng từ các cơ ngoài tim ức chế máy, thì BN cần phải trở lại BS cấy máy để điều chỉnh độ nhạy của máy.

Một trường hợp oversensing nữa là khi dây điện cực bị đoản mạch (open circuit),

2.3. Không nhận cảm (undersensing)

Máy dùng một mạch điện ngưỡng (threshold) để phát hiện sóng R của điện tim. Vì vậy sóng R trong điện tim phải cao hơn độ nhạy (sensitivity) đã được lập trình. Thông thường thì các máy được lập trình để phát hiện sóng trên 2,5 mV. Sóng R trên điện tâm đồ có thể rất cao, mà sóng R trong điện tim nhiều khi lại dưới 2,5 mV, nên máy sẽ không phát hiện được nhịp nội tại. Trong trường hợp này, máy sẽ phát xung đúng chu kỳ (850 ms sau sóng R trước, hay sau phát xung trước) mặc dù đã có một phức bộ QRS ngay trước đó!

Nếu undersensing xảy ra thường xuyên, BN cần trở lại BS cấy máy để điều chỉnh độ nhạy của máy. Ngoài sóng R quá nhỏ, undersensing cũng có thể xảy ra do:

③ Dây điện cực bị đoản mạch (đứt) hoặc chập mạch

③ Điện cực bị sót

2.4. Thời gian trơ (refractory)

Hầu tránh phát hiện các sóng phụ, sau khi máy phát hiện một sóng R, hay sau khi phát xung, máy sẽ lờ đi một khoảng thời gian, thường là 300 ms. Vì vậy nếu có một ngoại tâm thu thất hoặc một phức bộ QRS xảy ra trong khoảng thời gian 300 ms sau một xung, máy sẽ lờ đi mà không lập lại chu kỳ. Ngoài thời gian trơ máy, các cơ tim cũng có thời gian trơ. Vì vậy một thời gian ngắn sau một phức bộ QRS, ~200-300 ms, tạo nhịp sẽ không thành công.

2.5. Tạo nhịp không thành công

Khi cấy máy, biên độ xung được lập trình từ 2X đến 3X ngưỡng tạo nhịp (biên độ xung thấp nhất có thể tạo nhịp thành công). Tuy nhiên ngưỡng có thể thay đổi do tác dụng phụ của thuốc BN dùng để điều trị một bệnh khác, thí dụ cảm, bệnh bao tử, hoặc

do xơ hóa ở đầu điện cực. Vì vậy khi máy không tạo nhịp thành công, cần phải hỏi xem có thay đổi gì trong tình trạng sức khỏe của BN. Nếu BN chỉ mới có triệu chứng do tình trạng sức khỏe thay đổi, thì trong trường hợp triệu chứng không trầm trọng lắm, có thể chờ cho qua cơn bệnh. Lần tái khám sau với BS cấy máy, BN cần lưu ý BS về sự cố đã qua đó, để BS tăng biên độ xung lên đôi chút. Một lý do khác tạo nhịp không thành công là do sự cố với dây điện cực: điện cực sút, dây điện cực bị đoạn mạch hoặc chập mạch, vỏ dây điện cực bị nứt hoặc rách. Trường hợp này cần trở lại BS cấy máy để điều chỉnh.

2.6. Cơ hoành bị kích thích

Nếu biên độ xung quá cao, cơ hoành có thể bị kích thích. BN cần phải được lập trình biên độ xung trở lại.

2.7. Hiện tượng nam châm [2]

Khi nam châm mạnh được đặt trên máy, máy sẽ tạo nhịp cố định, không bị ức chế.

③ Biotronik: nhịp cơ bản của máy. Nếu pin yếu, thì nhịp sẽ giảm 11% (70 n/p -> 62,3 n/p)

③ Medtronic: 85 n/p. Nếu pin yếu thì 65 n/p.

2.8. Nhịp quá thấp

Nếu nhịp BN quá thấp, thì ngoại trừ nguyên nhân đã được bàn ở phần II.2, còn có các nguyên nhân sau đây:

③ Máy được lập trình nhịp với hiện tượng trễ (hysteresis). Thường nhịp với hiện tượng trễ được dùng với BN có nhịp nội tại không quá 10-20 n/p thấp hơn so với nhịp máy. Mà đây là nhịp nội tại, không phải nhịp máy!

③ Máy được lập trình với nhịp đêm. Nếu BN báo cáo là nhịp trước khi ngủ thấp hơn nhịp cơ bản, đó là nhịp đêm! Thường là 45-50 n/p.

③ Máy sắp hết pin. Cần trở lại BS cấy máy và sắp sẽ phải thay máy.

o Máy Biotronik sẽ giảm nhịp 11% khi pin yếu (70 n/p -> 62.3 n/p). Thông thường máy được lập trình với nhịp với con số chẵn 70, 65, 60! Con số lẻ như 62,3 là bất thường!

o Máy Medtronic sẽ tạo nhịp 65 n/p. Nếu có nam châm mạnh đặt trên máy, sẽ thấy máy tạo nhịp 65 n/p cố định mà không bị ức chế. Nếu pin tốt, thì với nam châm máy sẽ tạo nhịp cố định 85 n/p!

2.9. Hướng dẫn kiểm tra máy

1. Yêu cầu BN trình giấy máy (Patient ID card). Lưu ý tên máy và ngày cấy máy.

		PATIENT I.D. CARD
Bùi thị Ánh Sao Mai - 1945		
Talos DR	12345678	11/12/2005
A: Setox SR	12345678	09/08/2000
V: Setrox S	23456789	09/08/2000
Physician/Facility to contact in Vietnam		
+84 90 123 4567	TRAN VAN BIEN HOA, MD	
IMPLANTABLE PACEMAKER		

Ghi thông số máy từ sổ theo dõi của BN, nếu có.

SỐ THEO DÕI
&
KIỂM TRA ĐỊNH KÌ
TRANG THIẾT BỊ ĐIỀU TRỊ NHỊP TIM

LƯU NHẬT KÝ

Ngày: Giờ:

CHẨN ĐOÁN

Phương thức tạo nhịp

Loại nhịp được tạo: Nhịp được lập trình:

Biên độ và độ rộng xung nhĩ thĩ

Nhịp hiện tại của bệnh nhân: Thuốc điều trị nhịp:

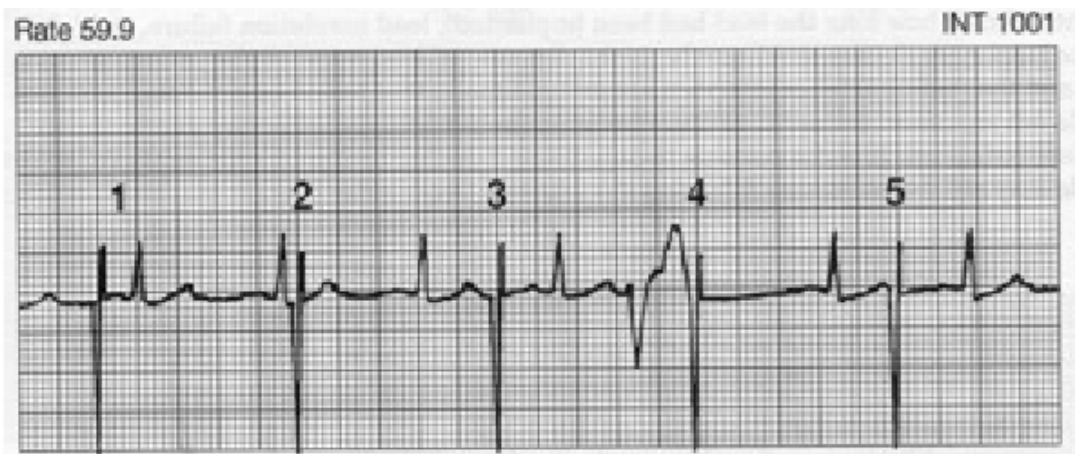
CHƯƠNG TRÌNH MÁY

- Phương thức tạo nhịp
- Nhịp được lập trình
- Biên độ và độ rộng xung nhĩ thĩ
- Nhịp hiện tại của bệnh nhân: Thuốc điều trị nhịp:

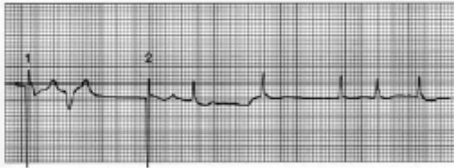
2. Nhận dạng phức bộ QRS, xung tạo nhịp, ngoại tâm thu, nhiễu.
 3. Tại mỗi xung, đo ngược lại khoảng thời gian cơ bản (thường: 1000 ms (60 n/p), 850 ms (70 n/p)). Đây là thời gian máy chờ để phát xung. Nếu có phức bộ QRS hay ngoại tâm thu thất trong khoảng thời gian này, cần tìm hiểu nguyên nhân tại sao máy không phát hiện và ức chế xung.
 4. Sau mỗi xung/QRS được nhận cảm, có khoảng thời gian trợ, ~200-300 ms. Trong khoảng này các sóng sẽ bị máy lờ đi.
 5. Nhận dạng sóng sau xung để phân biệt tạo nhịp thành công, không thành công và nhịp dung hợp (fusion beat). 6. Dùng nam châm để kiểm tra nhịp cơ bản. Khi dùng nam châm, các phức bộ QRS bị máy lờ. Tuy nhiên nếu tạo nhịp thành công thì trong vòng ~400 ms sau xung sẽ không có QRS.
- Nếu nhịp nam châm thấp hơn bình thường [3], thì pin máy đã yếu. Lưu ý sau thời gian hoạt động >7 năm.

III. THỰC HÀNH VỚI ĐIỆN TÂM ĐỒ [3]

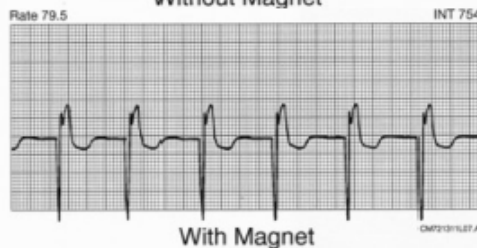
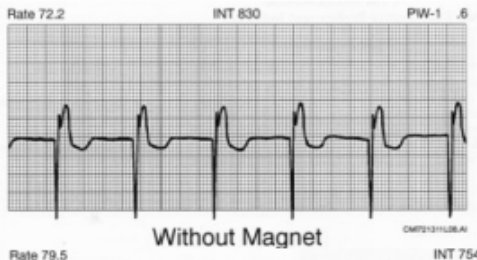
3.1. VVI, 60 n/p (1)



III.2. VVI, 60 n/p, (13)



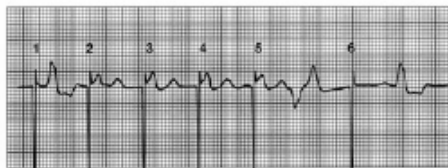
III.3. VVI, 72 n/p, nhịp nam châm 87 n/p (2)



III.4. VVI, 50 n/p, thời gian trễ 400 ms (4)



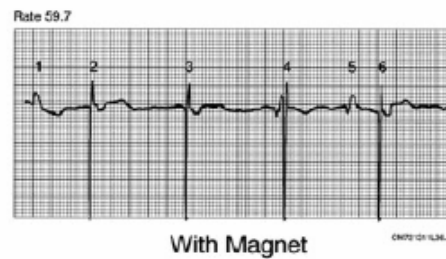
III.5. VVI, 90 n/p, 5,4V (10)



III.6. VVI, 70 n/p (36)



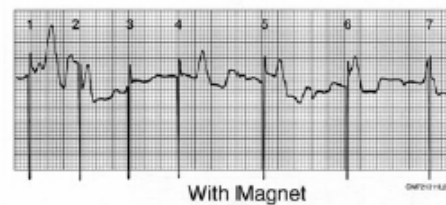
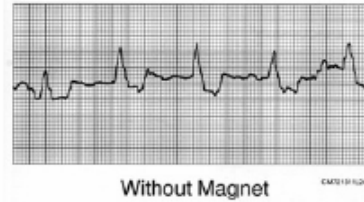
III.7. VVI, 60 n/p, nam châm 60 n/p (21)



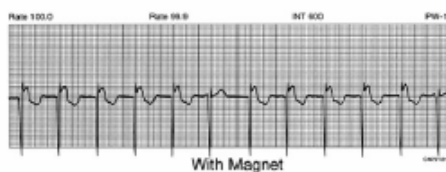
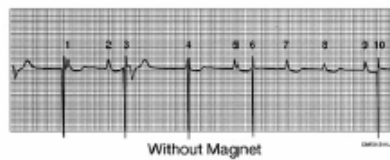
III.8. VVI, 50 n/p (5)



III.9. VVI, 60 n/p. Hiện tượng nam châm: 3 xung 100 n/p, trở lại nhịp cơ bản (15)



III.10. VVI, 70 n/p, nam châm 100 n/p (30)



V. KẾT LUẬN

BS tim mạch với điện tâm đồ và nam châm có thể kiểm tra máy tạo nhịp một buồng thất có hoạt động chuẩn hay không, nhờ vậy tránh BN phải đi lên thành phố

kiểm tra máy khi không cần thiết. Nếu vấn đề với máy không phải là do tác dụng phụ của thuốc, thì BN sẽ cần trở lại khám với BS cấy máy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Sĩ Huyền, Trần Thông, Nguyễn Phú Du, Tạ Tiến Phước, Máy tạo nhịp tim: cơ bản & thực hành, Tạp Chí Tim Mạch Học Việt Nam, Số 16-1998.

2. 2009 Medtronic Pacemaker and ICD Encyclopedia (6.26 MB)
https://wwwp.medtronic.com/medtronicconnect/resources/presentationtools/MDT_PacemakerandICD_EncyclopediaJune2009.pdf

3. Janet R. Christiansen, David L. Hayes, Transtelephonic Electrocardiography and Troubleshooting: A Case Approach, in David L Hayes, Paul J Wang, eds, Cardiac Pacemakers and Implantable Defibrillators: A workbook in 3 Volumes, Futura Publishing Company, Inc., Armonk, NY, 1998.

Disclosure

Ts Trần Thông là Giám đốc kỹ thuật CT Trang Thiết Bị Y-Tế Tâm Thu, nhà cung cấp các máy tạo nhịp tim vĩnh viễn và tạm thời và các máy phá rung và điều trị suy tim của công ty Biotronik, CHLB Đức, tại Việt Nam - www.tamthuvn.com

TẠO NHỊP THẤT VỚI MÁY HAI BUỒNG: LỢI HAY HẠI ?**Trần Thống***Division of Biomedical Engineering, Oregon Health & Science University***Tóm tắt**

Mục tiêu: Nghiên cứu DAVID với các bệnh nhân máy phá rung hai buồng đã đánh thức giới tạo nhịp về nguy hại tạo nhịp thất khi kết quả được công bố năm 2002. Bài này sẽ tóm tắt về sự hiểu biết về nguy cơ do tạo nhịp thất tạo ra cho tới thời điểm tháng 5, 2009.

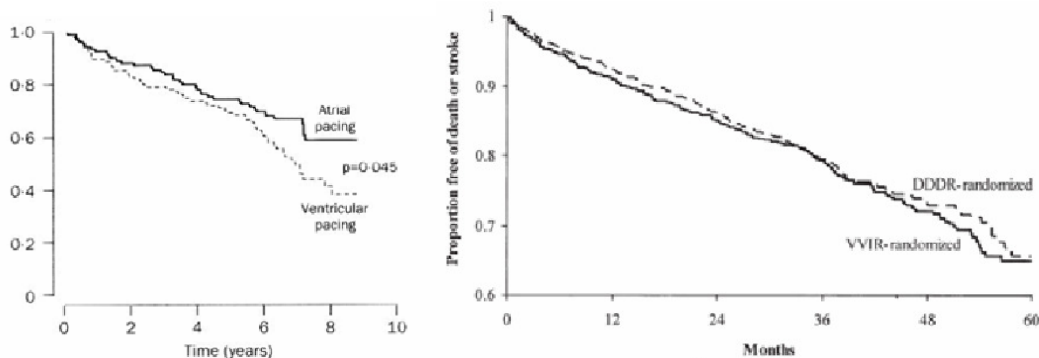
Phương cách: Trong bài này, chúng tôi sẽ bàn về các nghiên cứu tiếp theo DAVID về lợi/hại tạo nhịp thất. Nghiên cứu INTRINSIC RV năm 2007 đã giải thích rõ là tạo nhịp thất chỉ khi cần thiết, thật ra không có hại mà lại có lợi ích cho bệnh nhân. Ngoài ra các nghiên cứu MOST, DAVID II, MVP cũng đã giúp thêm vào sự hiểu biết về tạo nhịp ở thất.

Kết quả: Sau khi kết quả nghiên cứu DAVID được công bố, các nhà sản xuất máy tạo nhịp và máy phá rung đã tung ra một số chương trình trong các máy hai buồng nhằm giảm tạo nhịp ở thất. Chúng tôi sẽ giới thiệu các chương trình này và sẽ bàn về hiệu quả đối với các nghiên cứu sau DAVID.

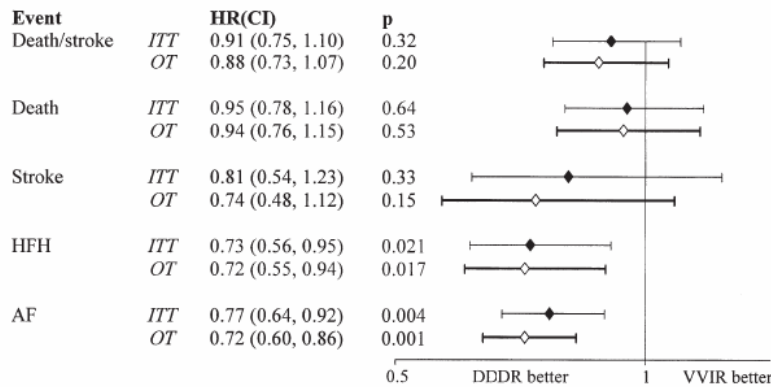
Kết luận: Ở vào thời điểm này, chỉ có một số nhỏ máy tạo nhịp và phá rung hai buồng đang được các công ty giới thiệu ở Việt Nam đạt được các tiêu chuẩn cần thiết để giảm nguy cơ suy tim do tạo nhịp thất.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chúng tôi ước đoán là số bệnh nhân cấy máy tạo nhịp ở Việt Nam năm 2009 sẽ lên đến khoảng 1000 người. Số bệnh nhân chọn máy 2 buồng sẽ khoảng 1/3, một con số đáng kể! Đại đa số BN cấy máy một buồng đều được tạo nhịp theo phương thức VVI(R). Trong trường hợp này, tạo nhịp ở thất không thể tránh được. Trong các nghiên cứu so sánh tạo nhịp VVI với tạo nhịp AAI ở các BN suy nút xoang, tỷ lệ suy tim và rung nhĩ ở các BN tạo nhịp VVI lúc nào cũng cao hơn BN tạo nhịp AAI [1]. Tuy nhiên tạo nhịp AAI chỉ áp dụng mcho <50% các BN - chỉ trong trường hợp BN có dẫn truyền nhĩ-thất tốt. Ngoài ra cấy dây điện cực nhĩ cũng tương đối khó hơn là cấy dây thất, và nhất là trong trường hợp các BN lớn tuổi, BS lo ngại là BN sẽ bị block nhĩ-thất trong tương lai. Vì thế tạo nhịp VVI an toàn hơn. Trong nghiên cứu MOST [2], tạo nhịp 2 buồng DDDR được so sánh với tạo nhịp 1 buồng VVIR. Kết quả là không có khác biệt về phương diện sự cố (tử vong hay stroke), nhưng DDDR cũng có tác dụng giảm bớt các nguy cơ.

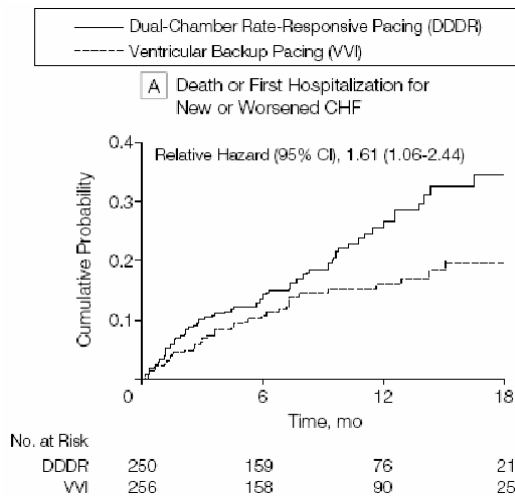


Hình 1. Tỷ lệ tồn vong với tạo nhịp [1]. **Hình 2.** Tỷ lệ tồn vong - MOST [2].



Hình 3. So sánh các nguy cơ - MOST [2].

Nếu so sánh hình 1 và hình 2, chúng ta nhận thấy là AAI vẫn tốt hơn DDD, trong trường hợp các BN bị suy nút xoang. Nghiên cứu DAVID dùng các BN đã được cấy máy phá rung (ICD) 2 buồng và được lập trình DDDR-70 (70 n/p) hoặc VVI-40 (VVI dự phòng 40 n/p). Nói chung các BN này không cần tạo nhịp và như vậy có nút xoang tương đối tốt và với dẫn truyền nhĩ-thất tốt. Đặc tính các BN này là tim đã bắt đầu suy yếu, với LVEF < 40%! Các BN này rất nhạy cảm suy tim, so với các BN tạo nhịp bình thường. Kết quả DAVID đã làm sôi động giới tạo nhịp với khám phá là tạo nhịp 2 buồng đưa đến tỷ lệ suy tim cao gấp 2 lần tạo nhịp VVI-40!



Hình 4. Xác suất sự cố - DAVID [3].

Vậy là, ở vào thời điểm năm 2006, chúng ta biết là

- ③ Tạo nhịp AAI sinh lý và có tỷ lệ sự cố thấp hơn VVI.
- ③ Tạo nhịp VVIR tương đương với DDDR về sự cố nghiêm trọng (tử vong, suy tim). Tuy nhiên tạo nhịp 2 buồng có những lợi ích [2] như tránh hội chứng máy tạo nhịp, tăng chất lượng cuộc sống. Chúng ta cũng có thể kết luận là tạo nhịp DDDR không được tốt bằng tạo nhịp AAI với các BN suy nút xoang với dẫn truyền nhĩ- thất tốt.
- ③ DDDR với tạo nhịp ở thất tăng hiểm họa suy tim gấp 2X so với VVIR,

trong nhóm BN không cần tạo nhịp.

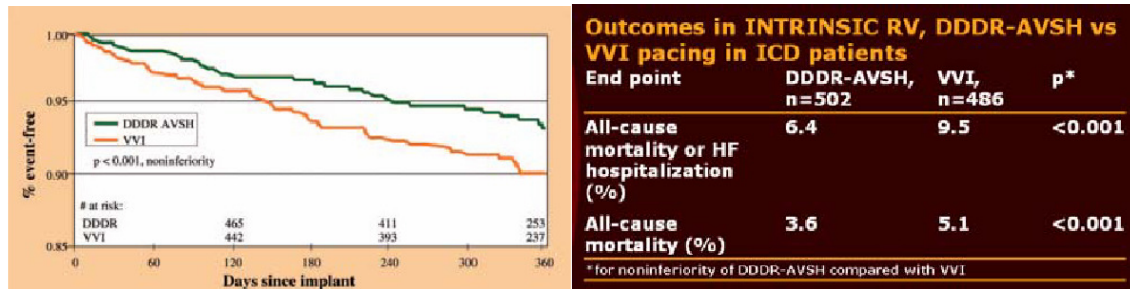
II. PHƯƠNG PHÁP

2.1. Nghiên cứu INTRINSIC RV

Sau khi nghiên cứu kết quả nghiên cứu DAVID, một nhóm BS đi đến kết luận là các vấn đề với tạo nhịp 2 buồng do tạo nhịp ở thất không cần thiết gây nên! Nhóm BS này đã đề nghị chương trình nghiên cứu INTRINSIC RV [4]. Để giảm tạo nhịp thất, các BS chọn máy phá rung 2 buồng Vitality AVT của công ty Guidant (Boston Scientific) vì đặc điểm sau đây

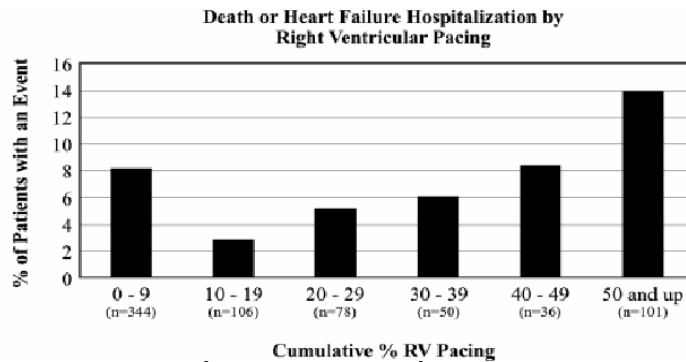
③ Máy có hiện tượng trễ thời gian nhĩ- thất (AV hysteresis) tới 300 ms

③ Máy có chức năng tìm nhịp thất nội tại thường xuyên sau một thời gian tạo nhịp ở thất - AV Search Hysteresis (AVSH, hoặc AVS+). Chức năng này rất quan trọng để tránh máy tạo nhịp liên tục sau khi mất nhịp thất nội tại. Vì nghiên cứu chỉ chú trọng đến các BN không cần tạo nhịp, được định nghĩa là BN với tạo nhịp <20% thời gian, nên trong số 1530 BN được tuyển, chỉ có 988 BN (65%) tham gia chương trình nghiên cứu [5] và được phân chia ngẫu nhiên giữa hai nhóm DDDR 60-130 và VVI-40. Kết quả là INTRINSIC RV nhờ AVS+ giảm tạo nhịp xuống còn trung bình (average) là 10% với điểm giữa (median) 4%, so với tạo nhịp 3% trung bình và 0% điểm giữa cho nhóm VVI-40, đảo ngược kết quả của DAVID.



Hình 5. Tỷ lệ không sự cố - INTRINSIC RV [5]. **Hình 6.** Tóm tắt kết quả INTRINSIC RV [6].

Olshansky sau nghiên cứu INTRINSIC RV có làm thêm một nghiên cứu phụ [7] dùng tất cả các BN được lập trình DDDR, kể cả nhóm với tạo nhịp thất >20% đã không được dùng trong nghiên cứu nguyên thủy. Nhóm 106 BN với tạo nhịp từ 10%-19% có tỷ lệ sự kiện thấp nhất, xem hình 7. Tỷ lệ này tăng dần lên với tỷ lệ tạo nhịp > 20%. Tuy nhiên nhóm 344 BN với tạo nhịp thấp nhất (0-9%) lại có tỷ lệ sự kiện cao, 8.1%! Như vậy, đối với các BN không cần tạo nhịp này, tạo nhịp ở mức 10-19% là tối ưu!



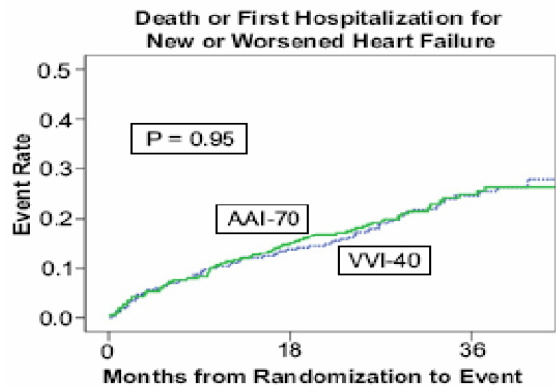
Hình 7. Tỷ lệ sự cố với tạo nhịp thất trong nhóm DDDR [7].

Tại sao 10-19% tối ưu? Một giả thuyết được đề nghị là các BN, mặc dầu có nút nhĩ-thất tốt, vẫn có những khi thoáng bị block cấp II hoặc III, và sẽ mất đi một số chu kỳ co bóp thất, hoặc block cấp I quá dài (> 300 ms). Trong các trường hợp này tạo nhịp thất 300 ms sau sóng p (hoặc tạo nhịp nhĩ) sẽ giúp huyết lưu không suy giảm. Ngoài các sự kiện trên (tử vong, nhập viện do suy tim), nhóm >50% tạo nhịp thất cũng là nhóm với **nhiều** loạn nhịp được điều trị, 17%, kể đến là nhóm 0-9% với 12% loạn nhịp.

Bốn nhóm còn lại chỉ có tỷ lệ loạn nhịp 5,6%! ề so sánh, trong DAVID, tạo nhịp ở thất trong nhóm DDDR70 là 59%, và chỉ khoảng 4% trong nhóm VVI-40. Với kết quả INTRINSIC RV, chúng ta không có gì ngạc nhiên về kết quả DAVID. Nghiên cứu chi tiết hơn, các BN DDDR70 trong DAVID với tạo nhịp <40% có tỷ lệ sự kiện thấp hơn nhóm VVI-40.

2.2. Nghiên cứu DAVID II

Nghiên cứu DAVID II [8] muốn tìm hiểu xem tạo nhịp AAI-70 có an toàn so với VVI-40. Kết quả là không có khác biệt về tỷ lệ sự kiện.



Hình 8. Tỷ lệ sự kiện - DAVID II.

Tỷ lệ tạo nhịp nhĩ là 47% và tỷ lệ tạo nhịp thất là 2%. Như vậy là tạo nhịp ở nhĩ trong nhóm BN không cần tạo nhịp này, không có hại mà cũng không có lợi ích gì so với tạo nhịp dự phòng ở thất. Như vậy các sự kiện không tốt trong nho/m DDDR của DAVID là hoàn toàn do tạo nhịp ở thất!

Gom góp các kết quả của DAVID, INTRINSIC RV, và DAVID II, chung ta có thể kết luận là đối với nhóm BN ICD không cần tạo nhịp này

- ③ Tạo nhịp nhĩ không khác tạo nhịp dự phòng
- ③ Tạo nhịp hai buồng có hại so với tạo nhịp dự phòng VVI-40.
- ③ Tạo nhịp hai buồng với chức năng AVS+ để dừng nhịp thất nội tại tối đa sẽ giảm tỷ lệ sự kiện so với VVI-40. Tối ưu là tạo nhịp ở thất 10-19%.

II.3. Nghiên cứu

MVP.

Kết quả nghiên cứu MVP vừa được công bố ở hội nghị HRS, ngày 15 tháng 5, 2009, http://www.medtronic.com/Newsroom/NewsReleaseDetails.do?itemId=1242390431212&lang=en_US. Chúng tôi còn đang chờ báo cáo chi tiết sẽ được đăng trên các tạp chí tim mạch. Theo báo cáo tại HRS, thì tạo nhịp MVP không có hiệu quả hơn VVI-40!

Managed Ventricular Pacing là phương cách tạo nhịp của riêng công ty Medtronic. Với MVP máy sẽ tạo nhịp theo dạng AAIR cho tới khi mất nhịp nội tại ở thất 4 chu kỳ liên tiếp, thì sẽ chuyển qua tạo nhịp DDDR. Sau 2 chu kỳ nhĩ mà không có nhịp nội tại ở thất, máy sẽ phát một xung an toàn ở thất. Tất cả các ICD hai buồng của Medtronic, từ thế hệ Intrinsic trở về sau, đều dùng chức năng này. Với kết quả này, MVP đã tỏ ra không công hiệu bằng AVS+, mặc dầu công hiệu giảm tạo nhịp thất xuống khoảng 4% [10]. Tuy nhiên nếu nhìn kết quả của INTRINSIC RV, chúng ta cũng không có gì ngạc nhiên vì nhóm với 0-9% tạo nhịp có tỷ lệ sự kiện khá cao, chỉ hơi thấp hơn nhóm VVI-40 đôi chút. II.4. Hiểm họa tạo nhịp thất

BS Sweeney và cộng sự [13] đã phân tích trở lại nghiên cứu MOST[2] và đã tìm được sự quan hệ giữa tạo nhịp thất và suy tim với rung nhĩ ở các BN suy nút xoang.

Chúng ta thấy trong bảng dưới đây là tạo nhịp ở thất với DDD <50%, vẫn tốt hơn là tạo nhịp VVI. Nhưng một khi đã quá 50%, thì cả 2 phương cách tạo nhịp có tai hại như nhau. Và khi >90%, thì DDD không tốt bằng VVI!

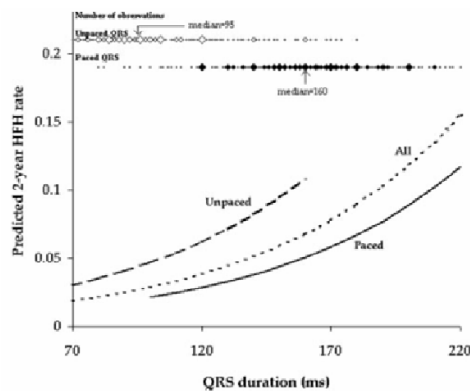
TABLE 2. Rates of Heart Failure Hospitalization and Atrial Fibrillation by Pacing Mode and Cumulative Percent Ventricular Paced

Cum%VP	DDDR (n=707)				VVIR (n=632)			
	N	HFH, n (%)	N	AF, n (%)	N	HFH, n (%)	N	AF, n (%)
<10%	46	1 (2)	49	8 (16)	97	7 (7)	103	22 (21)
≥10%–50%	110	10 (9)	112	21 (19)	200	12 (6)	191	44 (23)
>50%–90%	188	16 (9)	193	61 (32)	203	17 (8)	215	63 (29)
>90%	361	44 (12)	347	60 (17)	132	21 (16)	123	22 (18)
Total	707	71 (10)	701	150 (21)	632	57 (9)	632	151 (24)

Cum%VP indicates cumulative percent ventricular paced; HFH, heart failure hospitalization; and AF, atrial fibrillation.

Hình 9. Tạo nhịp thất và suy tim với rung nhĩ [13].

Tìm hiểu sâu xa hơn Sweeney và Hellkamp [14] giải thích rằng tạo nhịp từ mồm thất gây suy tim và rung nhĩ do làn sóng khử cực không được sinh lý. Khi so sánh tỷ lệ nhập viện do suy tim của BN suy tim và BN tạo nhịp dùng độ rộng của QRS, chúng ta thấy hai đường đồ thị có dạng giống nhau.



Hình 10. Hiểm họa suy tim với độ rộng QRS [13].

Nhờ khỏe hơn, các BN tạo nhịp có thể chịu đựng một độ rộng QRS khi tạo nhịp thất lớn hơn so với các BN suy tim.

2.5. Tạo nhịp VDDR

Các nghiên cứu được bàn ở trên đều nhắm vào các BN suy nút xoang, và thường có dẫn truyền nhĩ-thất tốt. Vậy còn trường hợp BN có nút xoang tốt nhưng bị block thì sao? Trong [15], chúng tôi có báo cáo rằng tạo nhịp VDDR tốt hơn DDDR và VVIR về phương diện rung nhĩ. Vì suy tim thường xảy ra một thời gian lâu sau khi BN được tạo nhịp, nên chúng ta chỉ có thể ước đoán là tỷ lệ suy tim sau một thời gian dài, cũng sẽ theo tỷ lệ rung nhĩ.

III. TẠO NHỊP 2 BUỒNG VỚI CHỨC NĂNG GIẢM TẠO NHỊP THẤT

3.1. Boston Scientific (Guidant) Các máy tạo nhịp và phá rung hai buồng của Guidant đều dùng chức năng AV Search Hysteresis (AVS+) để giảm tạo nhịp ở thất. Với chức năng này, các BN không cần tạo nhịp thất (có dẫn truyền nhĩ-thất tốt) sẽ đạt mức tạo nhịp khoảng 10% ở thất, theo kết quả INTRINSIC RV. AVS+ dùng

- ③ Hiện tượng trễ thời gian nhĩ-thất (AV hysteresis) đến 300 ms,
- ③ Chương trình tìm thường xuyên nhịp nội tại sau một thời gian tạo nhịp.

Boston Scientific không có mặt ở thị trường Việt Nam.

3.2. Biotronik

Tất cả các máy tạo nhịp và phá rung 2 buồng Biotronik đang cung cấp ở Việt Nam đều có chức năng Intrinsic Rhythm Support plus (IRS+) với AV hysteresis đến 300 ms, hoặc IOPT (chỉ ICD thôi) với AV hysteresis đến 400 ms. IRS+ dùng

- ③ AV hysteresis đến 300 ms
- ③ AV scan sẽ tìm nhịp nội tại sau 180 chu kỳ tạo nhịp thất
- ③ AV repetitive, sẽ đình trễ chuyển qua AV delay thông thường (ngắn hơn AV hysteresis) khi bắt đầu tạo nhịp trong vòng một số chu kỳ

Các BN không cần tạo nhịp (AV < 200 ms) sẽ được tạo nhịp thất khoảng 6-9% (trung bình 7%) [9]. So với AVS+, IRS+ trong cùng BN thường sẽ có tỷ lệ tạo nhịp thấp hơn vì chức năng AV repetitive sẽ cố gắng tìm nhịp nội tại ở thất trong vòng 5 chu kỳ sau khi mất nhịp nội tại ở thất. Như vậy là IRS+ sẽ tương đương với vùng 10-19% tối ưu của INTRINSIC RV.

3.3. Medtronic

3.3.a. Managed Ventricular Pacing

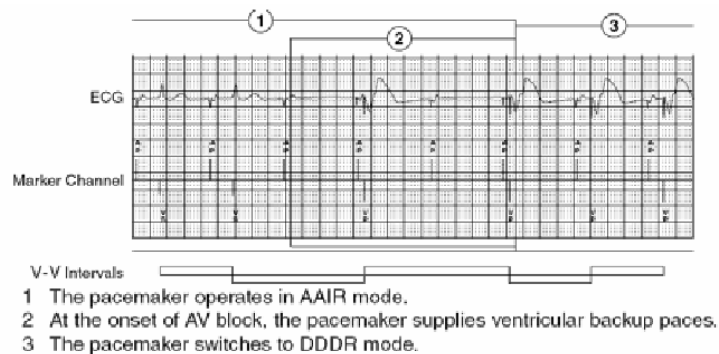
Chỉ có dòng cao cấp máy tạo nhịp Advanta của Medtronic là có chức năng MVP. Các máy ICD từ Intrinsic trở đi cũng có MVP. Tuy nhiên hiện thời Medtronic chỉ cung cấp Maximo ICD ở thị trường Việt Nam. Máy Maximo không có chức năng giảm tạo nhịp thất.

MVP giảm tạo nhịp thất xuống còn khoảng 4% [10], gần bằng tỷ lệ của tạo nhịp VVI dự phòng. Và như kết quả MVP Trial cho thấy, mức này quá thấp, không giúp BN những khi bị block nhĩ-thất. Lý do là tại MVP cần 4 chu kỳ không có nhịp nội tại ở thất mới chuyển từ AAIR sang DDDR. Mặc dầu có tạo nhịp an toàn ngay sau 2 chu kỳ không phát hiện nhịp nội tại ở thất, nhưng dù sao thất cũng đã mất một chu kỳ co bóp!

3.3.b. Search AV plus

Search AV hysteresis là chức năng Medtronic dùng trong các máy tạo nhịp 2 buồng, ngoài trừ dòng Advanta. SAV+ không có dùng trong các máy phá rung. SAV+ giảm tạo nhịp thất xuống còn khoảng 23% [12], hơi cao hơn vùng tối ưu 10-19%.

Lý do SAV+ không hiệu quả bằng AVS+ hoặc IRS+ là do SAV+ chỉ tăng thời gian AV hysteresis lên từng bước 10 ms, trong lúc AVS+ và IRS+ đều dùng hysteresis đến 300 ms!



Hình 9. Tạo nhịp MVP [11]

Sau nghiên cứu MVP, có thể công ty Medtronic sẽ chuyển các máy phá rung sang SAV+ ?? Theo hình 7, tạo nhịp ở tỷ lệ 20- 39% tốt hơn là 0-9%! Hoặc sẽ thay đổi qua chương trình như AVS+ ??

3.4. StJude

3.4.a. AutoIntrinsic Conduction Search:

Sau một số chu kỳ tạo nhịp, máy sẽ tăng thời gian nhĩ-thất bằng số đã được lập trình (từ 10 đến 120 ms). Chức năng này chỉ hoạt động đến nhịp 90 n/p. Lý do AICS không công hiệu bằng AVS+ là tại vì thời gian nhĩ-thất chỉ được tăng thêm với số đã được lập trình. Theo báo cáo thì AICS hiệu quả giảm tạo nhịp thất xuống còn khoảng 49.7%

3.4.b. Ventricular Intrinsic Preference

VIP giống AVS+ và khi tìm nhịp nội tại ở thất thì kéo dài thời gian nhĩ-thất đến 350 ms. VIP có thể hoạt động đến nhịp 110 n/p. Chúng tôi nghĩ là VIP sẽ tương tự như AVS+.

VIP chỉ có trong các máy tạo nhịp dòng Victory (2006) và Zephyr (2007). Các máy này chưa được lưu hành ở Việt Nam.

IV. KẾT LUẬN

Từ các chương trình nghiên cứu được bàn ở trên, chúng tôi mạn phép đề nghị giả thuyết là phương cách tạo nhịp có ít tốt nhất là tạo nhịp một buồng (nhĩ hoặc thất) với tạo nhịp dự phòng ở buồng kia, với một nhịp chỉ hơi thấp hơn chút đỉnh. Tạo nhịp hai buồng với AVS+ và IRS+ hợp với giả thuyết trên. Tạo nhịp MVP trật ở điều là nhịp dự phòng ở thất chỉ là $\frac{1}{2}$ nhịp nhĩ! Theo giả thuyết trên, thì một phương cách tạo nhịp đối với BN bị blocc tốt hơn VDDR là tạo nhịp DDDR với hysteresis nhịp (ratehysteresis) với chức năng tìm nhịp nội tại. Chức năng này có trong các máy: Rate hysteresis scan (cộng với Rate repetitivehysteresis để đình trở lại nhịp cơ bản) của Biotronik, Sinus preference của Medtronic (chỉ trong Adapta, không có trong Sensia), Hysteresis search của StJude. Phải lập trình bao nhiêu hysteresis? Chúng tôi nghĩ -20 n/p là đủ. Ở nhịp 60n/p, voi rate hysteresis -10 n/p, mạch điện ở nhĩ sẽ chờ thêm 200 ms trước khi phát xung.

Từ các nghiên cứu được bàn trong bài này, và kinh nghiệm tạo nhịp VDD [15], chúng ta có thể đi đến kết luận sau đây:

③ Đối với các BN còn dẫn truyền nhĩ-thất tốt, tạo nhịp hai buồng với chức năng tận dụng nhịp thất nội tại tối đa dùng AV hysteresis dài 300+ ms, là tối ưu, tốt hơn cả tạo nhịp AAIR. Hiện nay ở thị trường Việt Nam, chỉ có các máy công ty Biotornik đạt được tiêu chuẩn này.

③ Đối với các BN bị blocc với nút xoang tốt, tạo nhịp VDDR [15] hiện nay là tốt nhất. Hầu hết các máy 2 buồng có thể dùng phương cách tạo nhịp này.

③ Theo giả thuyết được đưa ra ở trên, thì chúng tôi nghĩ là tạo nhịp 2 buồng DDDR, với hysteresis nhịp và với chức năng tìm nhịp nội tại. có triển vọng giảm tỷ lệ sự kiện thấp hơn VDDR với nhóm BN bị blocc! Điều này cần được chứng minh! Các máy của công ty Biotronik và StJude, và máy Adapta của Medtronic có thể lập trình để tạo nhịp theo hương cách này.

③ Nếu được thì nên chọn điểm cấy dây điện cực thất ở thành liên thất hầu tạo các QRS hẹp [16, 17].

Kết luận trên chỉ áp dụng cho tạo nhịp vì nhịp chậm. Đối với BN suy tim, đang được điều trị bằng phương pháp tái tạo đồng bộ tim (CRT), thì tạo nhịp thất 100% là mục đích điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. HR Andersen, JC Nielsen, PEB Thomsen, et al., Long term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome, The Lancet 1997; 350: 1210-1216.

2. AS Hellkamp, KL Lee, MO Sweeney, et al., Treatment crossovers did not affect randomized treatment comparisons in the Mode Selection Trial (MOST), JACC 2006; 47: 2260-2266.

3. The DAVID Trial Investigators, Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator, JAMA 2002; 288: 3115-3123.

4. B Olshansky, J Day, M McGuire, et al., Reduction of right ventricular pacing in patients with dual-chamber ICD, PACE 2006; 29: 237-243.

5. B Olshansky, JD Day, S Moore, et al., Is dual-chamber programming inferior to single-chamber programming in an implantable cardioverter-defibrillator?

Results of the INTRINSIC RV (Inhibition of unnecessary RV pacing with AVSH in ICDs) Study, *Circulation* 2007; 115: 9-16.

6. S Stiles, INTRINSIC-RV: Dual-chamber and ventricle-only pacing can achieve similar clinical outcomes in ICD patients, *Heart Wire*, May 23, 2006. <http://www.theheart.org/article/703891.do>

7. B Olshansky, JD Day, DR Lerew, et al., Eliminating right ventricular pacing may not be best for patient requiring implantable cardioverter-defibrillator, *Heart Rhythm* 2007; 4:886-891.

8. BL Wilkoff, PJ Kudenchuk, AE Buxton, et al., The DAVID (Dual chamber and VVI Implantable defibrillator) II Trial, *JACC* 2009; 53: 872-880.

9. A Puglisi, S Favale, P Scipione, et al., Overdrive versus conventional or closed-loop rate modulation pacing in the prevention of atrial tachyarrhythmias in brady-tachy syndrome: on behalf of the Burden II study group, *PACE* 2008; 31: 1443-1455.

10. MO Sweeney, KA Ellenbogen, D Casavant, et al., Multicenter, prospective, randomized safety and efficacy study of a new atria-based managed ventricular pacing mode (MVP) in dual chamber ICDs, *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 811-817.

LIÊN QUAN GIỮA MUỐI ĂN VÀ HUYẾT ÁP

Đào Duy An

Tóm tắt

Muối ăn gồm hai ion Na^+ (natrium) và Cl^- (chlor) vốn đóng vai trò quan trọng trong điều hòa thể tích ngoại bào và là yếu tố chính điều hòa huyết áp. Lượng muối ăn tối đa là 6 g/ngày; nếu vượt ngưỡng này, lâu ngày sẽ dẫn đến một số nguy cơ và bệnh, đặc biệt là tăng huyết áp. Lượng muối thực sự cần thiết cho cơ thể có lẽ là 0,5 g/ngày, có sẵn trong thực phẩm tự nhiên. Giữa muối ăn và huyết áp có mối quan hệ tiến triển và liên tục, không có ngưỡng rõ ràng. Lượng muối ăn càng nhiều thì huyết áp càng tăng: cứ tăng mỗi 100 mmol muối ăn hàng ngày thì huyết áp tâm thu tăng 12 mm Hg và huyết áp tâm trương tăng 7 mm Hg.

Các bằng chứng nhân học, dịch tễ học, di dân, can thiệp dựa trên cộng đồng, thực nghiệm, nhiên cứu gene người, thử nghiệm điều trị và phân tích gộp cho thấy mối quan hệ nhân quả giữa hàm lượng muối và chỉ số huyết áp. Người nguyên thủy khắp các nơi không ăn muối nên không bị tăng huyết áp và huyết áp không tăng theo tuổi tác giống như ở các nước công nghiệp. Những cộng đồng biệt lập ăn < 1g natrium/ngày thì tỷ lệ hiện mắc tăng huyết áp chỉ bằng 1% của các cộng đồng có lối sống công nghiệp. Những người từ các vùng phi công nghiệp đến nơi đô thị thì có HA cao hơn người ở lại. Các nghiên cứu trên chuột, chó, gà, thỏ, cừu, khi đầu chó và tinh tinh đều cho thấy muối ăn làm tăng huyết áp trong quần thể. Đối mọi lứa tuổi giảm muối đều làm giảm huyết áp. Giảm muối ăn thì giảm huyết áp và các biến chứng liên quan cũng như ngăn ngừa tăng huyết áp đồng thời giúp thuốc hạ huyết áp tác dụng tốt hơn, kiểm soát huyết áp tốt hơn và tác dụng giảm muối ăn tương đương thuốc lợi tiểu liều thấp. Giảm muối giúp người đang uống thuốc hạ huyết áp ngừng thuốc mà huyết áp vẫn kiểm soát tốt. Việc giảm muối trong cộng đồng có tính lợi chi cao và tỏ ra phù hợp với bối cảnh Việt Nam. Nỗ lực giảm muối để kiểm soát huyết áp và tăng huyết áp tốt phụ thuộc chính phủ, cộng đồng, cá nhân và mỗi thầy thuốc tăng huyết áp; đây là một trong những thay đổi hành vi ăn quan trọng và khó khăn nhất.

Từ khoá: muối ăn, natrium, huyết áp, tăng huyết áp, liên quan

Abstract

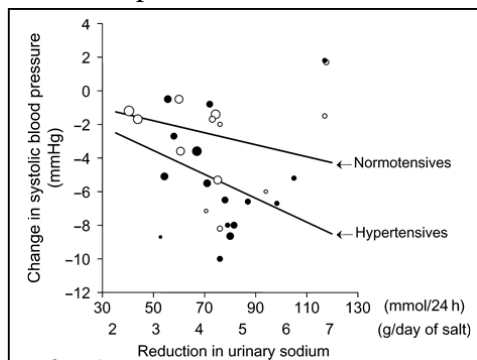
Salt includes sodium and chloride which have an important role in regulating the volume of extracellular fluid and are major regulators of blood pressure. Maximum recommended salt intake is 6 g/day; if daily salt intake is over this threshold permanently, some risks and diseases, especially hypertension will be evolved. Daily salt need for good health is probably close to the natural salt content of unprocessed food, about 0.5 g per day. Relationship between sodium intake and blood pressure is progressive and continuous without an apparent threshold. The more salt intake rises is the more blood pressure increases: an increase in sodium intake of 100 mmol caused an increase in systolic pressure of 12 mm Hg and diastolic pressure of 7 mm Hg. Evidence resulting from anthropic, epidemiological, migration, population-based intervention, animal, human genetic studies, clinical trials and meta-analyses of trials shows the causal relationship between salt intake and blood pressure. Preimitive people from wildy parts of the world did not eat sodium have no hypertension and blood pressure does not rise with age as it does in all industrialized populations. In isolated societies where the consumption of sodium is less than 1 g per day, the prevalence of

hypertension is only 1% of that in industrialized communities. Migrants from a nonindustrialized environment to an urban setting manifested an increase in blood pressure compared with those left behind. Numerous studies in rat, dog, chicken, rabbit, sheep baboon and chimpanzee have all shown that a high salt intake is essential for blood pressure to rise. For all varies of ages, sodium reduction related to blood pressure decrease. Sodium reduction induces the decrease of the level of blood pressure and related consequences as well as prevention of hypertension. A low-salt diet combined with anti-hypertensive therapies facilitates blood pressure reduction and the control of hypertension. The effect of salt reduction is equivalent to low-dose thiazide diuretic. Reduction of sodium intake may help people on antihypertensive drugs to stop their medication while maintaining good blood pressure control. Community salt intake reduction is cost-effective and applicable in today's Vietnamese social condition. The effort to control the level blood pressure and hypertension by sodium reduction depends on the government, communities, individuals and hypertension specialists. Eating behavior change is one of the most important and difficult part in the life style modification program.

Key words: salt intake, sodium, blood pressure, hypertension, relation.

Dẫn nhập

Muối ăn gồm hai ion Na^+ (natrium) và Cl^- (chlor) vốn đóng vai trò quan trọng trong điều hoà thể tích ngoại bào và là yếu tố chính điều hoà huyết áp (HA) [1, 2]. Lượng muối ăn tối đa là 6 g/ngày [3 - 6]; nếu vượt ngưỡng này, lâu ngày sẽ dẫn đến một số nguy cơ và bệnh như phì đại thất trái, hen, sỏi thận, loãng xương, [7], đột quỵ bệnh mạch vành và đặc biệt là tăng huyết áp (THA) [6, 8]. Hiện nay, THA là bệnh lý tim mạch phổ biến nhất trên toàn cầu cũng như tại Việt Nam, gây tử vong, biến chứng



Biểu đồ 1. Liên quan giữa thải natrium qua nước tiểu và giảm huyết áp tâm thu tại một phân tích gộp thử nghiệm giảm muối trung bình ở trẻ \geq một tháng. Vòng trắng chỉ trẻ huyết áp bình thường và vòng đen chỉ người tăng huyết áp. Các độ dốc của đoạn thẳng biểu thị sự thay đổi huyết áp thực. Các cỡ vòng tương ứng độ lớn của thử nghiệm.

Nguồn: He et al [15].

và di chứng nhiều nhất: 26,4% dân số bị THA, tính ra 1,5 tỉ người mắc và 7,1 triệu người trên thế giới chết sớm mỗi năm [9 - 15]; trong khi đó, khả năng dự phòng và kiểm soát THA rất cao. Tuy nhiên, giữa muối ăn và HA có mối liên hệ nhân quả và biện pháp điều chỉnh muối để kiểm soát và dự phòng THA như thế nào cũng như thực hành giảm muối cộng đồng ra sao, chưa thấy tác giả nào đề cập.

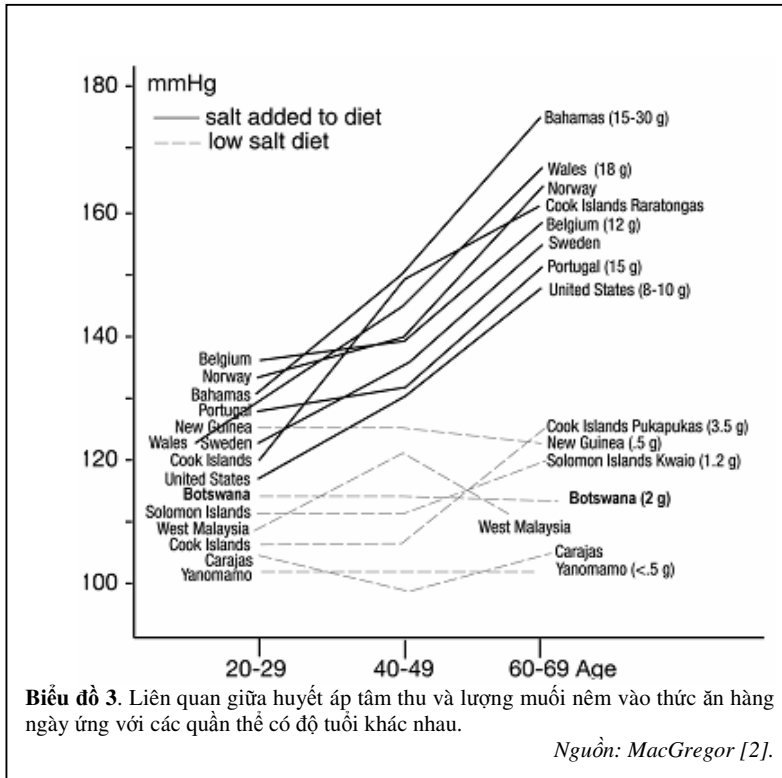
Vai trò của muối trong đời sống và trong cơ thể

Muối ăn đóng vai trò quan trọng trong đời sống và sức khoẻ con người [16]. Muối có lẽ là gia vị lâu đời nhất, thường dùng nhất mà không tạo năng lượng [6]. Hai triệu năm trước, tổ tiên con người ăn < 0,25 g muối mỗi ngày [7]. Lượng muối thực sự cần thiết cho cơ thể có

lẽ là 0,5 g/ngày vốn có sẵn trong thực phẩm tự nhiên [17].

Khoảng 5000 năm trước, người Trung Hoa đã biết dùng muối bảo quản thực phẩm nhờ tính năng muối có ức chế vi khuẩn. Ngày nay tủ lạnh và các kỹ thuật bảo

quản thực phẩm ngoài muối ăn khá phổ biến nhưng do đã quen vị mặn của muối nên người ta có xu hướng thích thực phẩm mặn hơn là loại không mặn; vả lại muối giúp thức ăn không ngon trở nên dễ ăn và tăng trọng lượng thực phẩm cũng như kéo theo sức mua các loại nước giải khát; vì vậy, xã hội đương đại vẫn tiêu thụ muối khá cao [6, 7].



Muối liên quan huyết áp như thế nào

Từ xưa, đã biết quan hệ nhân quả giữa muối ăn và HA [18]. Một trăm năm trước đã đẩy lên nghi ngờ muối ăn thúc đẩy THA [6].

Giữa muối ăn và HA có mối quan hệ tiền triển và liên tục, không có ngưỡng rõ ràng [6] dù rằng với lượng muối ăn < 50 mmol/ngày thì hầu như không có THA và tăng chỉ số HA do tuổi tác [19]. Lượng muối ăn càng nhiều (xác định bằng cách tính lượng muối ăn vào hoặc lượng natrium thải qua nước

tiểu 24 giờ) thì HA càng tăng [20, 21], dẫn đến tăng chỉ số HA và tỷ lệ THA (Biểu đồ 1 và 2). Cứ tăng mỗi 100 mmol muối ăn hàng ngày thì HA tâm thu (HATTh) tăng 12 mm Hg và HA tâm trương (HATTr) tăng 7 mm Hg [2]. Muối ăn vào cơ thể thúc đẩy sự thay đổi nội tại về độ thư giãn và đề kháng của mạch máu; hiệu ứng này được tăng cường bởi sự ứ đọng muối bầm sinh hoặc mắc phải [22] đồng thời tăng thể tích ngoại bào và nồng độ natrium huyết tương cũng như tăng cường hoạt động bơm Na⁺/K⁺ [23], kích thích tiết steroid hướng tim và “digitalis” ở loài động vật có vú [16]. Ăn quá nhiều muối có thể gây THA đề kháng [11].

Các bằng chứng nhân học, dịch tễ học, di dân, bằng chứng can thiệp dựa trên cộng đồng, bằng chứng thực nghiệm, bằng chứng nghiên cứu gene người, bằng chứng thử nghiệm điều trị và phân tích gộp cho thấy mối quan hệ nhân quả giữa hàm lượng muối và chỉ số HA [15, 18, 20, 24, 25].

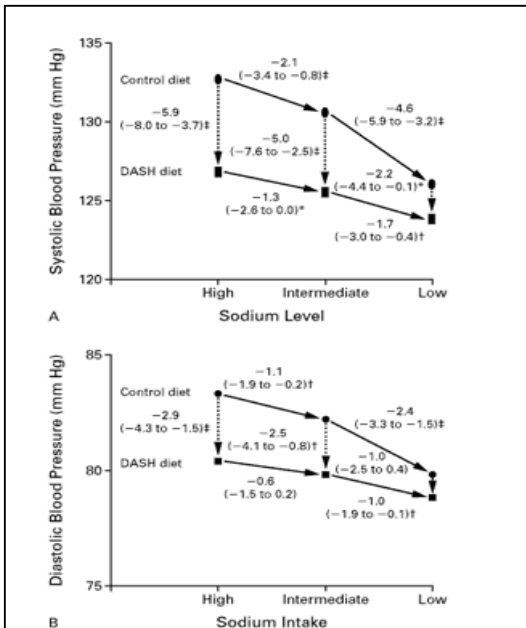
Bằng chứng nhân học.

Người nguyên thủy khắp các nơi không ăn muối nên không bị THA và HA không tăng theo tuổi tác giống như ở các nước công nghiệp [13], ví dụ người Yanomamo độ 40-49 tuổi ở bắc Brazil bài xuất chỉ một mmol natrium mỗi ngày có HA 107/67 ở nam và 98/62 mm Hg ở nữ [2, 13, 26] (Biểu đồ 3).

Bằng chứng dịch tễ học.

Cư dân dùng nước biển chế biến thức ăn thì có HA cao hơn cư dân không như thế ở quần đảo Thái Bình Dương . Tại Nigeria trong 2 cộng đồng nông thôn có lối sống

giống nhau trừ việc xử lý hồ muối để lấy muối dùng thì cộng đồng dùng muối có chỉ số HA cao hơn. Qash'gai, một bộ tộc sống ở Iran chuyên xử lý muối tạp trên mặt đất, có chỉ số HA cao và HA tăng theo tuổi giống như các nước phương Tây dù các đặc điểm về lối sống thì giống các cộng đồng chưa phát triển mà không xử lý muối tạp [7]. Những cộng đồng biệt lập ăn < 1 g natrium/ngày thì tỷ lệ hiện mắc THA chỉ bằng 1% của các cộng đồng có lối sống công nghiệp [14].



Biểu đồ 4. Tác dụng giảm muối và bữa ăn DASH lên HA tâm thu (biểu đồ A) và HA tâm trương (biểu đồ B). HA trung bình tâm thu/tâm trương ở nhóm chế độ ăn đối chứng. HA trung bình thay đổi đối với những mức natrium khác nhau (vạch liền) và giữa hai chế độ ăn ứng với từng mức natrium ăn vào khác nhau. Con số cạnh vạch rời chỉ HA thay đổi trung bình và độ tin cậy 95% nằm trong ngoặc đơn. Khác biệt có ý nghĩa về HA tâm thu đối với pha natrium cao và thấp trong bữa ăn đối chứng (trung bình, -6,7 mm Hg; khoảng tin cậy 95% , -5,4 đến -8,0; $P<0,001$) và trong bữa ăn DASH (trung bình, -3,0 mm Hg; khoảng tin cậy 95% , -1,7 đến -4,3; $P<0,001$) và giữa pha natri cao của bữa ăn đối chứng với pha natri thấp của bữa ăn DASH (trung bình, -8,9 mm Hg; khoảng tin cậy 95% , -6,7 đến -11,1; $P<0,001$). Khác biệt cũng có ý nghĩa giữa huyết áp tâm trương giữa pha natri cao và pha natri thấp của bữa ăn đối chứng (trung bình, -3,5 mm Hg; khoảng tin cậy 95% , -2,6 đến -4,3; $P<0,001$) và bữa ăn DASH (trung bình, -1,6 mm Hg; khoảng tin cậy 95% , -0,8 đến -2,5; $P<0,001$) và giữa pha natri cao của bữa ăn đối chứng với pha natri thấp của bữa ăn DASH (trung bình, -4,5 mm Hg; khoảng tin cậy 95% , -3,1 đến -5,9; $P<0,001$). Dấu sao ($P<0,05$), dấu thánh giá ($P<0,01$) và dấu thánh giá đôi ($P<0,001$) chỉ khác biệt có ý nghĩa về huyết áp giữa các chế độ ăn hoặc giữa các bữa ăn có mức natrium khác nhau.

Viết tắt: DASH-the Dietary Approaches to Stop Hypertension.

Nguồn: Sacks et al [29].

Bằng chứng di dân

Nghiên cứu trên 20 cộng đồng khác nhau, vốn ăn ít hoặc không dùng muối, thấy HA ít tăng theo tuổi và hoàn toàn không có THA [6] (**Biểu đồ 3**). Một số nghiên cứu thấy việc di dân từ vùng ăn muối ít và cô lập đến môi trường đô thị ăn muối nhiều thì liên quan với tăng chỉ số HA [7]. Nghiên cứu di dân bộ tộc nông thôn ở Kenya cho thấy việc di chuyển đến vùng đô thị (nơi ăn nhiều muối) làm cho HA tăng so với nhóm chứng tương tự nhưng vẫn ở lại vùng nông thôn; thanh niên Kynia gia nhập quân đội, ăn muối thì vài năm sau chỉ số HA tăng [6, 7]. Những người từ các vùng phi công nghiệp đến nơi đô thị thì có HA cao hơn người ở lại [25].

Bằng chứng can thiệp dựa trên cộng đồng.

Có vài nghiên cứu can thiệp dựa trên cộng đồng trong đó có một số nghiên cứu không thể làm giảm lượng muối được nên HA không giảm và cũng có nghiên cứu làm giảm được lượng muối ăn nên HA giảm theo. Nghiên cứu can thiệp thành công nhất là tại 2 làng ở Bồ Đào Nha thể hiện là giảm lượng muối khác biệt giữa 2 làng đến 50%. Sau 2 năm can thiệp, khác biệt HA giữa 2 làng là 13/6 mm Hg. Mới đây, một thử nghiệm can thiệp dựa trên quần thể ngẫu nhiên tiến hành ở 550 cá nhân tại 2 làng ở đông bắc Nhật. Nghiên cứu cho thấy tư vấn chế độ ăn một năm giảm được 2,3 g muối/ngày, đo bằng lượng natrium thải qua nước tiểu 24 giờ, liên quan giảm 3,1 mm Hg HATTh [7].

Bằng chứng thực nghiệm.

Nhiều nghiên cứu trên chuột, chó, gà, thỏ, cừu, khi đầu chó và tinh tinh đều cho thấy muối ăn làm tăng HA trong quần thể [2, 7, 27]. Con người và tinh tinh giống nhau đến

98,8% về gen [15]; do vậy thay đổi ở tinh tinh có thể phản ánh thực trạng ở người. Tinh tinh trong môi trường hoang dã ăn muối không khác lắm với tổ tiên người [6]. Elliott & CS năm 2007 [28] công bố kết quả nghiên cứu về lượng natrium thay đổi ở 17 con tinh tinh tại Franceville, Gabon và 110 tinh tinh tại Bastrop, Tex. Ở Gabon, tinh tinh ăn bánh qui có dưỡng chất cố định ngoại trừ muối thay đổi sau 3 năm từ 75 xuống 35 và lên 120 mmol/ngày. Ở Bastrop, chia tinh tinh thành 2 nhóm: (1) nhóm chuẩn ăn natrium 250 mmol/ngày trong 2 năm và (2) nhóm ngừng ăn natrium. Lượng natrium thức ăn thấp liên quan HATTh, HATTr và HA trung bình thấp ở Gabon (P 2 chiều $< 0,001$, có/không có điều chỉnh theo phái, tuổi và cân nặng ban đầu) và ở Bastrop ($P < 0,01$, không điều chỉnh; $P = 0,08$ đến $0,10$, có điều chỉnh), và không có ngưỡng xuống đến 35 mmol/ngày về natrium. Đối với HATTh, ước lượng giảm $-12,7$ mm Hg (khoảng tin cậy [KTC] 95%: $-16,9$ đến $-8,5$, điều chỉnh) trên 100 mmol/ngày lượng natrium ở Gabon và giảm $-10,9$ mm Hg (KTC 95%: $-18,9$ đến $-2,9$, điều chỉnh) và giảm $-5,7$ mm Hg (KTC 95%: $-12,2$ đến $0,7$, điều chỉnh) đối với lượng natrium giảm còn 122 mmol/ngày ở Bastrop. Huyết áp tâm thu ban đầu cao hơn 10 mm Hg liên quan giảm mạnh HATTh $4,3/2,9$ mm Hg ở Gabon/Bastrop trên 100 mmol/ngày khi giảm lượng natrium.

Bảng chứng nghiên cứu gene người.

Rất hiếm gene gây THA. Những gene này làm cho thận giảm khả năng thải muối (*thận vốn lọc 180 L huyết tương mỗi ngày và tái hấp thu 99% lượng muối, tương đương 1 kg muối*), do đó gây HA tăng. Huyết áp tăng càng mạnh khi ăn muối càng nhiều [7] (**Biểu đồ 3**).

Bảng chứng thử nghiệm điều trị và phân tích gộp.

Ambard và Beaujard, năm 1904, là những người đầu tiên chứng minh giảm muối mạnh sẽ làm giảm HA [7]. Kết quả này được vài nhà nghiên cứu củng cố suốt 30 năm sau nhưng không phải đợi đến khi Kempner hồi sinh ý tưởng hạn chế muối mạnh nó mới được ứng dụng rộng rãi trong điều trị THA.

Thử nghiệm của Sack & CS [29] và phân tích gộp của He & CS [30] chứng minh ảnh hưởng của giảm natrium lên tình trạng HA ngắn hạn và dài hạn.

Tác dụng giảm muối ngắn hạn.

Bốn trăm mười hai người HA bình thường cao và THA giai đoạn 1 phân ngẫu nhiên ăn bữa ăn đối chứng điển hình của Mỹ hoặc dùng bữa ăn DASH (the Dietary Approaches to Stop Hypertension) (*gọi đúng là bữa ăn hỗn hợp, gồm nhiều sợi, khoáng chất từ trái cây và rau tươi, nhiều cá, thịt gà, ít thịt bò, heo và ít chất béo bão hòa*) và trong mỗi chế độ ăn phân tiếp ngẫu nhiên đối tượng ăn một trong 3 kiểu ăn theo lượng natri là cao (150 mmol/ngày), trung bình (100 mmol/ngày) và thấp (50 mmol/ngày) trong 30 ngày liên tiếp. Kết quả là khi lượng natri giảm từ mức cao xuống trung bình thì HATTh giảm $2,1$ mm Hg ($P < 0,001$) đối với bữa ăn chứng và giảm $1,3$ mm Hg ($P = 0,03$) đối với bữa ăn DASH. Lượng natri giảm từ mức trung bình xuống thấp thì HA giảm thêm $4,6$ mm Hg trong bữa ăn chứng ($P < 0,001$) và giảm $1,7$ mm Hg trong bữa ăn DASH ($P < 0,01$). Tác dụng giảm natri xảy ra ở người có/không có THA, nam hoặc nữ và bất kể chủng tộc. Chế độ ăn DASH làm giảm có ý nghĩa HATTh ở từng mức độ muối và giảm HA mạnh hơn khi muối giảm nhiều hơn. So với nhóm chứng có nồng độ natri cao, bữa ăn DASH với mức natri thấp sẽ giảm được HATTh trung bình $7,1$ mm Hg ở người không có THA và giảm $11,5$ mm Hg ở người THA (**Biểu đồ 4**) [29].

Tác dụng giảm muối dài hạn.

He & CS [30] tìm trên hệ lưu trữ dữ liệu MEDLINE, EMBASE, Cochrane các nghiên cứu và tổng luận về giảm muối trung bình ≥ 4 tuần. Kết quả là có 20 thử nghiệm trên người THA ($n = 802$) và 11 thử nghiệm ở người bình thường ($n = 2220$). Người THA có nồng độ trung vị natrium thải qua nước tiểu là 78 mmol/24 giờ (4,6 g/ngày muối), HATTh giảm trung bình -5,06 mmHg (KTC 95%: -5,81 đến -4,31) và HATTr giảm -2,7 mmHg (KTC 95%: -3,16 đến -2,24). Ở người bình thường, giảm trung vị lượng natrium qua nước tiểu là 74 mmol/24 giờ (4,4 g/ngày muối), HATTh giảm trung bình -2,03 mmHg (KTC 95%: -2,56 đến -1,5) và HATTr giảm -0,99 mmHg (-1,4 đến -0,57). Hồi quy tuyến tính có ý nghĩa giữa giảm natrium qua nước tiểu và giảm HA. Trong khoảng từ 3 đến 12 g/ngày, lượng muối càng giảm thì HA càng giảm.

Giảm muối với các độ tuổi

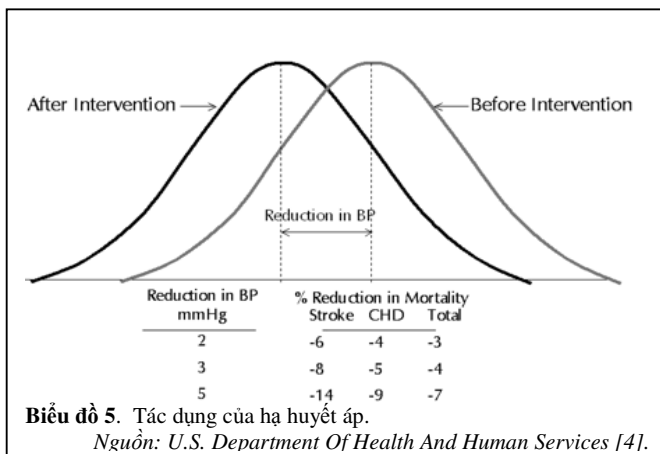
Đối với mọi lứa tuổi giảm muối đều làm giảm HA [8]:

Trẻ sơ sinh. Nghiên cứu của Hofma & CS trên 500 trẻ sơ sinh Hà Lan trong sáu tháng: nhóm uống sữa có giảm muối thì gần 50% có HA giảm 2,1 mm Hg tại sáu tháng tuổi so với nhóm trẻ dùng sữa bình thường và HA ở nhóm trẻ đầu vẫn giảm kéo dài sau 15 năm bất kể lượng muối ăn [8].

Trẻ em và thanh niên mới lớn. Có mối tương quan tuyến tính giữa lượng natrium thải 24 giờ và HATTh ở 73 trẻ 11–14 tuổi, tức là ăn càng nhiều muối thì HATTh càng tăng và mối tương quan này vẫn ý nghĩa sau khi loại trừ ảnh hưởng của tuổi, phái, chủng tộc, mạch, chiều cao và cân nặng [7]. Một phân tích gộp mới đây 10 thử nghiệm giảm muối với 966 người cho thấy giảm muối trung bình dẫn đến giảm có ý nghĩa HA ở trẻ em và thanh niên mới lớn. Khi giảm 42% muối ăn trong 4 tuần, HATTh giảm 1,2 mm Hg ($P < 0,001$) và HATTr giảm 1,3 mm Hg ($P < 0,001$). Kết quả này quan trọng bởi trẻ em mà HA càng cao thì khi lớn HA cũng càng cao [7].

Lứa tuổi trung niên. MacGregor & CS nghiên cứu thấy lượng muối giảm trung bình (ví dụ 80 mmol/ngày) thì HA giảm, tiếp tục giảm khi càng giảm muối và giảm kéo dài cho đến khi còn giữ chế độ giảm muối. Theo dõi 18 tháng trên các đối tượng 30-54 tuổi có HATTr 80-89 mm Hg thấy HA giảm 1,4/0,9 mm Hg khi bài xuất natri giảm 100 mmol/ngày [8].

Người > 60 tuổi. Huyết áp giảm khi muối giảm rõ ràng hơn, bất luận HA ban đầu; với mức giảm muối trung bình, HA giảm 7,2/3,2 mm Hg sánh ngang mức giảm HA trong các thử nghiệm dùng thuốc lợi tiểu thiazide. Ở người > 60 tuổi thì HA giảm khi muối giảm rõ ràng hơn, bất luận HA ban đầu; với mức giảm muối trung bình, HA giảm 7,2/3,2 mm Hg sánh ngang mức giảm HA trong các thử nghiệm dùng thuốc lợi tiểu thiazide [8].



Nhìn chung, ăn giảm muối trung bình làm giảm HA ở người THA là 7,11/3,88 mm Hg ($P < 0,001$ đối với cả HATTh và HATTr) và ở người bình thường là 3,57/1,66 mm Hg ($P < 0,001$ đối với cả HATTh và $P < 0,05$ đối với HATTr) [31]. Phân tích gộp của Dumler [32] mới đây thì hạn chế muối ở người THA giúp giảm HA còn tác dụng dài hạn cần khảo cứu nữa; tuy nhiên, phần đa việc giảm muối dài hạn trong các phân tích gộp này rất ít [7].

Tóm tắt ích lợi giảm muối

Các bằng chứng cho thấy giảm muối ăn thì giảm HA và ngăn ngừa THA [33]: nguy cơ tương đối THA giảm khoảng 20% (có hoặc không có giảm cân nặng kèm theo) [20]. Đối mọi lứa tuổi giảm muối đều làm giảm HA [8]. Ăn muối < 6 g/ngày làm giảm được HA từ 2 – 8 mm Hg [4]. Tuy giảm muối ngắn và dài hạn dẫn đến HA giảm nhẹ nhưng lợi ích cộng đồng rất lớn (**Biểu đồ 5**) [4, 20]: (1) chỉ cần giảm HATTh 3 mm Hg thì đột quỵ giảm 8%, bệnh mạch vành giảm 5% và tử vong chung giảm 4%; (2) các nghiên cứu quan sát và thử nghiệm lâm sàng nhận thấy HATTr giảm 2 mm Hg sẽ giúp giảm 17% tỷ lệ hiện mắc THA, 6% nguy cơ bệnh mạch vành và 15% nguy cơ đột quỵ và thiếu máu não thoáng qua [34].

Giá trị thực tiễn.

Ăn ít muối ngăn ngừa THA đặc biệt hiệu quả ở người nhiều nguy cơ như người thừa cân, THA giới hạn, người cao tuổi, đái tháo đường và bệnh thận mạn đồng thời giúp thuốc trị THA tốt hơn dù là chủng tộc nào. Tác dụng giảm muối trung bình tương tác với các nhóm thuốc hạ HA ức chế men chuyển angiotensin, đối kháng thụ thể angiotensin II và chẹn beta giao cảm tương đương thuốc lợi tiểu nhóm thiazide liều thấp ngoại trừ thuốc ức chế canxi [20, 35]. Giảm muối giúp người đang uống thuốc hạ HA ngừng thuốc mà HA vẫn kiểm soát tốt [36].

Tại Phần Lan, trong vòng 30 qua, lượng muối giảm trung bình 1/3 dẫn đến giảm cả HA tâm thu/tâm trương >10 mm Hg trong dân chúng và giảm 75% - 80% tử vong do đột quỵ và bệnh mạch vành. Không thấy bằng chứng có hại khi giảm muối [37].

Thực tế toàn cầu.

Brown & CS [21] mới đây ước lượng bài xuất natrium qua nước tiểu 24 giờ từ nghiên cứu INTERSALT (1985–87) và INTERMAP (1996–99) và dữ liệu từ các nghiên cứu quan sát và can thiệp đã công bố lượng muối ăn khắp các vùng trên thế giới vượt nhu cầu sinh lý (tức là 10–20 mmol/ngày). Hầu hết người lớn ăn natrium > 100 mmol/ngày và nhiều người (đặc biệt là các nước châu Á) có lượng natrium ăn > 200 mmol/ngày. Các nước sau thì ăn ít natrium: Cameroon, Ghana, Samoa, Tây Ban Nha, Đài Loan, Tanzania, Uganda và Venezuela. Lượng natrium thông thường > 100 mmol/ngày ở trẻ > 5 tuổi và tăng dần theo tuổi. Ở các nước châu Âu và Bắc Mỹ, lượng natrium ăn vào nổi trội qua thực phẩm chế biến sẵn. Nguồn cung cấp natrium lớn nhất tại Anh và Mỹ là thực phẩm từ ngũ cốc và bánh nướng còn tại Trung Quốc và Nhật là muối nêm nêm khi nấu, khi ăn và nước chấm.

Ở các nước phương Âu-Mỹ, lượng muối ăn chỉ có 10% từ thực phẩm thiên nhiên, 15% tự tay thêm còn 75% từ thức ăn chế biến sẵn [4, 6, 18, 21] và các chính phủ đang nỗ lực giảm 50% lượng muối trong thức ăn “công nghiệp” như Mỹ. Mỗi năm Việt Nam sản xuất 150 – 170 triệu lít nước mắm (hàm lượng muối 270 – 290 g/L) và tiêu thụ chủ yếu trong nước [38]. Thế giới có khoảng 400 triệu người dùng nước mắm [38].

Chúng ta có thể làm gì?

Chính phủ đưa ra chính sách quốc gia về muối [5]. Năm 1985, Tổ chức Y tế Thế giới đã đề nghị mức muối ăn là 5 g/ngày [7]. Thực tế, lượng muối ăn vào trung bình ở: (1) người Mỹ nam ăn natri 4,2 g/ngày, nữ 2,75 g/ngày [4]; (2) người châu Á là > 200 mmol/ngày [21]; (3) người Việt Nam là 18 – 22 g muối/người/ngày và tùy từng vùng mà thói quen ăn mặn lại khác nhau như Hà Nam, Yên Bái là 13 – 15 g/người/ngày, trong khi ở các vùng biển hay các nơi còn nghèo, mức độ này lại tăng

lên gấp 2-3 lần [8, 39]. Nhật (1960-81), Bỉ (1968-81), Phần Lan (1975 đến nay), vương quốc Anh (2008 đến nay) thực hiện cuộc vận động giảm muối toàn dân [7,18] và mới đây Mỹ đã vận động toàn dân giảm ăn mặn. Mười một nước trong Cộng đồng Châu Âu đã ký kết giảm 16% muối ăn trong 4 năm [7]. Năm 2005, World Action group (WASH - World Action on Salt and Health) thành lập năm 2005 nhằm cổ vũ giảm muối toàn cầu và đã có trên 300 thành viên quốc tế vốn chủ yếu là các chuyên gia THA và năm 2007, nhóm WASH tại Úc đã phát động chiến dịch quốc gia giảm muối còn 6 g/ngày vào năm 2012 [7]. Dù muối gây tăng tỷ lệ hiện mắc và mới mắc THA nhưng đến thời điểm 2009 vẫn ít chính phủ có chính sách quốc gia giảm muối ăn.

Nỗ lực giảm muối đòi hỏi cá nhân và cộng đồng tích hợp, cụ thể là chính phủ, chính quyền địa phương, nhà sản xuất thực phẩm, nhà hàng, quán xá, nhân viên y tế, trường học, người nội trợ và mỗi người.

Nâng cao nhận thức dân chúng thông qua truyền thông trực tiếp và/hoặc gián tiếp về tác hại của muối, đặc biệt nhấn mạnh nguy cơ bệnh tim và đột quy do ăn nhiều muối [5].

Bảng 1. Các chữ viết tắt	
DASH	the Dietary Approaches to Stop Hypertension
HA	Huyết áp
HATTh	Huyết áp tâm thu
HATTr	Huyết áp tâm trương
INTERMAP	The International Population Study on Macronutrients and Blood Pressure
INTERSALT	The International Study of Salt
KTC	Khoảng tin cậy
Na ⁺	Natrium thải qua nước tiểu

Thuyết phục các nhà sản xuất thực phẩm và người bán hàng ăn uống giảm muối trong thức ăn [5]. Hoa Kỳ đã đạt được thỏa thuận là các nhà chế biến thực phẩm giảm 50% lượng muối trong thức ăn.

Mỗi thầy thuốc thực hành giảm muối cho mình và tư vấn cho người bệnh, người nhà nhất là các bà mẹ không thêm muối khi nấu nướng, khi ăn [40] và chọn thực phẩm chế biến sẵn có hàm lượng natrium < 0,3 g/100 g thực phẩm (0,75 g muối/100 g thực phẩm). Lưu

ý, 2,5 g muối (1 g natrium) trong 100 g thực phẩm có độ mặn tương đương nước biển [18, 20]. Nỗ lực giảm muối để kiểm soát HA và THA tốt phụ thuộc chính phủ, cộng đồng (*trường học, các hội, các tổ chức...*), cá nhân và mỗi thầy thuốc THA. Việt Nam là nước nghèo nhưng xu hướng đô thị hoá cao, tỷ lệ THA tăng nhanh [12], người bệnh nhiều nơi không đủ chi phí chữa THA và điều trị THA lâu dài; vì vậy, việc áp dụng giảm muối cộng đồng tỏ ra là hiệu quả nhãn tiền và lợi chi nhất.

Chương trình cộng đồng giảm muối và HA tại Ghana.

Tại châu Phi, THA và đột quy thường gặp và tăng dần nhưng kiểm soát thì còn hạn chế. Thực phẩm chế biến sẵn ở châu Phi còn hiếm [41]. Cappuccio & CS [41] thực hiện thử nghiệm phân ngẫu nhiên chùm dựa trên cộng đồng 1013 người (628 nữ và 481 nam, trung bình 55 tuổi) tại 12 làng để giảm muối và HA. Huyết áp trung bình là 125/74 mmHg và lượng natrium qua nước tiểu (Na⁺) là 101 mmol/ngày. Can thiệp thúc đẩy sức khoẻ qua 6 tháng với tất cả làng và đánh giá 3 và 6 tháng. Kết quả là có mối liên hệ ý nghĩa giữa lượng muối và cả HATTh (2,17 mmHg [KTC 95%: 0,44 – 3,91] trên 50 mmol Na⁺/ ngày, $P < 0,001$) lẫn HATTr (1,10 mmHg [KTC 95%: 0,08 – 1,94], $P < 0,001$) lúc ban đầu. Tại thời điểm 6 tháng, nhóm can thiệp có giảm HATTh (2,54

mmHg [KTC 95%: -1,45 đến 6,54]) và HATTr (3,95 mmHg [KTC 95%: 0,78 đến 7,11], $P = 0,015$) khi so sánh với nhóm chứng. Giảm không có ý nghĩa thay đổi lượng Na^+ . Có khác biệt về Na^+ 24 giờ trên 50 mmol với giảm HATTh xuống 2,12 mmHg (KTC 95%: 1,03 đến 3,21) tại 3 tháng và 1,34 mmHg (0,08 đến 2,60) tại 6 tháng ($P < 0,001$ với cả hai).

Góc thực hành

Giảm muối là bước quan trọng trong điều trị THA [17]. Để dự phòng, lượng natri ăn < 2,3 g/ngày (100 mmol/ngày) còn với người THA thì 1495 g- 2,3 g (65 - 100 mmol) [3], thậm chí ≤ 65 mmol/ngày [42, 43]. Đối với người THA, giảm muối càng nhiều càng tốt, lý tưởng là muối ăn ở mức 65 mmol Natri/ ngày [20].

Kết cục, muối ăn cung cấp khoáng chất cần thiết cho cơ thể và điều hoà HA nhưng lượng muối ăn vượt ngưỡng 6 g/ngày sẽ gây tăng tỷ lệ hiện mắc và mới mắc THA. Ăn muối thái quá là nguyên nhân của khoảng 30% THA; đến lượt THA liên quan muối gây 14% đột quỵ và 9% nhồi máu cơ tim [17]. Bằng chứng khoa học từ nhiều nguồn chứng minh giảm muối ăn thì giảm huyết áp và các biến chứng liên quan cũng như ngăn ngừa tăng huyết áp đồng thời giúp thuốc hạ huyết áp tác dụng tốt hơn, kiểm soát huyết áp tốt hơn và tác dụng giảm muối ăn tương đương thuốc lợi tiểu liều thấp. Việc giảm muối trong cộng đồng có tính lợi chi cao và tỏ ra phù hợp với bối cảnh Việt Nam. nỗ lực giảm muối để kiểm soát HA và THA tốt phụ thuộc chính phủ, cộng đồng, cá nhân và mỗi thầy thuốc THA; đây là một trong những thay đổi hành vi ăn quan trọng và khó khăn nhất [44].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] He FJ, Markandu ND, Sagnella GA, et al. Plasma sodium: ignored and underestimated. *Hypertension* 2005;45:98-102. Epub 2004 Nov 22. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>].
- [2] MacGregor GA. Sodium is more important than calcium in essential hypertension. *Hypertension* 1985;7:628-37. [<http://hyper.ahajournals.org>].
- [3] Canadian Hypertension Education Program. 2009 CHEP Recommendations for the Management of Hypertension. [<http://www.hypertension.ca>]. (Accessed on May 17, 2009).
- [4] U.S. Department Of Health And Human Services. Complete Report: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication No. 04-5230, Aug 2004. [<http://www.nhlbi.nih.gov>].(Accessed on Jun 1st, 2009).
- [5] Irish Heart Foundation Position Statement on Salt, Blood Pressure and Heart Disease. (April 2004). [<http://www.irishheart.ie>]. (Accessed on May 25, 2009).
- [6] Kenney JJ. Diet, Hypertension and Salt Toxicity. (Last updated 2/24/2004). [<http://www.foodandhealth.com>]. (Accessed on May 25, 2009).

CÁC CHẤT ỨC CHẾ PHOSPHODIESTERASE VÀ NHỮNG ỨNG DỤNG TRÊN LÂM SÀNG

Hoàng Trọng Thăng
Trưởng Đại học Y Dược Huế

Abstracts: Erectile Dysfunction (ED) has been defined as consistent inability to attain or maintain a penile erection sufficient for satisfactory sexual intercourse. Various disorders such as vascular (33%), endocrine (2-8%), metabolic and psychogenic dysfunction contribute to the etiology of ED. Diabetes is the leading cause of ED. The risk to develop ED is three times higher in diabetics than in non-diabetics with 20-85% of diabetic men manifesting ED.

Frequently, atherosclerosis with micro- and macroangiopathy contributes to ED. Compromised venous compression against the tunica albuginea with consecutive venous leakage is a less frequent cause of ED. There are several endocrine causes of ED such as disorders of the hypothalamic-pituitary-axis, the adrenal or thyroid gland. ED often results from neurological diseases such as multiple sclerosis, Parkinson's disease (in 50-80%), brain and spinal tumors, spinal cord injuries, and polyneuropathies, especially diabetic (35-75%) neuropathy, and various disorders of the autonomic nervous system. ED is also a frequent side effect of many drugs, particularly antidiabetic (26%), antihypertensive (14%) or vasodilating agents (36%). Primary psychogenic etiology is rather rare. The majority of ED cases is due to an organic or a combined organic and secondary psychogenic pathophysiology.

I. TỔNG QUAN

Men phosphodiesterase là một tập hợp liên quan đến phosphohydrolase có dị hóa thủy phân chọn lọc của cầu nối 3' phosphate vòng của cAMP và CcMP. Men cGMP có vai trò tín hiệu đã được xác lập trong niêm mạc ruột non và cơ trơn mạch máu.

1. Chất ức chế phosphodiesterase 4 và 5: để điều trị suyễn và COPD

- Methylxanthines.
- Theophylline: được sử dụng rộng rãi, do khía cạnh tác dụng phụ nên không được dùng nhiều.
- Cafein
- Daxas (Romflumilast): chất ức chế phosphodiesterase 4 không được dùng vì với liều tác dụng thì không chịu được.
- Airflo (Cilomast) cũng vậy

2. Chất ức chế phosphodiesterase 3: Thuốc chống ngưng tập tiểu cầu

- Pletal (Cilostazol)- vasodil, dùng trong đau cảnh khoang đoạn hồi, chống chỉ định ở bệnh nhân suy tim.

3. Chất ức chế phosphodiesterase 5: Cũng là thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu

- $PDE5 \longrightarrow cGMP \longrightarrow PDE3 \longrightarrow cAMP \longrightarrow$ Tác dụng kháng tiểu cầu

- **Dipyridamole**

- Cùng với aspirin để dự phòng trong thiếu máu não

- Cùng với Warfarin để dự phòng huyết khối ở bệnh nhân thuyên tắc và mang valve tim giả
- Chất ức chế PDE 5 trong loạn cương- chống chỉ định dùng các nitrates
 - **Viagra (sildenafil)**
 - **Levitra (varfenadil)**
 - **Cialis (tadalafil)**
- Chất ức chế PDE 5 – Trong tăng áp động mạch phổi
 - **Revatio (sildenafil)** liều cao - Gây ra dẫn mạch phụ thuộc NO tương tự như viagra trong điều trị tăng áp động mạch phổi
- PDE 3 inhibitors để điều trị suy tim
 - **Inamrinone**
 - **Primacor (milrinone)**
 - **Nitroprusside**
- PDE 5 inhibitors hiện nay đang được NC để điều trị suy tim.

II. THUỐC VÀ CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Thuốc	Cơ chế tác dụng(Kích thích/ức chế)	Xử dụng lâm sàng/ chỉ định điều trị	Tác dụng phụ	Chống chỉ định	Đường xử dụng
-------	------------------------------------	-------------------------------------	--------------	----------------	---------------

1. PDE 4 and 5: điều trị hen và COPD

Methyloxanthines		Hen, COPD			
Theophylline (1 loại của methylxanthine) Caffeine is another example	-Ức chế PDE 4 & 5 => ngăn chặn sự phá hủy của cAMP và cMP -Ức chế sự tổng hợp và tiết của chất trung gian viêm từ hạt bào và basophils qua việc ức chế tương tranh với PDE 4 tại thụ thể adenosine, gây ra co phế quản trong hen và gây ra phóng thích hạt bào từ phổi.	Hen cấp và mạn, COPD	Kích thích tiêu hóa trên, bất an, rối loạn nhịp tim, co giật	Chuyển hóa bởi cytochrome P450 so p450 chất cảm ứng: cimetidine hoặc ciprofloxacin do giảm nồng độ theophylline huyết thanh	Bị giới hạn di chỉ số điều trị rất hẹp

2. PDE 3 (direct) and 5 (indirect): Kháng tiểu cầu

Pletal (PDE 3)	Kháng ngưng tập tiểu cầu và làm dễ dẫn cơ trơn mạch máu	cơn đau hồi, chỉ làm		Bệnh nhân suy tim bất	
----------------	---	----------------------	--	-----------------------	--

	(làm dẫn mạch).	giảm triệu chứng		kê loại nào	
Dipyridamole (PDE 5)	<ul style="list-style-type: none"> - Tác động một cách gián tiếp khi có sự hiện diện của NO, tạo thuận cho hiệu quả ức chế của NO lên ngưng tập tiểu cầu - Ức chế sự bắt giữ của adenosine, tác động lên thụ thể để kích thích adenylyl cyclase tiểu cầu - Gia tăng nồng độ cGMP gây ra tác dụng ức chế của PDE3 và kết quả gia tăng cAMP 	<ul style="list-style-type: none"> - Ngăn ngừa thiếu máu nào trong phổi hợp với aspirin - Dự phòng thuyên tắc ở bệnh nhân mang valve tim giả trong việc phối hợp với warfarin - Được dùng trong việc dự phòng cơn đau thắt ngực 	Rối loạn tiêu hóa, chảy máu		

3. Các PDE 5: Điều trị rối loạn cương

Sildenafil (Viagra)	Tế bào thể hang sản xuất NO trong quá trình cương dục trong đáp ứng truyền thần kinh adrenergic và nonadrenergic, noncholinergic NO kích thích thành lập cGMP, gây ra sự giãn cơ trơn của cơ thể hang và động mạch dương vật, làm căng thể hang và cương dương. Sự tích lũy GMP vòng có thể được làm dễ bởi sự ức chế của cGMP- đặc hiệu của họ <u>PDE5</u>	Điều trị chứng bất cương dương vật		Các Nitrates dẫn mạch, các chất đối kháng thụ thể adrenergic gây ra nguy cơ hạ huyết áp
Varfenadil (Levitra)				
Tadalafil (Cialis)				

4/ Các 3 PDE để điều trị suy tim: làm gia tăng sức co bóp cơ tim và làm dễ cho sự dẫn của cơ trơn mạch máu

Amrinone (inamrinone)		Điều trị ngắn hạn triệu chứng của	Buồn nôn		Làm giảm triệu chứng
-----------------------	--	-----------------------------------	----------	--	----------------------

Primacor (milirinone)	suy tim, không thay đổi tử suất	ở bệnh nhân suy tim mất bù
--------------------------	------------------------------------	----------------------------------

III. ĐIỀU TRỊ

Giáo dục bệnh nhân và chọn lựa thuốc có khả năng ức chế PDE-5, dạng tương đồng phosphodiesterase là ưu thế trên dương vật, rất hiệu quả trong việc gây cương dương sau kích thích. Khởi đầu tác dụng là sau 60-90 phút. Cần chỉnh liều cho phù hợp ở người già và suy thận hoặc đang dùng thuốc ức chế cytochrome P 3A4 qua đường chuyển hóa ở gan như Erythromycine, cimetidine, ketoconazole vì chúng có thể gây tăng nồng độ của thuốc, các tác dụng phụ phối hợp là: nhức đầu (19%), cơn phùng mắt (9%), chậm tiêu (6%), sung huyết xoang mũi (4%), thay đổi màu thị giác (7%). Chất ức chế PDE-5 chống chỉ định ở bệnh nhân đang điều trị nitrates trong bệnh lý tim mạch vì nguy cơ shock nặng. Cũng vậy chất ức chế PDE-5 cũng nên tránh ở người suy tim sung huyết, dùng thuốc hạ huyết áp, và bệnh tim vì nguy cơ trụy mạch.

1/ Tất cả 3 loại ức chế PDE-5 : sildenafil, vardenafil và tadalafil giúp giữ nồng độ ổn định GMP vòng trong thể hang dương vật giúp cho người rối loạn cương dương có được sự cương dương vật khi kích thích.

➤ Không được dùng phối hợp nitrates với các thuốc ức chế PDE-5 vì gây hạ huyết áp nặng có thể trên 50/25 mmHg và gây ngất.

➤ Chống chỉ định dùng thuốc đối kháng Alpha adrenergic antagonists (do gây hạ huyết áp nặng khi phối hợp với PDE) ngoại trừ với tamsulosin, có thể an toàn khi phối hợp với tadalafil.

➤ Thời gian tác dụng khác nhau giữa các loại PDE-5. Sildenafil và vardenafil hiệu quả sau chưa đầy 30 phút và đến 4 giờ sau khi dùng liều hiệu quả, của tadalafil là chưa đầy 16 phút đến 36 giờ sau liều tác dụng.

➤ Sildenafil và vardenafil phải được dùng khi bụng đói còn với tadalafil có thể dùng bất kỳ lúc nào.

2/ Sildenafil chỉ được dùng khi đã lượng giá một cách đầy đủ về nguyên nhân của rối loạn cương như: hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, định lượng testosterone, prolactine, TSH. Sự hiện diện của bệnh tiềm ẩn có thể điều trị được có thể bị bỏ qua khi cho chỉ định dùng thuốc này. Khó thở cũng có thể là dấu hiệu của thiếu máu cơ tim tiềm ẩn.

3/ Sildenafil không được chỉ định ở bệnh nhân đang dùng nitrate. Nếu bệnh nhân dùng sildenafil mà có hội chứng cơn đau thắt ngực, thì nitrate không nên cho trong vòng 24 giờ hoặc còn lâu hơn ở bệnh nhân suy gan, suy thận. Mặc dù sildenafil tác dụng bằng cách ức chế type 5 phosphodiesterase, nó có thể ảnh hưởng lên võng mạc bằng cách ức chế nhẹ phosphodiesterase type 6, cần cho sự biến đổi kích thích ánh sáng thành tín hiệu điện. Trong một báo cáo ở 5 bệnh nhân nam dùng 100mg sildenafil 1giờ sau có sự biến đổi trên điện võng mạc đỏ và hồi phục hoàn toàn sau 6 giờ. Không có sự biến đổi trên nhuệ độ thị giác. Sildenafil cũng gây nhìn xanh ở 3% bệnh nhân kéo dài sau 2-3 giờ và biến mất một cách tự nhiên. Trong năm 1998 chỉ có 23 trường hợp bị thiếu máu động mạch thị trước không bị bệnh thần kinh (NAION) khi dùng sildenafil và tadalafil. Vì vậy không biết là do dùng sildenafil hay do các yếu tố nguy cơ mạch máu võng mạc có sẵn như đái đường, tăng huyết áp, hay rối loạn lipid máu.

4/ Hội tim mạch Hoa kỳ đồng thuận rằng thuốc ức chế 5 phosphodiesterase là an toàn cho bệnh nhân có bệnh mạch vành ổn định khi không dùng nitrate. Không có dữ liệu lâm sàng an toàn cho bệnh nhân đã có nhồi máu cơ tim, đột quy, hoặc loạn nhịp nguy hiểm trong vòng 6 tháng và bệnh nhân có huyết áp > 170/110mmHG hoặc < 90/50mmHG. Những bệnh nhân cần xem xét khi sử dụng là nghiệm pháp gắng sức (+). Những bệnh nhân được xem xét sử dụng sildenafil nên hỏi có gắng sức được không, nếu tập thể dục nhịp điệu là cũng tương đương với tiêu tốn năng lượng như trong sinh hoạt tình dục. Nếu không thì phải làm trắc nghiệm gắng sức

5/ Sildenafil khác với khi giao hợp ở 2 điểm: Hấp thụ ít ảnh hưởng bởi thức ăn nhiều dầu mỡ và rượu và tác dụng dài hơn. Với sildenafil và vardenafil thì hiệu quả tối đa là khi uống thuốc bụng đói (ăn nhiều mỡ và rượu làm chậm hấp thu thuốc) và sau 1 giờ mới tác dụng. Tadalafil thì uống khi nào cũng được. Thời gian tác dụng của sildenafil và vardenafil là 4 giờ. Ở những người loạn cương có thể có đáp ứng cương dương đến 36 giờ sau một lần dùng tadalafil. Trong 1 nghiên cứu cho thấy 66,3% người thích dùng tadalafil và 33,7% với sildenafil khi điều trị rối loạn cương.

Bốn năm sau khi các ức chế phosphodiesterase type V dùng trong điều trị loạn cương cho thấy thuốc có hiệu quả cao, an toàn; thuốc giúp ngăn chặn sự phân chia của GMP vòng và gia tăng nồng độ GMP vòng. Sự gia tăng GMP vòng đã làm dẫn cơ trơn dương vật kéo theo đưa máu vào thể hang và làm cương dương. Sildenafil không chỉ làm cương dương mà còn làm cải thiện chất lượng sống của nhiều bệnh nhân. Tác dụng phụ của sildenafil là nhỏ và thường gặp là nhức đầu, phù mắt, sung huyết mũi, rối loạn nhìn màu xanh ở liều cao. Không nên dùng sau nhồi máu cơ tim hoặc đột quy còn ngắn, bệnh nhân có nguy cơ tim mạch, bệnh nhân di truyền thoái hóa võng mạc, không dùng phối hợp với nitrate hoặc molsidomine.

Hiện nay các ức chế phosphodiesterase khác như Tadalafil, Vardenafil đang được sử dụng.

Gần đây, các apomorphine đồng vận Dopamine-D1-D2 tác dụng trung ương ngăn được dùng để điều trị rối loạn cương. Thuốc đặt dưới lưỡi (Ixense, Uprima) gây cương dương qua kích thích vùng cạnh nhân bụng hạ não. Liều 2-6mg để tránh tác dụng phụ của apomorphine như là buồn nôn, và nôn mửa những vẫn có 10% bệnh nhân bị buồn nôn, ngáp, buồn ngủ, nhức đầu, hạ huyết áp

Thuốc làm dẫn cơ trơn dương vật, làm dẫn mạch và cương khi đưa những chất vận mạch vào thể hang hoặc vào niệu đạo như papaverine, phentolamine và prostaglandine PGE1 (Caverject). Có những nghiên cứu cho thấy rằng chỉ cần tiêm Caverject 1 lần vào thể hang hiệu quả lên đến 70-90%, những có thể có tác dụng phụ đưa đến cương cứng dương vật, đau và xơ hóa dương vật lên đến 9,3% sau 2 năm sử dụng. PGE1 cũng có chế phẩm đưa trực tiếp vào niệu đạo 125-1.000µg (MUSE), tác dụng phụ là đau và có thể chảy máu.

IV. KẾT LUẬN

Loạn cương dương không chỉ là một vấn đề tâm lý, đó là một rối loạn có thể do hậu quả của nhiều bệnh tiềm ẩn bên dưới. Do đó một khám nghiệm toàn thể và đầy đủ có thể giúp xác định nguyên nhân ban đầu gây ra rối loạn này như: đái đường, tăng huyết áp, xơ vữa động mạch, bệnh lý do rối loạn thần kinh tâm thần... một chẩn đoán chính xác và đầy đủ sẽ giúp ngăn ngừa những biến chứng khác của các loại bệnh lý

trên. Hiệu quả của điều trị sẽ giúp cải thiện chất lượng sống của người bệnh và củng cố mối quan hệ giữa bệnh nhân và người Thầy thuốc. Từ đây bệnh nhân sẽ dung nạp tốt hơn với chế độ điều trị cũng như tuân thủ tiết chế hạn chế các tiết thực nhằm mục đích để tránh được những nguyên nhân ban đầu của rối loạn cương dương ví dụ như những rối loạn về biến dưỡng, béo phì hoặc tăng huyết áp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

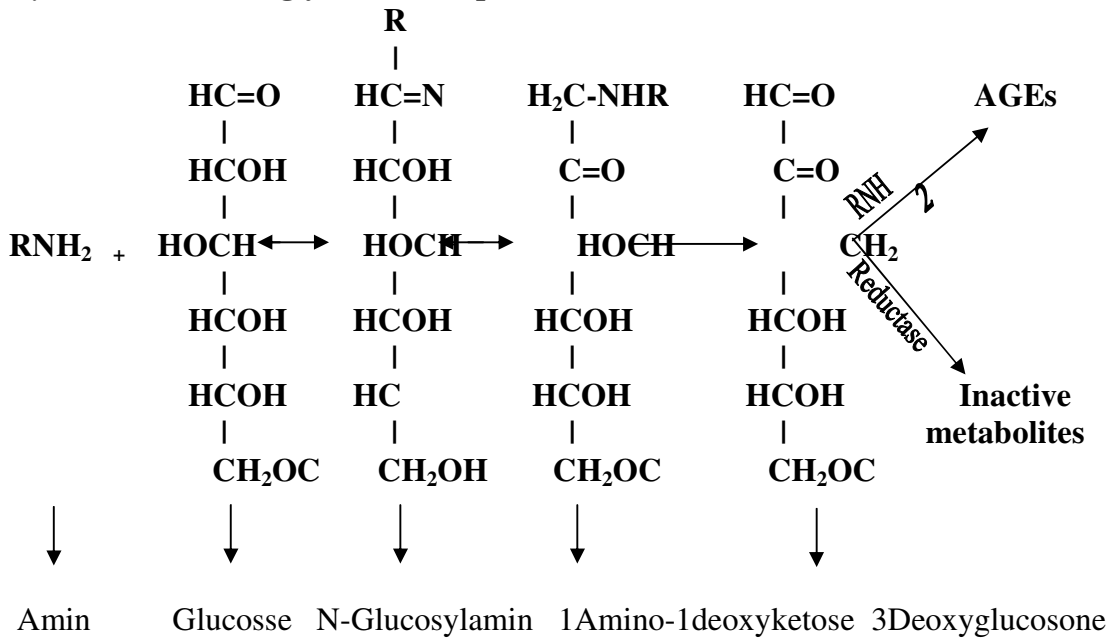
1. NIH consensus development panel on impotence. Impotence. JAMA 1993;270:83-90.
2. Feldmann HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994;151:54-61.
3. Hilz MJ, Hecht M, Kölsch C. Erektile Dysfunktion. Akt Neurologie 2000;27:1-12.
4. Stief CG, Hartmann U, Höfner K, Jonas U. Erektile Dysfunktion, Diagnostik und Therapie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1997.
5. Romeo JH, Seftel AD, Madhun ZT, Aron DC. Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycemic control. J Urol 2000;163:788-791.
6. Hilz MJ. Neurologische und neurophysiologische Aspekte der erektilen Dysfunktion. Akt Neurol; Sonderband. Dtsch. Ges. für Neurologie '98 1999:C3-1 - C3-10.
7. Porst H. Manual der Impotenz. Erektions-, Ejakulations- und Hormonstörungen, Penis-erkrankungen, weibliche Sexualstörungen. Bremen: UniMed; 2000.
8. Fowler CJ. Electrophysiologic evaluation of sexual dysfunction. In: Low PA, editor. Clinical autonomic disorders. Boston, Toronto, London: Little, Brown and Company; 1992. p. 279-285.
9. Dula E, Bukofzer S, Perdok R, George M. Double-blind, crossover comparison of 3 mg apomorphine SL with placebo and with 4 mg apomorphine SL in male erectile dysfunction. Eur Urol 2001;39:558-553; discussion 564.

RỐI LOẠN CHỨC NĂNG VÀ CẤU TRÚC THÀNH MẠCH MÁU Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Đào Thị Dừa
Bệnh viện TW Huế

I. CƠ CHẾ RỐI LOẠN CHỨC NĂNG VÀ CẤU TRÚC HÀNH MẠCH MÁU Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1. Sự hình thành sản phẩm cuối cùng của hiện tượng gắn glucose với protein bậc cao (Advanced glycation end-products: AGEs)



Sự hình thành sản phẩm cuối cùng của gắn glucose (glycation) với các protein bậc cao hay còn được gọi sự gắn glucose không cần enzyme của các protein (glucose sẽ phản ứng với nhóm amin của protein) do ảnh hưởng của tăng glucose máu mạn tính. Quá trình này sẽ tạo ra nhiều loại protein liên kết chéo và hàng loạt phản ứng sinh hoá mà hiện nay vẫn chưa biết hết. Theo Monti L.D. và Pozza G., tăng nồng độ glucose máu ở bệnh nhân ĐTD sẽ xảy ra phản ứng giữa glucose và các phân tử protein cũng như lipid, để tạo thành AGEs và gây ra nhiều hậu quả. Tình trạng tăng glucose máu càng kéo dài và mức tăng glucose máu càng trầm trọng, thì hiện tượng gắn glucose không cần enzyme càng dễ xảy ra.

Nhiều nghiên cứu đã xác nhận các hậu quả do AGEs gây ra ở bệnh nhân ĐTD như sau: các phản ứng tạo AGEs sẽ gây sản xuất các gốc tự do; AGEs phản ứng với nitric oxid (NO) làm mất tác dụng giãn mạch và chống đông máu của nó; AGEs làm thay đổi cấu trúc và chức năng của các thành phần cơ bản trong huyết tương và thành mạch: sự tương tác của AGEs với tế bào nội mạc làm tăng kết dính bạch cầu đơn nhân với lớp nội mạc, hiện tượng này sẽ gây tổng hợp và phóng thích yếu tố tăng trưởng và các cytokin: phân tử kết dính mạch máu (vascular adhesion molecule), endothelin-1, yếu tố tổ chức... Đó là những peptid co mạch, phát triển và tăng sinh tế bào cơ trơn,

làm rối loạn đông máu, xơ vữa động mạch, tắc mạch. Sự tích lũy AGEs tại các sợi collagen làm xơ hoá và thay đổi tính chất của thành mạch. Sự gắn glucose với các protein làm hư biến chức năng và cấu trúc của chúng đặc biệt là các protein của màng đáy bởi hiện tượng xơ hoá. Sự gắn glucose với apolipoprotein B và các protein khác sẽ ức chế sự thanh lọc triglycerid, hiện tượng gắn glucose của fibrinogen và fibrin làm chúng ít nhạy cảm với plasmin, gắn glucose của antithrombin III và heparin làm giảm hoạt tính của chúng, tương tác của AGEs với các lipoprotein tỉ trọng thấp khiến chúng dễ bị đại thực bào thu nạp tạo thành các tế bào bọt. Như vậy, sự hình thành AGEs do quá trình rối loạn chuyển hoá ở bệnh nhân ĐTD, đặc biệt ở những đối tượng không được kiểm soát glucose máu chặt chẽ, góp phần quan trọng trong cơ chế tổn thương mạch máu.

1.2. Chuyển hóa glucose theo đường polyol

Trạng thái thiếu hụt insulin tương đối hoặc tuyệt đối, dẫn đến hiện tượng tăng glucose máu ở bệnh nhân ĐTD, gây ra một loạt rối loạn chuyển hóa: tăng chuyển hóa glucose theo con đường sorbitol dưới tác dụng của enzyme aldose reductase; sau đó sorbitol sẽ tiếp tục biến đổi thành fructose dưới tác dụng của enzyme sorbitol dehydrogenase. Sorbitol làm tăng áp lực thẩm thấu, làm giảm myo-inositol dẫn đến rối loạn chuyển hóa phospholipid và giảm hoạt tính của enzyme $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$.

Nhiều công trình nghiên cứu cho thấy tăng áp lực thẩm thấu do tích lũy sorbitol là một nguyên nhân quan trọng gây dày màng nền (membrane basale) của mao mạch. Mặt khác, fructose có khả năng gắn với protein không cần enzyme để tiếp tục tạo thành AGEs. Ngoài ra, con đường chuyển hóa polyol còn thể hiện tính độc hại qua các cơ chế khác, giả thiết của Jennings P.E. góp phần giải thích vấn đề này: con đường chuyển hóa polyol can thiệp vào độc tính của các gốc tự do, vì con đường chuyển hoá này đã sử dụng nicotinamid adenin dinucleotid phosphat (NADPH) là enzyme quan trọng để chuyển hóa các chất chống oxy hóa.

Theo Jennings P.E, khi sử dụng ức chế aldose reductase sẽ tiết kiệm được nicotinamid adenin dinucleotid phosphat và các dạng chuyển hóa của glutation, vitamine C, vitamine E sẽ được phục hồi và chống lại phản ứng oxy hóa. Hiện tượng tăng các gốc tự do ở bệnh nhân ĐTD dẫn đến hư biến các protein, tế bào nội mạc và TC qua trung gian của hiện tượng oxy hóa lipid hoặc tấn công trực tiếp lên các protein, đặc biệt là các protein bị gắn glucose. Chuyển hóa glucose theo con đường polyol với nhiều cơ chế khác nhau, làm rối loạn quá trình sinh hóa - chuyển hóa bên trong tế bào, rối loạn quá trình đông máu và tổn thương thành mạch.

1.3. Hiện tượng tự oxy hóa của glucose

Glucose có thể bị oxy hóa từ dạng chuyển tiếp đến dạng dị hóa bởi chất trung gian dạng “ène - diol” của glucose. Nói một cách tổng quát, con đường glucose tự oxy hóa là điều kiện để gắn oxy vào các phân tử nước. Hiện tượng này sẽ tạo thành các gốc hydroxyl tự do gây tổn thương các protein và các tế bào, đặc biệt là protein của màng nền và tế bào nội mạc mạch máu. Những chất trung gian của phản ứng tự oxy hóa glucose như các gốc hydroxyl và các ceto-aldehyd tiếp tục cố định trên các protein để tạo thành dạng ceto-aminomethylol. Chất này có thể tự oxy hóa và tạo thành các gốc hydroxyl tự do. Hunt J.V. và CS cũng nhận định chính các gốc hydroxyl tự do này đã góp phần gây tổn thương các protein và tế bào, hậu quả là tổn thương các thành phần của mạch máu.

II. CÁC BIỂU HIỆN TỒN THƯƠNG MẠCH MÁU Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Trong những năm gần đây, nhờ sự tiến bộ của nền y học, người ta đã chứng minh được mối liên quan giữa tăng glucose máu và bệnh lý mạch máu ở bệnh nhân ĐTĐ, mà rối loạn chức năng và cấu trúc thành mạch máu là những đặc trưng của bệnh lý này.

2.1. Tế bào nội mạc ((TBNM) bị tổn thương

TBNM có vai trò quan trọng trong điều hoà đông máu và tái tạo thành mạch.

TBNM điều hoà đông máu qua các cơ chế sau:

- Tổng hợp prostaglandin I₂ (PGI₂) chống ngưng tập tiểu cầu
- Tổng hợp yếu tố hoạt hoá plasminogen của mô (tissue plasminogen activator: t-PA) và yếu tố ức chế chất hoạt hoá plasminogen type 1 (plasminogen activator inhibitor-1: PAI-1) điều hoà hệ thống tiêu sợi huyết
- Tổng hợp thrombomodulin làm tăng sự hoạt hoá hệ thống protein C-protein S (hệ thống ức chế đông máu)

TBNM tham gia vào sự tái tạo thành mạch máu giúp phục hồi mạch máu trong trường hợp bị tổn thương. TBNM tổng hợp protein của thành mạch mà đặc biệt là protein của màng đáy, ngoài ra TBNM còn tham gia vào điều hoà sự vận mạch.

Sự tổn thương TBNM dẫn đến mất khả năng kháng đông do giảm giải phóng và giảm tổng hợp prostaglandin I-2; giảm tổng hợp và giảm hoạt tính sinh học của protein C, protein S và thrombomodulin; giảm tiêu sợi huyết do rối loạn tổng hợp t-PA, PAI-1; tiết quá nhiều các protein thuận lợi cho sự kết dính TC (yếu tố VIII-Willebrand); giảm sản xuất nitric oxid (NO) và giảm đáp ứng của các chất trung gian giãn mạch, các hiện tượng này tạo thuận lợi cho sự đông máu. Nhiều nghiên cứu đã chứng tỏ rằng tổn thương TBNM xảy ra trước rối loạn về hình thái của các mạch máu. Ngược lại, rối loạn chức năng TBNM được phục hồi trước so với sự thoái triển của xơ vữa động mạch, khi các nguyên nhân đã được loại bỏ.

2.2. Màng nền mạch máu bị tổn thương

Màng nền mạch máu bị tổn thương cũng là một đặc trưng của rối loạn chức năng và cấu trúc thành mạch máu ở bệnh nhân ĐTĐ type 2. Theo Stenerg M. và CS, dày màng nền thành mạch nó có liên quan với thời gian mắc bệnh và hiệu quả kiểm soát glucose máu. Quá trình bệnh lý này bao gồm hiện tượng tăng tổng hợp các protein cơ bản ngoài tế bào (Extracellular matrix protein) mà chủ yếu là collagen type IV, proteoglycan, fibronectin và laminin mà hậu quả của chúng là làm giảm tính đàn hồi và làm rối loạn khả năng lọc của màng nền.

2.3. Tế bào cơ trơn bị rối loạn

Ở bệnh nhân ĐTĐ tế bào cơ trơn phát triển mạnh, phì đại, tăng sinh và loạn sản cũng góp phần làm rối loạn đông máu và tăng sinh huyết khối đã được các nghiên cứu xác nhận. Sự rối loạn tế bào cơ trơn cũng do ảnh hưởng của tăng glucose máu mạn tính kéo theo rối loạn chuyển hóa các chất trong cơ thể.

2.3. Hệ thần kinh mất quân bình giữa giao cảm và đối giao cảm. Nghiên cứu Veigh G.E. và CS cho thấy mạch máu của bệnh nhân ĐTĐ type 2 kém nhạy cảm với các chất trung gian hóa học của hệ đối giao cảm như acetylcholin, do đó hiện tượng co mạch chiếm ưu thế. Đây là điều kiện thuận lợi cho sự hình thành huyết khối, tổn thương thành mạch và hoạt hóa quá trình đông máu.

Như vậy, tổn thương thành mạch do tăng glucose máu mạn tính ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 làm giảm khả năng kháng đông và giảm tiêu sợi huyết, là một trong những nguyên nhân của sự hình thành huyết khối, tiền căn của xơ vữa động mạch, là yếu tố nguy cơ của các bệnh lý mạch máu ở bệnh nhân ĐTĐ.

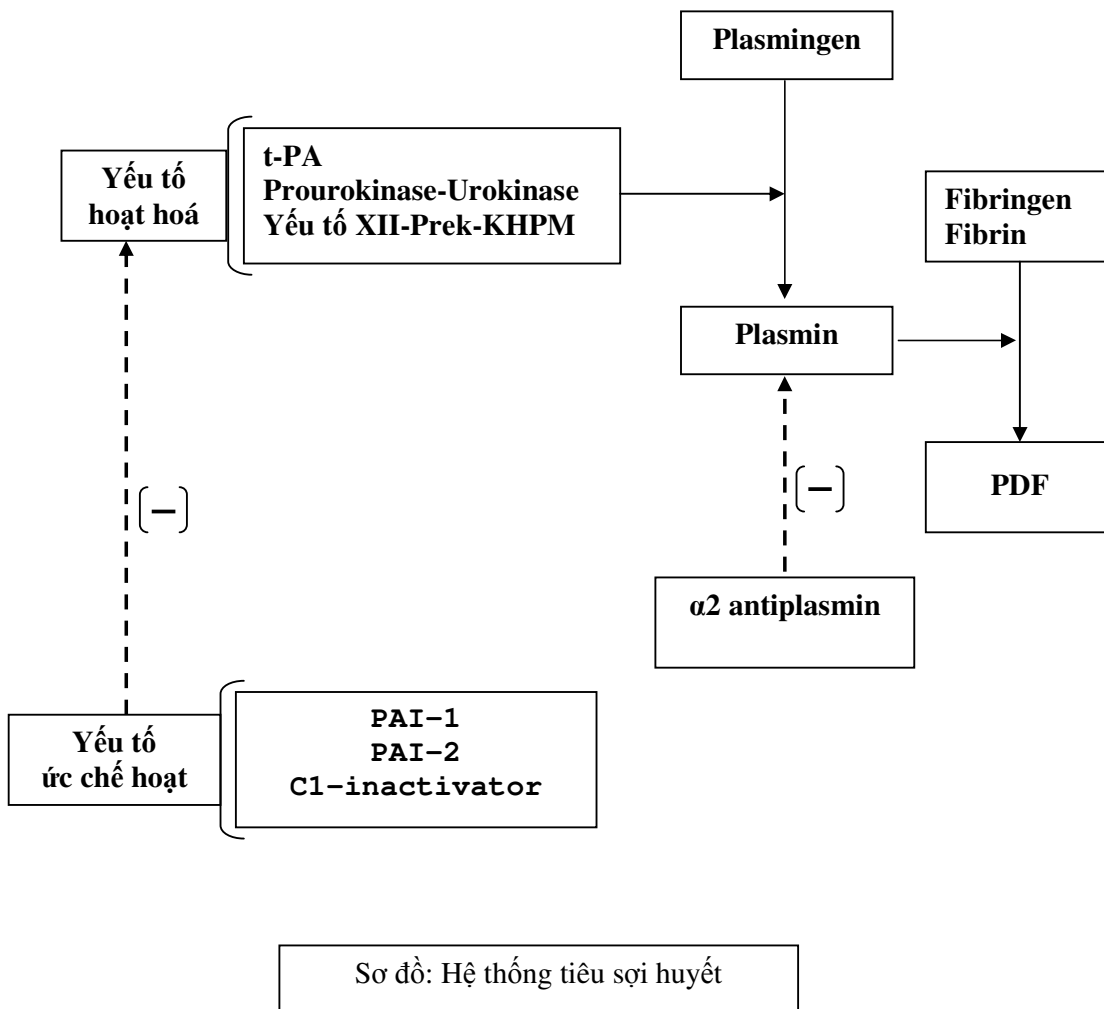
TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cohen R.A. (1997), "Endothelial Dysfunction in Diabetic vascular disease", *Cardiovascular Complications of Diabetes Medicographia*, Vol 19, (No 2), pp. 157-161.
2. Harbarchuk O.I.(2000), "The coagulogram characteristics of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus ", *Article in Ukrainian* (1) , pp.62-64.
3. Monti L.D. and Pozza G. (1997), "Advanced glycation end products (AGEs) : their role in diabetic vascular lesions ", *Cardiovascular Complication of Diabetes Medicographia*, Vol 19, (No 2), pp.119-122.
4. Peter J. Grant(2001), *Coagulation and fibrinolysis in type 2 diabetes:Relationship to Microvascular Complication*, Univesity of leeds, UK, pp. 15-26.

RỐI LOẠN HỆ THỐNG TIÊU SỢI HUYẾT Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Đào Thị Dừa
Bệnh viện TW Huế

Tiêu sợi huyết là một quá trình ly giải mạng lưới fibrin do nhiều yếu tố tham gia. Trong đó, plasminogen là tiền tố bất hoạt của plasmin đóng vai trò quan trọng, hoạt động của plasminogen phụ thuộc và yếu tố ức chế chất hoạt hoá plasminogen type 1 (plasminogen activator inhibitor-1: PAI-1) và yếu tố hoạt hóa plasminogen của mô (tissue plasminogen activator: t-PA). Năm 1978, Almer L.O. và cộng sự nghiên cứu 221 bệnh nhân ĐTĐ ghi nhận khả năng tiêu sợi huyết giảm so với nhóm chứng, nhất là những bệnh nhân kèm theo béo phì và có biến chứng mạch máu, tác giả cũng ghi nhận giảm tiêu sợi huyết không khác biệt giữa 2 thể ĐTĐ và không tương quan với tuổi



1. Yếu tố ức chế chất hoạt hoá plasminogen type 1 (plasminogen activator inhibitor type 1).

Plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) được sản xuất bởi tế bào gan và tế bào nội mạc mạch máu. Ngoài ra, PAI-1 còn được phát hiện trong tiểu cầu. Hoạt tính sinh học của PAI-1 là ức chế rất nhanh t-PA và urokinase, dẫn đến giảm sự hoạt hoá plasminogen thành plasmin và hậu quả giảm thoái biến mạng lưới fibrin nên tạo thuận lợi cho sự đông máu. PAI-1 lưu hành trong huyết tương dưới 3 dạng:

- Dạng hoạt động: chỉ có dạng hoạt động mới có khả năng ức chế t-PA.
- Dạng bất hoạt: có thể liên kết với t-PA hoặc ở dạng tự do. Dạng này thường tìm thấy ở tiểu cầu sau khi được hoạt hoá.
- Dạng tiềm ẩn: chỉ được tìm thấy trong tế bào nuôi cấy, và tính chất sinh lý học của nó vẫn chưa biết rõ

Nồng độ PAI-1 của huyết tương thay đổi trong ngày, đạt nồng độ tối đa và lúc 6 giờ sáng và tối thiểu vào lúc 16 giờ. sự tổng hợp PAI-1 bởi tế bào nội mạc mạch máu được kích thích bởi các loại nội độc tố (endotoxin), interleukin-1, yếu tố hoại tử u (tumor necrosis factor: TNF), thrombin và hậu quả của rối loạn chuyển hoá lipid. PAI-1 do tế bào gan tổng hợp thì được kích thích bởi insulin.

Trong thời gian gần đây, đã có nhiều công trình nghiên cứu về nồng độ PAI-1 huyết tương của bệnh nhân ĐTĐ, đều nhận xét tình trạng giảm tiêu sợi huyết và tăng đông máu có liên quan đến tăng nồng độ PAI-1. Chính tăng nồng độ PAI-1 sẽ ức chế mạnh t-PA và urokinase, dẫn đến giảm hoạt hóa plasminogen thành plasmin, hậu quả giảm tiêu sợi huyết.

Cơ chế tăng PAI-1 ở bệnh nhân ĐTĐ có liên quan đến tình trạng đề kháng insulin. Theo Juhan-Vague, chính sự tăng nồng độ insulin ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 (do tình trạng đề kháng insulin) đã kích thích tế bào gan tăng tổng hợp PAI-1. Alessi M.C. và CS đã nghiên cứu tác dụng của insulin lên tế bào gan, tác giả đã nhận định rằng insulin kích thích trực tiếp tế bào gan tổng hợp PAI-1. Kooistra T. và CS cũng nghiên cứu về sinh tổng hợp PAI-1 bằng cách cho insulin vào dòng tế bào gan nuôi cấy, đã nhận định rằng insulin kích thích tế bào gan tăng tổng hợp PAI-1, nhưng đối với tế bào nội mạc, insulin không có tác dụng trực tiếp mà nó tác dụng gián tiếp qua trung gian rối loạn chuyển hoá lipid. Tăng lipid máu, đặc biệt là các lipoprotein có trọng lượng phân tử thấp kích thích tế bào nội mạc mạch máu tăng khả năng tổng hợp PAI-1. Theo nghiên cứu của Grant PJ. và CS, nồng độ PAI-1 ở bệnh nhân ĐTĐ là 40,1ng/l và nhóm chứng (không bị ĐTĐ) là 7,7ng/l (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê). Nhiều nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự. Tăng nồng độ PAI-1 không những ở bệnh nhân ĐTĐ mà ngay cả ở đối tượng giảm dung nạp glucose. Nghiên cứu của Andreas F. và CS ghi nhận nồng độ PAI-1 ở bệnh nhân ĐTĐ cao hơn hẳn những đối tượng giảm dung nạp glucose và những đối tượng giảm dung nạp glucose lại cao hơn hẳn người có glucose bình thường. Điều này đã khẳng định tình trạng tăng glucose máu tác động rất rõ lên sự sản xuất và giải phóng PAI-1. Nghiên cứu của Juhan-Vague và một số tác giả cho thấy ở bệnh nhân ĐTĐ type 2, nồng độ PAI-1 tăng một cách có ý nghĩa so với đối tượng khoẻ mạnh. Tác giả cũng ghi nhận những bệnh nhân có biến chứng mạch máu thì nồng độ PAI-1 tăng nhiều hơn. Sự tăng nồng độ PAI-1 có liên quan với tình trạng béo phì, tăng huyết áp, mức độ kiểm soát glucose máu, tình trạng hút thuốc lá và rối loạn lipid máu.

2. Yếu tố hoạt hóa plasminogen của mô (tissue plasminogen activator).

Tissue plasminogen activator (t-PA) là một serin protease được sản xuất tại tế bào nội mạc mạch máu và giải phóng vào huyết tương dưới dạng bất hoạt do tạo phức với những chất ức chế, hiệu quả tiêu sợi huyết phụ thuộc vào số lượng của t-PA hiện diện trên bề mặt của fibrin. Những chất được hình thành trong quá trình sinh huyết khối gây giải phóng cấp tính t-PA từ tế bào nội mạc mạch máu. Theo một số tác giả, nồng độ t-PA ở bệnh nhân ĐTD rất thay đổi (có thể giảm hoặc tăng so với người bình thường) tùy theo giai đoạn tiến triển của bệnh. Ở bệnh nhân ĐTD, sự tổng hợp t-PA giảm do tế bào nội mạc mạch máu bị tổn thương trong quá trình tiến triển của bệnh.

Nhưng thực tế qua một số nghiên cứu cho thấy, nồng độ t-PA ở bệnh nhân ĐTD có thể giảm hoặc tăng, đặc biệt ở những bệnh nhân có biến chứng mạch máu thì nồng độ t-PA thường tăng. Nghiên cứu của Grant PJ. cho thấy nồng độ t-PA ở bệnh nhân ĐTD là 11,2ng/l và nhóm chứng (không ĐTD) là 7,6ng/l (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê). Nghiên cứu của Mansfield MW. và CS cũng ghi nhận tăng nồng độ t-PA ở bệnh nhân ĐTD. Nghiên cứu Framingham Offspring cho thấy ngay cả đối tượng giảm dung nạp glucose cũng có hiện tượng tăng nồng độ t-PA. Hiện tượng tăng nồng độ t-PA gợi ý đối tượng của các nghiên cứu này đã có biến chứng mạch máu do huyết khối. Hiện tượng này được giải thích như sau: thành mạch máu thường xuyên phản ứng lại với kích thích của huyết khối trong lòng mạch và tăng cường khả năng loại trừ sự hình thành fibrin tại vị trí bị tổn thương, bằng cách tăng giải phóng t-PA để có thể chống lại sự hình thành huyết khối trong lòng mạch. Mặt khác, một số chất được hình thành trong quá trình sinh huyết khối gây giải phóng cấp tính t-PA từ tế bào nội mạc mạch máu. Các tác giả cũng ghi nhận tác động của bệnh lý huyết khối và xơ vữa động mạch lên sự giải phóng t-PA từ tế bào nội mạc của thành mạch máu ở bệnh nhân ĐTD rõ nét hơn nhưng đối tượng bị bệnh lý huyết khối và xơ vữa động mạch nhưng không bị ĐTD. Vấn đề này được chứng minh trong một khảo sát của Moreno và CS : những bệnh nhân bị bệnh lý mạch vành kèm ĐTD có nồng độ t-PA cao hơn bệnh nhân bị bệnh lý mạch vành không bị ĐTD.

Một số nghiên cứu khác thì có kết quả ngược lại, nghiên cứu của Zhang J., Ren S., và nghiên cứu của Sobel B.E. đều cho thấy nồng độ t-PA giảm và dẫn đến giảm tiêu sợi huyết, tạo tiền đề cho sự hình thành huyết khối. Các trường hợp này được giải thích: do tổn thương tế bào nội mạc dưới ảnh hưởng của tăng glucose máu làm giảm tổng hợp t-PA. Qua một số nghiên cứu, Ceriello A. đã nhận xét nồng độ t-PA ở bệnh nhân ĐTD có thể giảm hoặc tăng, nhưng hoạt tính của nó luôn giảm. Vì vậy, có hiện tượng giảm tiêu sợi huyết ở những bệnh nhân này.

Chính vì vậy, các nghiên cứu về nồng độ t-PA ở bệnh nhân ĐTD cho kết quả khác nhau. Nó còn tùy thuộc vào giai đoạn tiến triển của bệnh, cũng như mức độ của các biến chứng mạch máu. Nghiên cứu khác của Mansfield M.W. và CS ghi nhận ở nhóm bệnh nhân có biến chứng mạch máu, nồng độ t-PA tăng cao hơn hẳn so với nhóm không có biến chứng này, đồng thời cũng cho thấy có mối liên quan giữa tăng nồng độ t-PA với đột quy, béo phì, tuổi. Ngược lại, tăng nồng độ t-PA không phụ thuộc vào type ĐTD và giới tính.

Tình trạng rối loạn tiêu sợi huyết xảy ra ở bệnh nhân ĐTD chủ yếu là do tăng nồng độ PAI-1, còn t-PA có thể giảm hoặc tăng tùy thuộc vào giai đoạn tiến triển của bệnh. Tăng nồng độ PAI-1 sẽ ức chế các yếu tố biến đổi plasminogen thành plasmin

như: t-PA và urokinase. Vì vậy, tăng nồng độ PAI-1 sẽ dẫn đến tình trạng giảm tiêu sợi huyết, dù cho nồng độ t-PA có tăng do phản ứng với sự tạo huyết khối trong lòng mạch

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mancfield M.W., Catto A.J., Carte A.M. and Grant P.J., (1998), "Fibrinolytic measurements in type 2 diabetic patients with acute cerebral infarction. Unit of Molecular Vascular Medicine", *Research School of Medicine, University of Leeds*, pp.953-957.

2. Peter J. Grant(2001), *Coagulation and fibrinolysis in type 2 diabetes: Relationship to Microvascular Complication*, University of Leeds, UK, pp. 15-26.

3. Rao A.K., Chouhan V., Chen X., et al (1999), "Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation during prolonged hyperglycaemia in young healthy men", *Diabetes*,(48),pp. 1156-1161.

4. Sobel B.E, Woodcock-mitchell J., Schneider D.J. et al (1998), "increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compare with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence", *Department of Medicine, The University of Vermont College of Medicine, USA*, pp,2213-2221..

5. Sobel B.E. (2001), "PAI-1 is a factor to be reckoned with in countering atherosclerosis in patients with type 2 diabetes", *Issues in Type 2 Diabetes, Vol.4, (Number2)*,pp. 1-5.

6. Juhan-Vague , Alessi et al (2004), Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis, *Diabetologia*, pp. 457- 462.

7. Maher, Vincent M. G. (2008) Plasminogen activator inhibitor-1 removal using dextran sulphate columns. Evidence of PAI-1 homeostasis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*

CHỈ ĐIỂM NGUY CƠ TIM MẠCH “MỚI”: NHỮNG VẤN ĐỀ LÂM SÀNG

Nguyễn Hữu Trâm Em
Bệnh Viện Hoàn Mỹ Tp HCM

Summary

Heart disease is the leading cause of mortality in US and developed countries. However, cardiovascular mortality is now rapidly rising in developing countries, largely due to uptake of a Western lifestyle. Guidelines from the associations is to the target of the primary and secondary prevention of CV disease, especially coronary heart disease by reducing traditional CV risk factors. In our practice, a significant percentage (20%) of patients without traditional risk factors develops CV events regardless of using Framingham Risk Score for evaluating CV global risks. How to prevent CV events in individuals without traditional risk factors? During the past two decades, a large number of candidate risk factors have been proposed, evaluated and in most cases discarded. One typical example is the amino acid homocysteine. Today, hsCRP and Lp-PLA2 among many CV risk markers which are available in medical practice, may be candidates for CV risk factor in the future.

I. MỞ BÀI

Bệnh tim mạch là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong tại Hoa Kỳ và các nước phát triển¹. Tuy nhiên, các nước đang phát triển có khuynh hướng gia tăng nhanh chóng tỉ lệ tử vong do bệnh lý tim mạch do du nhập lối sống phương Tây². Các hướng dẫn của các hiệp hội luôn hướng đến ngăn ngừa tiên phát và thứ phát bệnh tim mạch, đặc biệt là bệnh mạch vành thông qua việc điều chỉnh các yếu tố nguy cơ tim mạch kinh điển. Trong thực hành, có một tỉ lệ đáng kể 20% bệnh nhân không có các yếu tố nguy cơ kinh điển vẫn tiến triển đến sự cố tim mạch mặc dù đã sử dụng thang điểm nguy cơ Framingham để dự đoán nguy cơ toàn bộ³. Vấn đề được đặt ra là làm sao có thể dự đoán và ngăn ngừa các sự cố tim mạch ở những người thiếu các yếu tố nguy cơ kinh điển. Trong hai thập niên qua, nhiều chỉ điểm nguy cơ có tiềm năng là yếu tố nguy cơ đã được đề xuất, đánh giá nhưng hầu hết đã bỏ cuộc. Mà homocystein là ví dụ điển hình cho trường hợp này. Ngày nay, CRP, Lp-PLA2 trong số các chỉ điểm nguy cơ tim mạch có mặt trong thực hành, có thể trở thành những ứng viên yếu tố nguy cơ tim mạch trong tương lai.

II. CHỈ ĐIỂM NGUY CƠ TIM MẠCH “MỚI”

Định nghĩa

*Chỉ điểm sinh học là thông số có thể đo lường và xác định số lượng được (nồng độ enzyme, hormone, phân bố genotype trong quần thể...) mà có vai trò như một chỉ số đánh giá về sức khỏe, tình trạng sinh lý như nguy cơ bệnh, rối loạn tâm thần, phơi nhiễm môi trường và tác động của nó.*⁴

Người ta có thể chia các chỉ điểm nguy cơ tim mạch (CV risk marker) thành chỉ điểm huyết thanh, cấu trúc và chức năng. Ngoài ra, người ta còn phân loại theo ứng dụng lâm sàng:

- Chỉ điểm tiên đoán giúp xác định nguy cơ tiến triển bệnh tim mạch.

- Chỉ điểm tầm soát hỗ trợ tầm soát các bệnh chưa biểu hiện rõ về lâm sàng (subclinical).

- Chỉ điểm chẩn đoán để xác định bệnh ở người có triệu chứng.

- Chỉ điểm tiên lượng trợ giúp dự đoán tái diễn, di chứng, biến chứng bệnh tim mạch hoặc theo dõi điều trị.

***Phân biệt yếu tố nguy cơ tim mạch với chỉ điểm nguy cơ tim mạch*^{4,5,6}**

Trong thuật ngữ hiện nay, nhiều tác giả sử dụng khái niệm chỉ điểm nguy cơ tim mạch (CV risk marker) nhằm tránh nhầm lẫn với yếu tố nguy cơ tim mạch (CV risk factor). Yếu tố nguy cơ là thành tố tham gia vào quá trình bệnh sinh của một bệnh mà điều trị làm giảm mức độ của nó sẽ làm giảm nguy cơ tiến triển bệnh.

Tuy nhiên, tuổi và giới cũng là yếu tố nguy cơ không thể điều chỉnh được và không rõ mối liên hệ nhân quả giống như tăng huyết áp, đái tháo đường, tăng cholesterol máu... Do đó, không có biện pháp điều trị làm giảm nguy cơ vì chúng góp phần theo một cơ chế phức tạp và không được hiểu đầy đủ. Trái với yếu tố nguy cơ, chỉ điểm nguy cơ là thành tố đo đếm được có liên hệ với sự hiện diện hoặc nguy cơ của bệnh mà không cần mối liên hệ nhân quả.

Mặc dù nhiều chỉ điểm nguy cơ được đề xuất thành yếu tố nguy cơ nhưng vẫn chưa đủ chứng cứ và đồng thuận về tiêu chuẩn đánh giá nên các chỉ điểm nguy cơ tim mạch hs-CRP, Lp-PLA2, fibrinogen, Lp (a) vẫn tiếp tục được nghiên cứu để xác minh vai trò của chúng trong tương lai ...

Các chỉ điểm nguy cơ tim mạch “mới”

1. Homocystein:

Homocystein là một acid amin có chứa nhóm sulfhydryl được tạo ra từ việc khử methyl của methionin trong chế độ ăn. Thành phần này liên quan với rối loạn chức năng nội mạc, gia tăng oxy hóa LDL cholesterol, suy giảm yếu tố dẫn mạch, hoạt hóa tiểu cầu và stress oxy hóa. Người ta ghi nhận có sự xơ vữa mạch máu nặng xảy ra ở trẻ em và thanh niên có khiếm khuyết men cystathione beta synthase với nồng độ homocystein tăng đến $>100\mu\text{mol/L}$. Do đó, McCully đã đề ra giả thuyết rằng phải chăng sự gia tăng nhẹ và vừa phải của homocystein huyết tương là yếu tố góp phần bệnh xơ vữa mạch máu⁷.

Hầu hết các nghiên cứu (không phải là tất cả) tiền cứu và bệnh chứng đã cho thấy homocystein liên quan với sự cố tim mạch (**Bảng 1**). Trong một tổng phân tích qua 30 nghiên cứu, với nồng độ homocystein thấp đi 25% có liên quan với giảm chỉ 11% về nguy cơ bệnh mạch vành và 19% nguy cơ đột quỵ⁸. Do đó, homocystein chỉ là yếu tố dự đoán sự cố mạch vành và đột quỵ ở mức độ vừa phải. Từ đó người ta nghĩ đến giả thuyết rằng nếu hạ thấp được nồng độ homocystein bằng thuốc (với acide folic và các vitamine B6, B12) sẽ đem đến giảm được nguy cơ tim mạch.

Tuy nhiên, các thử nghiệm lâm sàng lớn^{9,10,11} gần đây cho thấy rằng mặc dù có giảm được nồng độ homocystein máu với điều trị bằng thuốc nhưng không làm giảm được nguy cơ tim mạch (nhồi máu, đột quỵ và tử vong tim mạch) khi so với giả dược.

Những giả thuyết cho kết quả không mong muốn này là¹²:

1/ Homocystein có thể là đại diện cho một quá trình nào khác hoặc con đường gây xơ vữa khác mà chúng ta đã đơn giản hóa con đường chuyển hóa phức tạp này bằng cách nối kết homocystein với mảng xơ vữa.

2/ Có thể việc đưa acide folic và B12 vào chu trình methyl hóa quá mức với mục đích điều trị sẽ tạo ra ADMA (asymmetrical dimethylarginine) ở nội mạc, do tác dụng bất lợi chất này sẽ trung hòa hết tác dụng hạ homocystein.

Vì chưa thể chứng minh được mối liên hệ nhân quả của homocystein qua các thử nghiệm lâm sàng nêu trên, cho nên homocystein hiện nay vẫn chỉ là chỉ điểm nguy cơ tim mạch đơn thuần.

Tác giả	Nghiên cứu	Tiêu chí đánh giá	Kết quả
Hopkins	Nam-nữ, tuổi 38-68 162 bệnh và 155 chứng	Bệnh mạch vành gia đình sớm (NMCT không tử vong, phẫu thuật mạch vành sớm)	Tỉ suất khác biệt OR giữa nồng độ HCY $\geq 9 \mu\text{mol/l}$ so với $< 9 \mu\text{mol/l}$ là: OR:13.8 (95% CI, 3.5–55) với nam, OR: 12.8 (95% CI, 2.0–82) với nữ Sau khi điều chỉnh tuổi, giới, BMI, tiểu đường, lipid máu, hút thuốc lá, nồng độ vitamin, thuốc giảm mỡ.
Robinson	Nữ -nam, tuổi tb 62, 304 bệnh và 155 chứng	Hẹp ĐMV $\geq 70\%$ ở ≥ 1 nhánh chính	Tỉ suất khác biệt OR giữa nồng độ HCY $\geq 14 \mu\text{mol/l}$ so với $< 14 \mu\text{mol/l}$ là: OR:2.9(95%CI, 1.7–4.7) với nam $> 65t$ OR:3.5(95% CI, 1.4–8.5) với nữ $> 65t$ Điều chỉnh tiểu đường, THA, hút thuốc lá, tăng lipid.
Arnesen	Nam-nữ, tuổi 12-61, 123 bệnh, 492 chứng Theo dõi 4 năm.	Bệnh mạch vành tử vong và không tử vong	Nguy cơ tương đối RR cho gia tăng $4 \mu\text{mol/l}$ nồng độ HCY: 1.32 (95% CI, 1.05–1.65), sau khi điều chỉnh lipid, HA tâm thu, hút thuốc lá, tiểu đường và đau thắt ngực.
Malinow	Nam-nữ, tuổi 25-64, 420 bệnh và 486 chứng	NMCT không tử vong	Tỉ số khác biệt cho ngũ phân vị cao nhất và thấp nhất: OR: 1.84 (95% CI, 0.8–4.5) cho Bắc Ai len OR: 4.27 (95% CI, 2.0–9.3) cho Pháp Sau khi điều chỉnh theo tuổi, BMI, rượu, thuốc lá, HA tâm thu và lipid
Graham	Nam-nữ, $< 60t$, 750 bệnh và 800 chứng	Bệnh mạch máu xơ vữa(tim, não, ngoại biên)	Tỉ số khác biệt cho ngũ phân vị cao nhất với các giá trị ngũ phân vị khác:

			OR: 2.2 ((95% CI, 1.6–2.9) Sau khi điều chỉnh tuổi và trung tâm nghiên cứu.
Ivans MRFIT	Nam-nữ, 35-57t, 93 NMCT không tử vong, 186 đối chứng, 147 bệnh MV tử vong, 286 đối chứng. Theo dõi 11-17 năm.	Tỉ lệ cộng dồn NMCT không tử vong và BMV tử vong.	Tỉ số khác biệt theo tứ phân vị: quartile 2: 1.03 (95% CI, 0.63–1.66) quartile 3: 0.84 (95% CI, 0.51–1.28) quartile 4: 0.82 (95% CI, 0.55–1.54) điều chỉnh theo tuổi, hút thuốc lá, HA tâm trương, lipid.
Whincup, British Regional Heart Study	Nam 40-59t, 386 bệnh và 454 chứng. Theo dõi 12,8 năm	Tỉ lệ cộng dồn NMCT không tử vong và BMV tử vong.	Tỉ suất khác biệt theo ngũ phân vị cao nhất so với giá trị ngũ phân vị khác: 1.76 (95% CI, 1.28–2.43). Sau khi điều chỉnh tuổi, HA tâm thu, glucose, FEV1, cholesterol, hút thuốc lá, rượu...
Stehouwer	Nam tuổi 64-84, 878 người, theo dõi 10 năm	NMCT không tử vong và BMV tử vong.	Nguy cơ tương đối (RR) cho tam phân vị thứ 1 và thứ 3 là: 1.81 (95% CI, 1.07–3.08) cho NMCT không tử vong và 1.58 (95% CI, 0.93–2.69) cho BMV tử vong. Điều chỉnh theo tuổi, BMI, HA tâm thu, cholesterol, tiểu đường, hút thuốc lá.

Bảng 1: Tóm tắt các nghiên cứu lớn về homocystein như là chỉ điểm nguy cơ xơ vữa động mạch và bệnh tim mạch. (cải biên từ Atherosclerosis and Heart Disease 2003, pp43-44)

HCY: viết tắt của Homocysteine.

2. hs-CRP

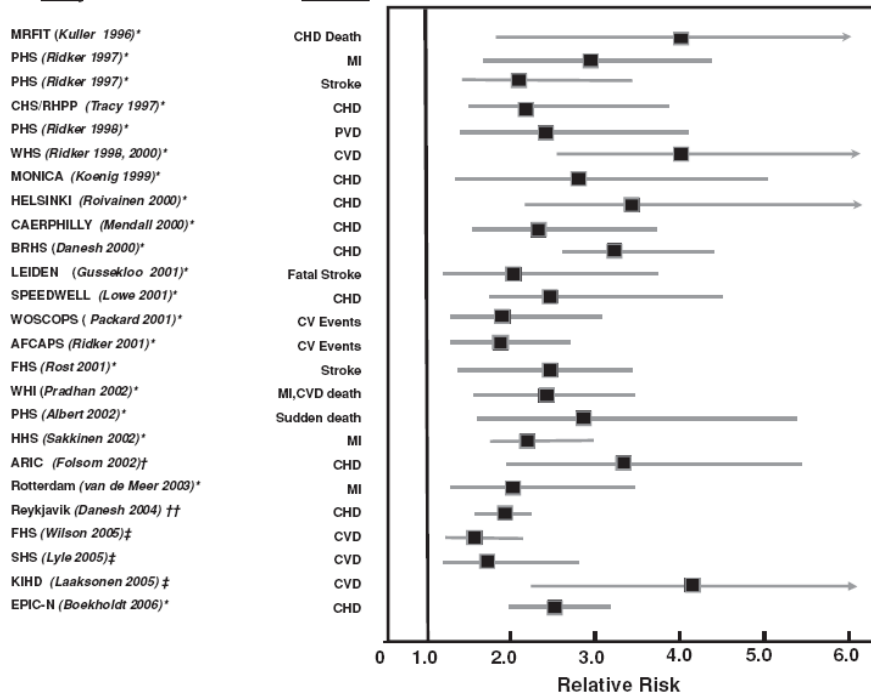
hs CRP- một phân tử 5 tiểu đơn vị 1,15 kDa là chất phản ứng trong phase cấp kinh điển, được tạo ra từ gan khi đáp ứng với kích thích viêm từ cytokine (interleukin-6). Tuy nhiên gần đây, các nhà nghiên cứu nhận thấy các mô khác như tổn thương xơ vữa ở người, tế bào cơ trơn mạch vành, tế bào nội mô ĐMC, tế bào mỡ thận, neuron, đại thực bào phế nang cũng tham gia tạo CRP¹³. Các xét nghiệm thường qui về chỉ phát hiện khi có tăng CRP rõ rệt thường gặp trong các bệnh lý viêm nhiễm kinh điển. Tuy nhiên nhờ đến sự phát triển kỹ thuật, xét nghiệm với độ nhạy cao cho phép phát hiện sự gia tăng dù rất nhỏ nồng độ CRP ở những người có tình trạng viêm nhẹ hoặc không rõ ràng (trong sinh huyết khối xơ vữa).

Các nghiên cứu tiền cứu về vai trò của hs CRP trong dự đoán nguy cơ tim mạch

Kể từ nghiên cứu tiền cứu đầu tiên của Kuller (1996) cho đến nghiên cứu của Boekholdt (2006) (**Biểu đồ 1**) đều cho thấy CRP có mối liên hệ với sự cố tim mạch ở những người ban đầu không có bệnh tim mạch về mặt lâm sàng. Tuy nhiên, một số

ngiên cứu lớn tiến hành ở người cao tuổi không cho thấy CRP không có mối liên hệ với sự cố tim mạch sau khi điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khác.

Trong một tổng phân tích 11 nghiên cứu vào năm 2000¹⁴, cho thấy nguy cơ tương đối là 2,0 với sự cố tim mạch theo CRP, trái lại tỉ suất khác biệt ở một tổng phân tích khác¹⁵ sau này là 1,5. Điều đó cho thấy vai trò của CRP có thể được đánh giá quá mức trong các nghiên cứu trước.

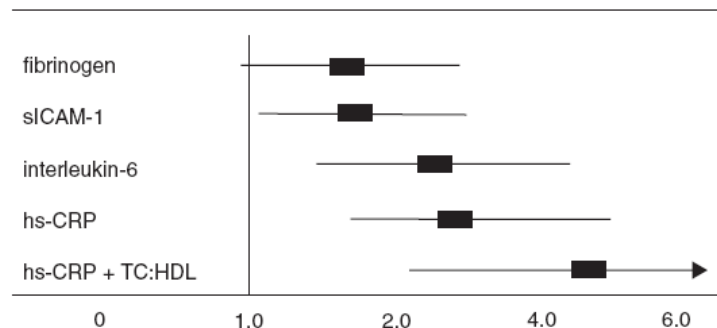


Biểu đồ 2:

Các nghiên cứu tiền cứu về CRP và sự cố tim mạch. (trích lại từ Biomarkers in Heart Disease-The AHA Clinical Series, 2008, p165).

Chú thích: CHD death: tử vong do bệnh mạch vành, CHD: bệnh mạch vành, Fatal stroke: đột quỵ tử vong, stroke: đột quỵ, MI: NMCT, CVD: bệnh tim mạch. PVD: bệnh mạch máu ngoại biên.

Trong các chỉ điểm viêm nhiễm, hs CRP là chỉ điểm có giá trị dự đoán cao NMCT khi so với các chỉ điểm viêm nhiễm khác (fibrinogen, sICAM-1, interleukin-6), nhưng nếu kết hợp với TC:HDL thì cho giá trị dự đoán cao hơn (**Biểu đồ 2**).



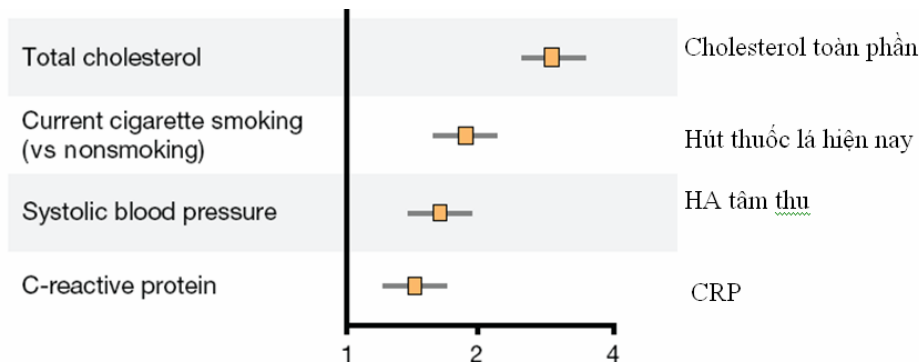
Biểu đồ 1: Các chỉ điểm viêm nhiễm và nguy cơ tương đối NMCT trong tương lai ở nam giới khỏe mạnh. (Theo Libby and Ridker. Circulation 1999;100:1148–50)

sICAM-1: soluble form of intercellular adhesion molecule-1;

hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein;

TC:HD: increased total cholesterol:high density lipoprotein cholesterol ratio

Dù không bằng với các yếu tố nguy cơ kinh điển khác (cholesterol tp, hút thuốc lá, HA tâm thu), hs CRP cũng có vai trò cung cấp thêm thông tin dự đoán nguy cơ bệnh mạch vành (**Biểu đồ 3**)⁷.



Biểu đồ 3: Tỷ suất khác biệt của các chỉ điểm/yếu tố nguy cơ tim mạch trong dự đoán bệnh mạch vành (Theo Mayo Clinical Cardiology-Concise Textbook 3rd Ed 2007, p728).

Các thử nghiệm lâm sàng giảm nồng độ CRP và sự cố tim mạch

Thử nghiệm CARE¹⁶ là thử nghiệm đầu tiên chứng tỏ trị liệu statin ngoài việc hạ thấp nồng độ LDL còn làm giảm nồng độ hsCRP. Những tư liệu này phù hợp với kết quả nghiên cứu phòng xét nghiệm chứng minh vai trò kháng viêm cũng như tác dụng hạ lipid máu của statin. Hơn nữa, mức độ giảm sự cố tim mạch sẽ lớn hơn ở bệnh nhân tăng lipid máu kèm tăng nồng độ hsCRP khi so với bệnh nhân tăng lipid máu nhưng nồng độ hsCRP thấp.

Trong một phân tích post hoc từ nghiên cứu the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)¹⁷ cũng cho thấy những người có LDL-C thấp nhưng hsCRP cao sẽ có hiệu quả với điều trị statin trong khi những người có LDL-C thấp và hsCRP thấp thì không cho thấy hiệu quả tương tự. Phát hiện này cũng có thể là tiền đề cho nghiên cứu JUPITER.

Thử nghiệm JUPITER¹⁸ dựa trên một giả thuyết cho rằng liệu giảm nồng độ hsCRP với statin ở người có LDL-C bình thường có làm giảm được nguy cơ các sự cố tim mạch (tử vong tim mạch, NMCT, đột quỵ, tái thông động mạch) hay không? Nghiên cứu tiến hành ở 17.802 người không triệu chứng (nam ≥ 50 t, nữ ≥ 60 t) và không có tiền sử BMV, đột quỵ, tiểu đường nhưng có xét nghiệm tầm soát ban đầu HDL-C ≤ 130 mg/dL (≤ 3.36 mmol/L) và hsCRP ≥ 2.0 mg/L. Những người tham gia nghiên cứu được chọn ngẫu nhiên mù đôi để sử dụng 20 mg/ngày với rosuvastatin hoặc giả dược với dự trù nghiên cứu sẽ được theo dõi trong 4 năm. Tuy nhiên, Ủy Ban Theo Dõi Dữ Liệu Độc Lập đã chấm dứt thử nghiệm sớm hơn mong đợi vào tháng 3 năm 2008 (sau 2 năm theo dõi) vì hiệu quả to lớn của rosuvastatin với lý do đạo đức nghiên cứu. Thử nghiệm đã cho thấy ở những người không triệu chứng có hsCRP cao nhưng LDL-

C bình thường việc điều trị phòng ngừa tiên phát với statin làm giảm nguy cơ sự cố tim mạch phối hợp 44% và giảm được nguy cơ tử vong chung 20%.

Gần 80 năm sau khi phát hiện, CRP đang trở thành một chỉ điểm mới và quan trọng để ngăn ngừa bệnh tim, đột quỵ và tử vong chung.¹⁹

Với kết quả nghiên cứu này, người ta ngày càng quan tâm đến vai trò của hsCRP như là một yếu tố nguy cơ viêm mà việc can thiệp làm giảm thành phần này cũng góp phần làm giảm sự cố tim mạch.

Sử dụng hs-CRP trong lâm sàng :

Sau đây là hướng dẫn của Viện Hàn Lâm Quốc Gia về Sinh Hóa Hoa Kỳ²⁰:

Để xác định nồng độ hs-CRP có thể thực hiện lúc đói hoặc không đói, ở những bệnh nhân ổn định về chuyển hóa, không mắc các bệnh nhiễm trùng hoặc bệnh cấp tính.

Nếu nồng độ hs-CRP <3mg/L, không cần xét nghiệm lại. Nếu nồng độ >3mg/L nên xét nghiệm lại ít nhất 2 tuần khi tình trạng chuyển hóa ổn định, không có bệnh nhiễm trùng và không bệnh cấp tính.

Với 2 lần có trị số thấp nên xem xét đó là giá trị thực của bệnh nhân. Nếu nồng độ $\geq 10\text{mg/L}$, trị số này có thể liên quan với nguy cơ bệnh tim mạch. Tuy nhiên những tình trạng khác như nhiễm trùng đang hoạt động, các tình trạng viêm nhiễm khác có thể chịu trách nhiệm cho sự gia tăng này

Với xét nghiệm hs-CRP chuẩn người ta có thể phân loại như sau:

a/ nguy cơ thấp: <1,0mg/L

b/ nguy cơ vừa: 1,0-3,0mg/L

c/ nguy cơ cao: >3,0mg/L

d/ nguy cơ rất cao: >10mg/L

Theo hướng dẫn của CDC/AHA từ năm 2003,²¹ việc thử hsCRP nên hướng đến những bệnh nhân không triệu chứng có thang điểm Framingham nguy cơ trung bình (10-20% nguy cơ sự cố tim mạch trong 10 năm). Ở bệnh nhân nguy cơ thấp hoặc cao, xét nghiệm hsCRP là không cần thiết. Những bệnh nhân nguy cơ trung bình nhưng hsCRP>3mg/L cần được điều trị như bệnh nhân nguy cơ cao.

Một số vấn đề chưa giải quyết của hs CRP²²:

a. Có sự khác biệt rõ rệt về nồng độ CRP ở các nhóm tuổi, giới tính và chủng tộc khác nhau. Do đó chưa có giá trị ngưỡng chuẩn theo từng nhóm quần thể khác nhau. Trong một nghiên cứu của Canada, nồng độ CRP trung bình ở 4 nhóm chủng tộc là 3.74 mg/L ở người thổ dân, 2.59 mg/L ở người Nam Á, 2.06 ở người Châu Âu, và 1.18 mg/L ở người Trung hoa ($p < 0.0001$).

b. Mặc dù CRP là chỉ điểm có vai trò dự đoán nguy cơ độc lập nhưng chưa phải là yếu tố tiên lượng thêm vào mạnh mẽ so với các yếu tố nguy cơ kinh điển với tỉ suất khác biệt đa biến chỉ khoảng 1,5.

c. Một số nghiên cứu chứng minh sử dụng statin có thể làm giảm hs CRP và giảm sự cố tim mạch, độc lập với nồng độ cholesterol máu nhưng chúng ta vẫn chưa biết được chất ức chế đặc hiệu hs CRP để làm giảm nguy cơ hơn nữa giúp ngăn ngừa tiên phát và thứ phát bệnh tim mạch.

3. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2)^{23,24,25}

Lp-PLA2 là chỉ điểm sinh học tim mạch được FDA công nhận trong việc sử dụng kết hợp với đánh giá lâm sàng để dự đoán bệnh mạch vành và đột quỵ. Lp-PLA2 là một enzyme sản xuất chủ yếu bởi các đại thực bào và bởi một số ít ở monocyte, tiểu cầu, tế bào mast. Lp-PLA 2 lưu hành và gắn vào LDL (80%), HDL (15-20%).

Đối tượng	Nghiên cứu	Thiết kế	Bệnh/chứng (n)	Tiêu chí/ theo dõi	So sánh Lp-PLA2	Adjusted HR (Tỉ suất nguy hại đã điều chỉnh)
Ngăn ngừa nguyên phát	WOSCOPS	Bệnh chứng	580/1160	Tử vong BMV, NMCT, tái thông /5 năm	Tăng một độ lệch chuẩn	1.18 (1.05–1.33)
Ngăn ngừa nguyên phát	WHS	Bệnh chứng	123/123	Tử vong BMV, NMCT, đột quỵ	Tứ phân vị cao nhất so với thấp nhất	1.17 (0.45–3.05)
Ngăn ngừa nguyên phát	ARIC	Bệnh chứng	608/740	Tử vong BMV, NMCT, tái thông/ 6 năm	Tam phân vị cao nhất so với thấp nhất	1.15 (0.81–1.63)
Ngăn ngừa nguyên phát	ARIC	Bệnh chứng	194/766	Đột quỵ thiếu máu/6 năm	Tam phân vị cao nhất so với thấp nhất	1.93 (1.14–3.27)
Ngăn ngừa nguyên phát	MONICA	Thuần tập	97/837	Tử vong BMV, NMCT/14 năm	Tăng một độ lệch chuẩn	1.23 (1.02–1.47)
Ngăn ngừa nguyên phát	Rotterdam	Bệnh chứng	308/1822	Tử vong BMV, NMCT/ 7 năm	Tứ phân vị cao nhất so với thấp nhất	1.97 (1.28–3.02)
					Tăng mỗi độ lệch chuẩn	1.20 (1.04–1.39)
Ngăn ngừa nguyên phát	Rotterdam	Bệnh chứng	110/1822	Đột quỵ thiếu máu/6 năm	Tứ phân vị cao nhất so với thấp nhất	1.97 (1.03–3.79)
					Tăng một độ lệch chuẩn	1.24 (1.02–1.52)
Hội Chứng Vành Cấp	PROVE IT	Thử nghiệm lâm sàng	3648	Tử vong, NMCT, tái thông, đột quỵ, đau thắt ngực không ổn định/ 2 năm	Ngũ phân vị cao nhất so với thấp nhất	baseline: 1.08 (0.86–1.36); 30 ngày: 1.33 (1.01–1.74)
Ngăn ngừa thứ phát	Koenig et al.	Bệnh nhân bệnh mạch vành	1051	Sự cố tim mạch/ 4 năm	Tam phân vị cao nhất so với thấp nhất	Toàn bộ: 2.65 (1.47–4.76); Hoạt động: 2.40 (1.35–4.29)

Bảng 2: Các nghiên cứu đánh giá mối liên hệ giữa Lipoprotein-associated phospholipase A2 và Bệnh Mạch Vành & Đột Quỵ (cải biên từ Biomarkers in Heart Disease –AHA 2008)

Lp-PLA2 là chất khởi phát quá trình viêm và tạo mảng xơ vữa có khuynh hướng vỡ. Chất này tạo ra bởi đại thực bào và cả tế bào bọt và được giải phóng từ mảng xơ vữa vào tuần hoàn, tại đó nó gắn với lipoprotein. Bề mặt phospholipid của hạt LDL bị oxy hóa. Lp-PLA2 sẽ thủy phân các phospholipid đã oxy hóa thành acid béo oxy hóa và lysophosphatidylcholine (lysoPC). Các chất này kích thích phân tử kết dính và giải phóng cytokines, những chất này thu thập bạch cầu monocyte vào lớp intima để sau đó chúng được hoạt hóa thành đại thực bào và tế bào bọt. Những đại thực bào và tế bào bọt được hoạt hóa sẽ tiếp tục sản xuất Lp-PLA2 và tạo ra một vòng lẩn quẩn.

Lp-PLA 2 là chỉ điểm đặc hiệu cao cho tổn thương mạch máu mà nó không ảnh hưởng bởi nhiễm trùng thông thường và bệnh viêm khớp, có biên độ sinh học thấp. Đây là điểm ưu thế khi so với hs CRP (chỉ điểm của viêm nhiễm hệ thống).

Qua 25 nghiên cứu tiền cứu cho thấy có sự liên hệ giữa tăng Lp-PLA 2 với sự cố mạch vành và đột quỵ trong tương lai. 11 trong 12 nghiên cứu tiền cứu đã cho thấy có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa tăng Lp-PLA 2 với sự cố mạch vành nguyên phát và sự cố tim mạch. 6 nghiên cứu cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa Lp-PLA 2 với đột quỵ (**Bảng 2**).

Nồng độ Lp-PLA 2 có thể giảm khi điều trị với các thuốc hạ lipid máu như statin, niacin, fenofibrate, acid béo omega-3 và ezetimibe. Tuy nhiên, chưa có dữ liệu nào về nồng độ đích khi điều trị với các thuốc trên để cải thiện hậu quả lâm sàng. Hiện nay, chất ức chế Lp-PLA 2 đang tiến hành nghiên cứu ở phase 2 và 3.

Nồng độ Lp-PLA2 theo bản đồng thuận quốc gia (US) là 235ng/ml cao, tuy nhiên theo các đề xuất của các hàng xét nghiệm thì nồng độ <200ng/ml là thấp, 200-235ng/ml là giới hạn cao, và trên 235ng/ml là cao.

4. Lipoprotein (a)^{3,7,26}

Mặc dù được nghiên cứu rộng rãi hơn 4 thập niên qua, sự phức tạp về cấu trúc và chuyển hóa của Lp (a) đã làm cản trở việc xác định áp dụng Lp(a) trong thực hành lâm sàng. Lp(a) có cấu trúc tương tự như LDL nhưng chỉ chứa glycoprotein duy nhất apo(a) mà nó gắn với apo (B) với cầu nối disulfide.

Trong một tổng phân tích 27 nghiên cứu tiền cứu với hơn 5000 trường hợp có tiền năng BMV và theo dõi 10 năm cho thấy rằng người có nồng độ Lp(a) cao nhất có khả năng gia tăng 70% nguy cơ bệnh mạch vành so với người có nồng độ thấp nhất. Một số nghiên cứu khác cho thấy kết hợp gia tăng nồng độ cao Lp(a) và tăng LDL cũng làm gia tăng sự cố tim mạch. Tuy nhiên, thiếu sự chuẩn hóa của việc định lượng Lp(a) cũng là rào cản lớn trong việc nghiên cứu và xác định vai trò Lp(a) trong lâm sàng. Cho đến nay, không có nghiên cứu cho thấy Lp(a) giảm với điều trị statin.

Một số tình huống mà xét nghiệm Lp(a) cho thấy ích lợi như một chỉ điểm nguy cơ

1. Ở người có nguy cơ trung bình nhưng cần phân tầng tích cực hơn.
2. Tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch sớm
3. Mắc bệnh mạch vành nhưng xét nghiệm lipid máu bình thường.
4. Tăng cholesterol máu trotz điều trị.
5. Tiền sử tái hẹp nhiều lần.

5. Fibrinogen^{3,7}

Fibrinogen huyết tương là yếu tố ảnh hưởng đến kết dính tiểu cầu, độ quánh của máu và tương tác với gắn plasminogen huyết tương, phối hợp thrombin thực hiện bước cuối cùng tạo thành cục máu đông và đáp ứng với tổn thương mạch máu.

Những báo cáo đầu tiên có được từ các nghiên cứu Gothenburg, Northwick Park và Framingham Heart Study đã cho thấy có sự liên quan thuận giữa nồng độ fibrinogen với sự cố tim mạch. Trong một tổng phân tích cho thấy sau khi điều chỉnh tuổi và giới thì cứ mỗi gia tăng 1 g/L fibrinogen thì tỉ suất nguy hại đối với bệnh mạch vành là 2,4 và đối với đột quỵ là 2,1. Mặc dù vậy, việc đánh giá fibrinogen vẫn còn giới hạn vì chưa chuẩn hóa và tính hằng định qua các hãng xét nghiệm vẫn còn kém. Cho đến nay, một số thử nghiệm lâm sàng như The Bezafibrate Infarction Prevention Trial, the HERS trial và the Women's Health Initiative không cho thấy giảm được sự cố tim

mạch mặc dù một số nhóm thuốc (fibrate, hormone) có làm giảm được nồng độ fibrinogen máu.

III. KẾT LUẬN

Mặc dù có nhiều chỉ điểm nguy cơ tim mạch được nghiên cứu nhưng để trở thành một yếu tố nguy cơ tim mạch mới vẫn là những thách thức cho các nhà nghiên cứu lâm sàng. Để chuẩn hóa trong qui trình đánh giá chỉ điểm nguy cơ mới, trong một bản Tuyên Bố Khoa Học của Hiệp Hội Tim Hoa Kỳ²⁷ gần đây, đã đưa ra các giai đoạn để đánh giá một chỉ điểm nguy cơ mới bao gồm : nền tảng khoa học của chỉ điểm nguy cơ, giá trị của chỉ điểm nguy cơ trong nghiên cứu tiên cứu, giá trị tiên lượng thêm vào của chỉ điểm nguy cơ, giá trị ứng dụng lâm sàng của chỉ điểm nguy cơ, vai trò của chỉ điểm nguy cơ trong cải thiện hậu quả lâm sàng, giá thành-hiệu quả của chỉ điểm nguy cơ. Trong các chỉ điểm nguy cơ ở trên chỉ có một số chỉ điểm có thể tiềm năng trở thành yếu tố nguy cơ đó là hsCRP và Lp-PLA2. Tuy nhiên, những chỉ điểm này hiện tại vẫn chưa có chất ức chế đặc hiệu nhằm làm giảm sự cố tim mạch như mong muốn. Do đó, vai trò của các chỉ điểm nguy cơ hiện nay vẫn là giúp tái phân nhóm nguy cơ ở bệnh nhân có nguy cơ trung bình theo yếu tố nguy cơ kinh điển.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. FD Richard Hobbs and Bruce Arroll. **Cardiovascular Risk Management**. Blackwell Publishing. © 2009 Hobbs FDR & Arroll B. ISBN: 978-1-405-15575-5
2. Paul M. Ridker Peter Libby. Novel Atherosclerotic Risk Factors in **Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine**, 8th ed. p1012-1019.
3. E. Ingelsson, R. S. Vasan. New biomarkers of cardiovascular disease in **Therapeutic Strategies in Cardiovascular Risk** edited by Ian M. Graham, Ralph B. D'Agostino, Sr. Atlas Medical Publishing 2008, the 1st Edition. pp 111-136.
4. Helge Røsjø² and Torbjørn Omland. New cardiovascular risk markers: The race is on, but are there any winners?. *The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, Vol. 68, No. 8, December 2008, 673–677
5. Meir J. Stampfer, Paul M Ridker and Victor J. Dzau. Risk Factor Criteria. *Circulation* 2004;109;IV-3-IV-5.
6. Iftikhar J. Kullo. Novel Risk Markers for Atherosclerosis in **Mayo Clinic Cardiology-Concise Textbook** edited by Joseph G. Murphy, Margaret A. Lloyd. 3rd Ed, ©2007 by Mayo Foundation for Medical Education and Research. p725-733.
7. R. Clarke, R. Collins, S. Lewington, A. Donald et al. Homocysteine and Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2015-2022.
8. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-75
9. Børnaa KH, Njølstad I, Ueland PM et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354:1578-88
10. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567-77

11. Patrick O'Callaghan. Homocysteine – is it the end of the line? *Br J Cardiol* 2007;14:69–70.
12. Sridevi Devaraj, Uma Singh, and Ishwarlal Jialal. The Evolving Role of C-Reactive Protein in Atherothrombosis. *Clinical Chemistry* 55:2; 229–238 (2009)
13. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated metaanalyses. *BMJ* 2000; 321: 199–204
14. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387–1397
15. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;100:230–5.
16. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959–65.
17. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al., for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–207
18. Paul M Ridker. C-Reactive Protein: Eighty Years from Discovery to Emergence as a Major Risk Marker for Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry* 55:2 ; 209–215 (2009).
19. NACB LMPG Committee Members. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Emerging Biomarkers for Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry* 55:2,378–384 (2009).
20. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511.
21. Amit Khera. C-Reactive Protein in **Biomarkers in Heart Disease**, Edited by James A. de Lemos. © 2008 American Heart Association. ISBN: 978-1-405-17571-5. pp 161-180.
22. Marshall A. Corson, Peter H. Jones, and Michael H. Davidson. Review of the Evidence for the Clinical Utility of Lipoprotein- Associated Phospholipase A2 as a Cardiovascular Risk Marker. *Am J Cardiol* 2008;101[suppl]:41F–50F
23. Amir Lerman, and Joseph P. McConnell. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A Risk Marker or a Risk Factor?. *Am J Cardiol* 2008;101[suppl]: 11F–22F.
24. Michael H. Davidson, MD,a,b,* Marshall A. Corson, MD,c Mark J. Alberts. Consensus Panel Recommendation for Incorporating Lipoprotein- Associated Phospholipase A2 Testing into Cardiovascular Disease Risk Assessment Guidelines. *Am J Cardiol* 2008; 101[suppl]:51F–57F.

CHẨN ĐOÁN NHỊP NHANH VÀO LẠI TẠI NÚT NHĨ THẤT BẰNG CÁC NGHIỆM PHÁP THĂM DÒ ĐIỆN SINH LÝ VÀ ĐIỀU TRỊ ĐÓT BẰNG SÓNG CAO TẦN

Tô Hưng Thụy

Trung tâm Tim mạch - BVTW Huế

Tóm tắt: Nhịp nhanh vào lại tại nút nhĩ thất (AVNRT) là thể nhịp nhanh kịch phát trên thất thường gặp nhất, liên quan đến cơ chế vòng vào lại tại nút nhĩ thất. Thể điển hình là chậm- nhanh. Chẩn đoán phân biệt với các nhịp nhanh khác bằng các nghiệm pháp thăm dò điện sinh lý là rất quan trọng giúp quyết định chẩn đoán và qua đó xác định vị trí cần đốt. Điều trị bằng sóng cao tần triệt bỏ đường chậm cho kết quả tốt.

Summary: AV nodal reentrant tachycardia is the most common type of supraventricular tachycardia (excluding atrial fibrillation). AVNRT occurs in the presence of a reentrant circuit involving fast and slow pathways that connect to the AV node. Typical AVNRT is the slow-fast form. Standard diagnostic pacing maneuvers are very crucial to differentiate the various forms of paroxysmal supraventricular tachycardia in the electrophysiology laboratory. Once the diagnosis of AVNRT is confirmed, slow pathway ablation produces a high rate of success.

Nhịp nhanh vào lại tại nút nhĩ thất (AVNRT) là thể nhịp nhanh kịch phát trên thất thường gặp nhất (không tính rung nhĩ) có điện tâm đồ (ĐTĐ) khi nghỉ bình thường chiếm 60% các trường hợp nhịp nhanh có QRS hẹp ở người lớn. AVNRT là rối loạn nhịp nhanh có cơ chế *vòng vào lại*. Về cơ bản, một vòng vào lại bao gồm 2 đường: đường *beta* có tính dẫn truyền nhanh nhưng thời gian trơ kéo dài, đường *alpha* dẫn truyền chậm nhưng thời gian trơ ngắn[1] (*hình A*). Khác với cơn nhịp nhanh vào lại nhĩ thất (AVRT hay ORT) ở bệnh nhân có đường phụ có vòng vào lại đi từ nhĩ đến thất và ngược lại, AVNRT như tên gọi của nó có vòng vào lại tại nút nhĩ thất (*hình B*). AVNRT xảy ra trên bệnh nhân có sự hiện diện của 2 cấu trúc khác biệt về phương diện điện sinh lý cùng chạy đến nút nhĩ thất- đó là *đường nhanh* và *đường chậm*. Đường nhanh là cấu trúc ở phía trước nằm gần nút nhĩ thất và dọc theo gân Todaro, trong khi đường chậm là cấu trúc nằm ở phía sau và thường được xác định là nằm dọc theo vòng van ba lá gần lỗ xoang vành[2] (*hình 1*). Ở nhịp xoang bình thường dẫn truyền nhĩ thất xảy ra qua đường nhanh. Thông thường cơn AVNRT được khởi phát bởi 1 ngoại tâm thu (NTT) nhĩ đến sớm gặp lúc đường nhanh vẫn còn đang thời kỳ trơ nên bị blocc ở đường nhanh, nhưng nếu lúc đó đường chậm đã thoát khỏi thời kỳ trơ (thời gian trơ hiệu quả ERP của đường nhanh dài hơn đường chậm) thì xung động của ngoại tâm thu nhĩ được dẫn truyền xuống qua đường chậm đến nút nhĩ thất. Vì thời gian dẫn truyền qua đường chậm kéo dài hơn so với đường nhanh, nên xung động bị dẫn truyền chậm lại. Khi xung động đến vị trí ngã ba giao nhau với đường nhanh, lúc này đường nhanh đã thoát khỏi thời kỳ trơ và sẵn sàng dẫn xung động ngược dòng lên nhĩ. Như thế lúc này, có 2 khử cực xảy ra gần như đồng thời là khử cực thất theo chiều xuôi và khử cực nhĩ theo chiều ngược dòng (*hình A*). Khử cực nhĩ lại nhanh chóng theo đường chậm để khử cực xuôi dòng tạo nên vòng vào lại[3] (cơn *chậm-nhanh* AVNRT điển hình).

Tình huống lâm sàng

Một bệnh nhân nữ 63 tuổi đi khám vì mệt ngực, khó thở. Hỏi kỹ triệu chứng thì bệnh nhân than phiền có nhiều cơn nhịp nhanh hồi hộp. Những cơn này thường xảy ra ban đêm làm bệnh nhân thức giấc. Cơn khởi phát đột ngột không có tiền triệu và kết thúc đột ngột. Bệnh nhân mô tả cơn nhịp nhanh hồi hộp kiểu nhanh và đều, trung bình kéo dài 10 đến 15 phút. Bệnh nhân nói rằng cơn thường chấm dứt khi bà làm các động tác kiểu như nghiệm pháp Valsava. Khám phát hiện cơn nhịp nhanh rất điển hình. ĐTĐ 12 chuyển đạo ghi nhận cơn nhịp nhanh với QRS hẹp tần số 150 chu kỳ/phút (hình 2). ĐTĐ trong cơn không thấy rõ sóng P đi trước QRS. Tuy nhiên nếu quan sát kỹ, thì có sóng P khử cực ngược (*retrograde*) chồng lên ở phần sau phức bộ QRS. Chẩn đoán phân biệt kiểu cơn nhịp nhanh với RP ngắn (*short RP*) này là cơn AVNRT hoặc ORT (hay AVRT nhịp nhanh do đường phụ) hoặc nhịp nhanh nhĩ với block nhĩ thất cấp 1.

Bệnh nhân được chỉ định làm thăm dò Điện sinh lý. Đưa các Catheter vào buồng tim ghi điện thế vùng cao nhĩ phải (HRA), bó His, và mỏm thất phải. Catheter 20 điện cực được đưa vào xoang vành với điện cực 13,14 ở vị trí lỗ xoang vành. Đo đạc các khoảng cách cơ bản và các giá trị nằm trong giới hạn bình thường (hình 3).

Các thủ thuật kích nhịp chẩn đoán *diagnostic pacing* cơ bản được thực hiện để gây cơn cũng như thăm dò các tính chất dẫn truyền cơ bản.

Khảo sát ngoài cơn nhịp nhanh:

Trước tiên là kích thích thất khảo sát dẫn truyền ngược thất nhĩ. Kích thích thất với *ventricular extrastimulus testing* VEST gọi tắt là V extra hoặc V stim plus 1 hoặc 2 (tùy theo có 1 hay 2 nhát đến sớm) là thủ thuật kích nhịp với 8 nhịp paced với chiều dài chu kỳ (CL) cố định (drive train S1 thường là 600 ms hoặc 400 ms để tạo nền ổn định) ngay sau đó là nhát đến sớm[3]. Có thể có 1 (S2) hoặc 2 (S3) hoặc 3 (S4) nhát đến sớm. Trên bệnh nhân này cho thấy decremental concentric retrograde conduction khử cực nhĩ ngược dòng đồng tâm *concentric* với hoạt động nhĩ sớm nhất ở điện thế His và dẫn truyền ngược dòng có tốc độ giảm dần *decremental*. Thuật ngữ decrement được dùng để mô tả hiện tượng dẫn truyền chậm lại khi tần số tăng lên (*rate-dependent prolongation of conduction*). Đây là tính chất cơ bản của tế bào tạo nhịp với điện thế hoạt động có khử cực phụ thuộc vào dòng calcium đi vào chậm (ở đây là nút nhĩ thất) [3].

Kế tiếp là kích thích nhĩ để đánh giá dẫn truyền xuôi dòng nhĩ thất. Kích thích nhĩ có nhát đến sớm (AEST) tương tự như VEST nhưng khác vị trí paced là ở nhĩ. Dẫn truyền xuôi cũng đi qua nút nhĩ thất nên cũng có tính decremental tức AH dài ra khi ngoại tâm thu (NTT) ngắn lại. Thủ thuật này cũng dùng để đánh giá thời gian tro ERP của nút nhĩ thất là CL của ngoại tâm thu nhĩ hay khoảng ghép A1A2 dài nhất nhưng không dẫn xuống được His. Trên bệnh nhân này khi AEST đủ sớm thì xuất hiện bước nhảy AH. Bước nhảy được xác định khi khoảng A2-H2 tăng trên 50 ms khi khoảng ghép A1A2 ngắn đi 10ms. Khi có bước nhảy thì có thể kết luận nút nhĩ thất có 2 đường nhanh và chậm dual AV node physiology hoặc nôm na là có *đường chậm*. Khoảng ghép A1A2 gây bước nhảy có thể coi là ERP của đường nhanh. Khi ngoại tâm thu nhĩ đến đủ sớm khi đường nhanh vẫn còn trong thời kỳ tro hay khi khoảng ghép nằm trong ERP của đường nhanh, thì xung động chuyển sang dẫn truyền qua đường chậm[3]. Như thế, thời gian từ nhĩ đến nút AV (khoảng AH) chuyển từ đường nhanh sang đường chậm sẽ đột ngột dài ra. Trong trường hợp bệnh nhân này, khi kích thích nhĩ có nhát

đến sớm, ghi nhận có bước nhảy AH 85 ms. Cùng với bước nhảy, *nhát echo* cũng rất quan trọng trong chẩn đoán AVNRT cũng được ghi nhận ở bệnh nhân này (*hình 4*). Nhát echo nút nhĩ thất là do xung động sau khi theo đường chậm đến nút nhĩ thất thì ngoài đi xuống khử cực thất lại đồng thời khử cực ngược dòng theo đường nhanh lên khử cực nhĩ vì lúc này đường nhanh đã ra khỏi thời kỳ trơ nên khử cực nhĩ và thất xảy ra đồng thời. Tiếp tục làm AEST gây con nhịp nhanh có QRS hẹp với chiều dài chu kỳ (CL *cycle length*) là 390 ms (*hình 5*). **Quan sát trong con** nhịp nhanh dẫn truyền VA hầu như không đổi với thời gian 40 ms (< 70ms) kèm dẫn truyền ngược ngược dòng đồng tâm và giảm dần *decremental concentric retrograde conduction* khảo sát trước đó, gợi ý khả năng cao là AVNRT [4]. Để xác định chẩn đoán, nhiều nghiệm pháp kích nhịp được tiến hành.

Các nghiệm pháp trong con nhịp nhanh:

Sensed A là nghiệm pháp kích thích nhĩ sớm cứ sau sensing mỗi 4 QRS của con nhịp nhanh thì sẽ phát ra 1 kích thích nhĩ đến sớm hơn chiều dài chu kỳ của con nhịp nhanh (TCL). Có thể có 1 hoặc 2 NNT nhĩ tùy theo mà gọi là single hay double sensed A. Sau khi xác định nhát NNT nhĩ bắt được nhĩ (captured), con nhịp nhanh vẫn tiếp tục thì so sánh VA của nhát đầu tiên trở lại con nhịp nhanh với VA trong con nhịp nhanh. Nếu VA không đổi hay thay đổi < 10ms thì gọi là VA cố định (hooked or fixed VA) gặp trong AVNRT hay ORT vì khử cực nhĩ liên hệ mật thiết với khử cực thất trong 2 thể nhịp nhanh này. Nếu VA thay đổi > 10 ms (unhooked VA) thì khả năng là nhịp nhanh nhĩ[4][5]. Trên bệnh nhân này, VA cố định.

Nghiệm pháp Morady rất quan trọng trong thăm dò điện sinh lý đó là entrainment. Thực ra entrainment là một tính chất cơ bản trong điện sinh lý cơ tim, là đặc điểm rất quan trọng để đánh giá cơ chế vòng vào lại của rối loạn nhịp. Entrainment là hiện tượng tần số nhĩ và thất trong con nhịp nhanh tăng lên theo chiều dài chu kỳ (CL) của kích nhịp vượt tần số overdrive pacing từ nhĩ hoặc thất với chiều dài chu kỳ ngắn hơn CL của con nhịp nhanh từ 10 – 40 ms và trở về lại CL ban đầu sau khi dừng kích nhịp[4][5]. Ví dụ trên bệnh nhân này CL của con nhịp nhanh là 390ms. Overdrive pacing từ thất với CL = 360ms thấy có entrainment của nhĩ, nghĩa là tần số nhĩ trong con nhịp nhanh cũng tăng lên với CL = 360ms. Chứng tỏ cơ chế nhịp nhanh trên bệnh nhân này là vòng vào lại. Lúc này quan sát trình tự khử cực nhĩ atrial activation sequence thấy giống với trình tự trong con nhịp nhanh. Nếu khác thì thường là nhanh nhĩ hoặc đường phụ. Sau khi ngừng overdrive pacing, nếu nhịp nhanh không chấm dứt mà tiếp tục ta sẽ đánh giá kiểu đáp ứng và thời gian trở lại nhịp nhanh sau kích nhịp vượt tần số *post pacing interval* PPI. Trên bệnh nhân này kiểu đáp ứng là V-A-H-V hay V-A-V (*hình 6*). Đáp ứng V-A-H-V giúp loại bỏ được chẩn đoán nhịp nhanh nhĩ[4](thông thường có kiểu đáp ứng là V-A-A-V) nhưng lại không chẩn đoán phân biệt được giữa 2 loại nhịp nhanh phụ thuộc vào nút nhĩ thất là AVNRT và AVRT. Đo PPI và tính PPI-TCL nếu > 115ms thì là AVNRT nếu < 115 ms, thường là đường phụ[5][6]

Một nghiệm pháp nữa giúp chẩn đoán phân biệt AVNRT và ORT qua đường phụ là Zipes test hay sensed V hay sensed PVC, được tiến hành như sau cứ sau khi sensing 4 QRS của con nhịp nhanh thì sẽ phát ra 1 kích nhịp cận His *parahisian pacing*. Thủ thuật này là kích nhịp ngoại tâm thu thất xảy ra đồng thời với điện thế His và với cường độ cao ở vùng bó His tạo dòng điện đủ mạnh để bắt được trực tiếp bó His. Một mặt gây khử cực thất, mặt khác xung động truyền ngược dòng đến trực tiếp

nút nhĩ thất và đến thất qua bó His phối hợp tạo nên phức bộ QRS hỗn hợp. Lúc này His đang bị trơ nên nếu có khử cực nhĩ ngược dòng từ nhát NTT thất này thì con đường duy nhất chỉ có thể là qua đường phụ và sẽ kéo khử cực nhĩ đến sớm hơn theo nhát NTT thất [5]. Trong trường hợp bệnh nhân này, khoảng AA trong cơn nhịp nhanh không đôi, nghĩa là không có khử cực nhĩ đến sớm sau nhát sensed PVC xảy ra đồng thời với His, ta kết luận Zipes test âm tính và có thể loại trừ đường phụ. Khi kích nhịp cận His thì phải sử dụng cường độ cao. Nếu giảm cường độ kích nhịp, thì lúc này xung động không còn bắt được bó His nên khử cực thất từ vùng vách cao nên QRS giãn rộng. Xung động đi đến mồm thất Phải rồi quay trở ngược khử cực bó His. Như thế làm tăng thời gian để có khử cực nhĩ. Tuy nhiên khi có mặt đường phụ thì khử cực ngược dòng lên nhĩ xảy ra rất nhanh từ vị trí kích nhịp thất mà không phụ thuộc vào nút nhĩ thất. Khử cực nhĩ khi có đường phụ rất nhanh dù là His có được kích thích trực tiếp hay không. Trên bệnh nhân này, theo hình 7 thì từ khoảng cách từ kích thích đến sóng nhĩ A ở nhát His không bắt được (QRS giãn rộng) dài hơn khoảng cách từ kích thích đến sóng nhĩ A ở nhát His bắt được (QRS hẹp). Điều này khẳng định khử cực nhĩ ngược dòng ở bệnh nhân này chỉ sử dụng nút nhĩ thất mà không sử dụng đường phụ.

Chẩn đoán nhịp nhanh vào lại tại nút nhĩ thất thể chậm nhanh *slow-fast*, tiến hành đốt đường chậm bằng sóng cao tần. Đường chậm là vùng cơ nhĩ nằm dọc theo vòng van ba lá và nằm ở phía sau dưới nút nhĩ thất, và là phần phía sau của tam giác Koch nằm trên phần vách được xác lập bởi lỗ xoang vành là đáy và 2 cạnh là gân Todaro và vòng van ba lá [2][7]. Đốt đường chậm được Jackman mô tả lần đầu tiên trên báo vào năm 1992 nhưng trước đó David Ross ở Sydney lần đầu tiên mô tả điều trị AVNRT bằng phẫu thuật năm 1985. Có 2 phương cách để đốt đường chậm: mapping điện thế đường phụ và dựa vào giải phẫu. Điện thế đường chậm được Jackman mô tả là sóng biên độ thấp, tần số thấp theo sát sau bởi sóng tần số cao biên độ cao nhưng Haissaguerre mô tả là các sóng tần số thấp, biên độ thấp nằm dưới nút nhĩ thất và trước lỗ xoang vành. Tuy vậy, vẫn còn nhiều tranh cãi quanh điện thế đường chậm. Mapping dựa vào giải phẫu đang áp dụng rất phổ biến. Catheter đốt nằm dựa vào mặt nhĩ của van ba lá nằm trước lỗ xoang vành và dưới nút nhĩ thất ghi được sóng nhĩ cao tần và tỷ lệ sóng nhĩ/ thất < 0,5. Vì sao Catheter đốt nằm ở nhĩ lại ghi được cả sóng nhĩ và thất. Câu hỏi này rất ít tài liệu đề cập tới. Theo Kalman một trong những nhà electrophysiologist hàng đầu thế giới (Melbourne) thì đường chậm nằm trên vách cơ nhĩ thất do van ba lá nằm thấp hơn so với van hai lá. Kết hợp vị trí giải phẫu (hơi lên trên và ra trước lỗ xoang vành) và hình thái điện tâm đồ (sóng thất lớn và sóng nhĩ nhỏ nhưng có dạng nhọn và lõm) thường giúp tìm ra vị trí đích. Hình 8 cho thấy đáp ứng đối với đốt triệt bỏ bằng sóng cao tần. Khi đốt với sóng cao tần, thì nhịp bộ nổi xuất hiện. Sự xuất hiện của nhịp bộ nổi là dấu hiệu của đốt triệt bỏ đường chậm thành công. Đây là dấu hiệu có độ nhạy cảm cao nhưng không đặc hiệu, nghĩa là không có thì khả năng không thành công cao, nhưng có thì cũng chưa hẳn là thành công. Một nghiên cứu cho thấy các trường hợp đốt thành công thì 100% có nhịp bộ nổi, nhưng lại có 65% những trường hợp đốt không thành công có nhịp bộ nổi. Kalman cho rằng khả năng thành công nếu nhịp bộ nổi kéo dài và có số nhát nhịp bộ nổi nhiều[8]. Quan sát sự hiện diện liên tục của khử cực nhĩ ngược dòng 1:1 là rất quan trọng. Nếu thấy có bloc VA ngược dòng thì phải ngưng đốt ngay vì nguy cơ cao của tai biến bóc nhĩ thất (khoảng 0,5 đến 1% nếu đốt tại vị trí lỗ xoang vành). Nếu xuất hiện nhịp nhanh bộ nổi

thì phải ngừng đốt ngay vì loại nhịp này thường đi kèm với block nhĩ thất. Trên bệnh nhân này, đốt triệt bỏ đã thành công, nhịp nhanh không còn xuất hiện dù đã chuyển isoproterenol. Lưu ý là hiện nay hầu hết các trung tâm EP chấp nhận rằng nếu nhịp nhanh không còn xuất hiện dù đã chuyển isoproterenol thì dù có còn 1 nhát echo vẫn chấp nhận là triệt bỏ thành công[8].

Kết luận

Đây là trường hợp điển hình của cơn nhịp nhanh vào lại tại nút nhĩ thất thể chậm nhanh, thể hay gặp nhất. Triệu chứng lâm sàng, cắt cơn với nghiệm pháp Valsava và ĐTĐ 12 chuyển đạo là những dấu chứng kinh điển của thể cơn nhịp nhanh này. Một số tiêu chuẩn chẩn đoán bao gồm sự hiện diện của đường chậm (dual AV physiology), khởi phát cơn nhịp nhanh phụ thuộc vào khoảng AH, sử dụng các nghiệm pháp để chẩn đoán phân biệt với nhịp nhanh nhĩ và đường phụ để giúp xác định chẩn đoán.

Vì tỷ lệ đốt triệt bỏ thành công AVNRT lên đến 98%, nên vấn đề chẩn đoán chính xác và điều trị đốt bằng sóng cao tần phải cẩn thận. Biến chứng tuy hiếm vẫn có thể xảy ra. Một trong những biến chứng nặng nề nhất là Block nhĩ thất chiếm 1-2% các trường hợp. Hiểu biết đầy đủ về giải phẫu của nhĩ phải, đặc biệt là tam giác Koch là rất quan trọng.

Bệnh nhân phải được giải thích cặn kẽ nguy cơ block dẫn truyền dù là thấp kèm với các nguy cơ biến chứng khác khi chọc mạch và đưa catheter. Các biến thể khác của cơn AVNRT điển hình có thể xảy ra như thể *fast-slow* sử dụng đường nhanh (cấu trúc nằm ở phía trước nút nhĩ thất) để dẫn truyền xuôi dòng của vòng vào lại và đường chậm để dẫn truyền ngược dòng. Thể *slow-slow* và thể nằm bên trái cũng đã được y văn mô tả. Dù thể nào đi nữa thì cũng có thể điều trị thành công bằng cách đốt biến đổi đường chậm.

Vì đốt đường chậm bằng sóng cao tần là thủ thuật có độ an toàn tương đối và tỷ lệ thành công cao nên đốt biến đổi đường chậm là chỉ định Class I và là liệu pháp điều trị hàng đầu trên bệnh nhân có cơn AVNRT cần điều trị. Đốt biến đổi đường chậm cũng được khuyến cáo áp dụng ở những bệnh nhân không đáp ứng hoặc không dung nạp với điều trị nội khoa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Fogoros. The electrophysiology study in the evaluation and treatment of supraventricular. In: Electrophysiologic testing. Blackwell Publishing, 1999: p.115.
2. McElderry H, Kay N. Ablation of atrioventricular nodal reentry by the anatomic approach. In: Huang S, Wood M (eds). Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2006: pp. 325-346
3. Murgatroyd. Dual AV nodal pathways and AV nodal reentry. In: Handbook of cardiac Physiology. A practical guide to invasive EP study and catheter ablation. ReMEDICA, 2002: p.71-85.
4. Bradley P. Knight, Fred Morady. Diagnostic value of tachycardia features and pacing maneuvers during paroxysmal supraventricular tachycardia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;36;574-582
5. Ziad Issa , Douglas P. Zipes. Approach to paroxysmal supraventricular tachycardias. In: Clinical arrhythmology and electrocardiography. Saunders, 2008: p.377-392.

TẠO NHỊP Ở ĐƯỜNG RA THẤT PHẢI

Tô Hưng Thụy

Trung tâm Tim mạch - BVTW Huế

Tóm tắt: Có rất nhiều nghiên cứu cho thấy tạo nhịp ở mỏm thất phải có nhiều hậu quả tiêu cực lên lâm sàng và huyết động, gây rung nhĩ và làm giảm chức năng thất trái. Do đó, nhu cầu tìm kiếm các vị trí tạo nhịp mới là một vấn đề thời sự, trong đó tạo nhịp ở đường ra thất phải tỏ ra là một vị trí tạo nhịp lý tưởng. Bài viết này phân tích cũng như tổng hợp các dữ liệu chứng minh tính ưu việt của tạo nhịp đường ra thất phải.

Summary: There have been emerging strong evidence showing the deleterious hemodynamic and clinical effects of right ventricular apical pacing due to atrial fibrillation and worsened left ventricle function following conventional permanent cardiac pacing, which directs our attention to alternate sites of pacing. The right ventricular outflow tract is a promising pacing site. Indeed, current convincing data on RVOT pacing as an alternate site ventricular pacing are encouraging and this approach should be actively pursued and further investigated in future studies.

Mở đầu

Tạo nhịp ở mỏm thất phải (*right ventricular apical pacing* RVA pacing) là phương thức tạo nhịp được áp dụng từ khi kỹ thuật tạo nhịp ra đời cách đây hơn 50 năm đã cứu sống và cải thiện triệu chứng ở hàng triệu bệnh nhân có rối loạn dẫn truyền kích thích điện cơ tim kịch phát hoặc mạn tính (blocs nhĩ thất, bệnh lý nút xoang). Tuy nhiên, kiểu tạo nhịp này gây blocs càn trái (LBBB) đi kèm với rối loạn đồng bộ cơ bóp (dyssynchrony) giữa hai thất và trong thất. Một thập niên trở lại đây có nhiều nghiên cứu cho thấy tác động tiêu cực của tạo nhịp RVA lên chức năng cơ tim và huyết động cũng như gây rung nhĩ. Do đó trong những năm gần đây, có nhiều vị trí tạo nhịp mới được nghiên cứu để thay thế tạo nhịp RVA, trong đó tạo nhịp ở đường ra thất phải (*right ventricular outflow tract pacing* RVOT pacing) được nhắc đến nhiều nhất và đang được áp dụng nhiều ở các trung tâm tạo nhịp trên thế giới. Bài viết này sẽ phân tích cũng như đề cập những nghiên cứu về hạn chế của tạo nhịp mỏm đồng thời giới thiệu về tạo nhịp ở đường ra thất phải và các nghiên cứu so sánh 2 vị trí tạo nhịp trên.

Những hậu quả xấu của tạo nhịp ở mỏm thất phải

Tạo nhịp ở mỏm thất phải gây ra blocs càn trái và đảo ngược trục khử cực bình thường của cơ tim từ mỏm lên đáy và từ phải sang trái. LBBB là biểu hiện về mặt điện học của bất đồng bộ cơ học do thành bên thất trái khử cực chậm hơn, làm thời gian khử cực thất kéo dài kéo theo hiện tượng vùng khử cực sớm vùng khử cực muộn dẫn đến tăng sức ép lên thành tim làm công và tiêu thụ oxy cơ tim đồng thời rối loạn chức năng tâm trương và tâm thu thất trái[1]. Trong giai đoạn co đồng thể tích chiều dài của các sợi cơ tim thay đổi khác nhau. Các sợi cơ ở gần vị trí tạo nhịp co ngắn trong khi các sợi ở xa giãn dài, làm năng lượng khử cực từ vị trí tạo nhịp lan tỏa giảm dần vì gặp sức đề kháng của các sợi chưa khử cực, điều này giải thích sự bất đồng bộ cơ học và rối loạn vận động vùng. Thời gian co đồng thể tích kéo dài ảnh hưởng đến thời gian tổng máu của thất. Bất đồng bộ giữa vách và thành sau bên thất trái làm hai cơ nhú khử cực không đồng thời nên hai lá van

đóng lệch nhau dẫn đến hở hai lá. Hở hai lá đi kèm với tăng kích thước nhĩ trái, sau đó là rung nhĩ và làm nặng thêm suy tim [2]. Sự bất đồng bộ cũng dẫn đến tái phân phối thể tích khối cơ tim, vùng cơ gần vị trí tạo nhịp được khử cực sớm trở nên mỏng đi trong khi khối cơ ở xa khử cực muộn dày lên, về lâu dài dẫn đến rối loạn tái cấu trúc cơ tim thất trái, làm dẫn thất trái và phì đại lệch tâm thất trái [3]. Trục khử cực bất thường từ mồm lên đáy tim làm rối loạn dòng máu, giảm thể tích co bóp, chức năng tâm thu và cung lượng tim dẫn đến biểu hiện suy tim trên lâm sàng và suy tim ứ huyết đề kháng với điều trị nội khoa [3][4]. Ngoài ra, bất thường tưới máu và vận động vùng, rối loạn nhịp thất, tăng hoạt thần kinh giao cảm cũng được ghi nhận.

Có nhiều nghiên cứu chứng minh các hậu quả xấu của tạo nhịp mồm thất phải. Từ lâu tạo nhịp RVA được ghi nhận làm nặng thêm suy tim trên bệnh nhân có chức năng thất trái kém và bệnh tim thực thể, các nghiên cứu gần đây còn chứng minh ảnh hưởng cả trên người có chức năng thất trái bình thường [5]. Thambo theo dõi trên bệnh nhân trẻ tuổi bị bloc nhĩ thất hoàn toàn bẩm sinh được tạo nhịp DDD với điện cực thất phải tại mồm sau trung bình 10 năm các trị số phản ánh bất đồng bộ trong thất, tái cấu trúc, dẫn và phì đại thất trái kèm giảm cung lượng tim và khả năng gắng sức đều biến đổi có ý nghĩa so với nhóm chứng [4]. Hitoshi và cs theo dõi 76 bệnh nhân không có bệnh tim thực thể được tạo nhịp DDD (điện cực thất ở mồm) với 30 bệnh nhân hội chứng nút xoang bệnh lý có $3 \pm 6\%$ kích nhịp ở thất (so với nhịp nội tại) và 46 bệnh nhân bloc nhĩ thất có $100\% \pm 2\%$ kích nhịp ở thất. Chỉ số Tei thất phải và trái, kích thước tâm trương thất trái và BNP tăng có ý nghĩa ở nhóm kích nhịp thất cao[5].

Nghiên cứu của Nielsen trên 177 bệnh nhân so sánh tạo nhịp AAIR và DDDR/VVIR cho thấy lợi ích lâm sàng rõ rệt của AAI vì không gây bất đồng vận thất trái. Nhóm bệnh nhân DDDR có AV delay ngắn gây kích nhịp thất phải trên 90% thì ghi nhận có nhĩ trái dẫn, rung nhĩ và co hồi thất trái LVFS giảm. Khác biệt giữa VVIR và DDDR ít rõ ràng vì có lẽ tác dụng đồng bộ nhĩ thất của DDDR đã bị tác hại của bất đồng bộ thất do tạo nhịp mồm thất phải làm lu mờ[4][6].

Bảng 1. Các nghiên cứu lâm sàng về tác dụng không có lợi của tạo nhịp mồm thất phải

Nghiên cứu	Số lượng bệnh nhân	Tuổi tr bình (năm)	Thời gian (năm)	Kích thước nhĩ trái	Chức năng thất trái	Suy tim	Rung nhĩ
Tantengco et al.	24	19.5	9.5	NA	↓	2	NA
Karpawich et al.	14	15.5	5.5	NA	Thay đổi cấu trúc mô	NA	NA
Thambo et al.	23	24	10	NA	↓/DS	NA	NA
Tse et al.	12	72	1.5	NA	↓/MPD	NA	NA
Hamdan et al.	13	66	NA*	NA	↓/↑SNA	NA	NA
DAVID	506	64	1	NA	NA	↑	NA
MADIT II Substudy	567	64	1.7	NA	NA	↑	NA
Wonisch et al.	17	59	0.25	NA	NA	**	NA
Thackray et al.	307	72	5.2	NA	NA	↑	↑

MOST	1,339	74	6	NA	NA	↑	↑
Nielsen et al.	177	74	2.9	↑	↓	NA	↑
O'Keefe et al.	59	69	1.5	NA	↓	NA	NA

DS = *dysynchrony rối loạn đồng bộ*; MPD = *myocardial perfusion defects* khiếm khuyết tưới máu cơ tim; NA = *not available/ not assessed* chưa công bố/không đánh giá; SNA = *sympathetic nerve activity* hoạt động thần kinh giao cảm.

* Nghiên cứu ở trong giai đoạn đầu

**Tạo nhịp thất phải làm giảm khả năng hoạt động thể lực.

Tác hại của bất đồng bộ do tạo nhịp thất phải còn được ghi nhận ở các nghiên cứu DAVID, MOST và nhánh của nghiên cứu MADIT-II. Nếu nhịp tim bệnh nhân có > 40% tạo nhịp ở mồm thất phải thì có tỷ lệ rung nhĩ, suy tim, nhập viện và tử vong gia tăng [7][8]. Nghiên cứu MOST cho thấy dù duy trì đồng bộ nhĩ thất bằng tạo nhịp DDD, nhưng nhóm bệnh nhân có tạo nhịp ở thất > 40% thời gian có nguy cơ nhập viện do suy tim tăng hơn 2,6 lần so với nhóm có tỷ lệ tạo nhịp ở thất thấp hơn. Nghiên cứu MADIT-II theo dõi tạo nhịp sau 20 tháng trên bệnh nhân có chức năng thất trái giảm sau nhồi máu, 369 bệnh nhân có tỷ lệ nhát bóp do tạo nhịp ở mồm thất phải > 50% có tỷ lệ suy tim mới hoặc nặng lên cao hơn (30% vs 17%, P = 0.002; hazard ratio 1.9), suy tim và tử vong cao hơn (50% vs 20%, P = 0.004; hazard ratio 1.8) so với nhóm có tỷ lệ tạo nhịp ở mồm thất phải thấp. Ấn tượng hơn cả có lẽ là nghiên cứu của Thackray trên 307 được tạo nhịp mồm thất phải ghi nhận có 54% có triệu chứng suy tim, 31% có EF <40%. Sau 10 năm tần suất suy tim tăng từ 24 đến 38%, rung nhĩ tăng từ 26% đến 45% [9]. Theo Sweeney trong nhóm nghiên cứu MOST, ngoài yếu tố bệnh tim thực tổn như rung nhĩ, suy tim, nhồi máu, nguy cơ nhập viện do suy tim còn ảnh hưởng bởi các yếu tố tạo nhịp như độ rộng QRS do tạo nhịp, tỷ lệ nhát bóp do tạo nhịp thất phải và thể tạo nhịp làm mất đồng bộ nhĩ thất. Do đó không chế tỷ lệ tạo nhịp thất giúp giảm nhập viện do suy tim nhất là ở bệnh nhân có EF thấp và suy tim [10]. Karpawich so sánh 8 mẫu sinh thiết trước và 8 mẫu sau trung bình 5,5 năm tạo nhịp RVA ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi cho thấy có sự biến đổi về cấu trúc mô học cơ tim [11]. Nghiên cứu của Tse dùng xạ đồ cơ tim Dipyridamole TI-201 và chụp thất đồ bằng radionuclide trên bệnh nhân tạo nhịp không có bệnh mạch vành cho thấy có rối loạn tưới máu vùng và vận động vùng sau 6 tháng tạo nhịp mồm thất phải với DDD và càng rõ rệt hơn sau 18 tháng. Rối loạn chức năng tâm trương thất trái và giảm sức co bóp được thấy ở những vùng cơ tim ở xa vị trí tạo nhịp [12].

Tạo nhịp ở đường ra thất phải – vị trí tạo nhịp mới thay thế

Từ những hậu quả xấu của tạo nhịp ở mồm, nên trong một thập niên qua nhiều vị trí tạo nhịp mới được nghiên cứu nhằm hướng tới khử cực thất gần sinh lý hơn và đồng tâm hơn. Ban đầu, tạo nhịp ở mồm được sử dụng phổ biến là vì kỹ thuật dễ thực hiện, điện cực thất cố định tốt trong cơ bè. Hiện nay, những cải tiến của công nghệ chế tạo điện cực cộng với sự ra đời của điện cực cố định chủ động bằng lò xo xoắn đã giúp các nhà tạo nhịp có thể cấy điện cực ở nhiều nơi trong thất phải. Vì bình thường vùng vách là nơi khử cực thất đầu tiên, nên rất logic để tạo nhịp tại đây. Tạo nhịp vùng vách thất phải được lập luận là xung động sẽ xâm nhập mạng Purkinje nhanh hơn, rút ngắn thời gian khử cực thất, và chiều khử cực sinh lý hơn. Thực tế là hầu hết các vị trí tạo nhịp mới đang áp dụng hiện nay đều nằm ở vách thất phải như vùng vách thấp, vùng

giữa vách, bó His và đường ra thất phải[1]. Nhưng tạo nhịp ở các vị trí này cũng gặp một số khó khăn nhất định như công nghệ của dây điện cực phải hỗ trợ giúp cho kỹ thuật đặt thuận lợi, kỹ thuật để đặt điện cực vào một số vị trí rất khó khăn thời gian tia kéo dài, tên gọi các vùng khác nhau trong thất phải chưa được chuẩn hóa và khó khăn liên quan đến việc xác định đã đặt đúng vào vị trí muốn đặt điện cực hay chưa. Việc lựa chọn vị trí tạo nhịp mới còn phụ thuộc nhiều yếu tố khác như kết quả và ảnh hưởng trên lâm sàng và huyết động (hiện vẫn còn đang tiếp tục nghiên cứu), mức độ khó (thời gian thủ thuật, thời gian phát tia) hay dễ thực hiện (trên nhiều bệnh nhân khác nhau và hầu hết các bác sĩ có thể thực hiện được), hoạt động điện của dây điện cực như ngưỡng, biên độ sóng và điện trở thuận lợi và ổn định cả trong thời điểm đặt máy lẫn về lâu dài.

Trong số các vị trí tạo nhịp mới, tạo nhịp ở phần vách đường ra thất phải được nghiên cứu nhiều nhất. Cách đây không lâu, cũng không phải để để tạo nhịp ở vị trí thực sự là vùng vách đường ra thất phải. Nhưng hiện chúng ta đã hiểu rõ hơn cấu trúc giải phẫu đường ra thất phải và mối liên hệ với hình ảnh fluoro và điện tâm đồ, giúp xác định đặt dây điện cực vào vị trí vách đường ra thất phải [13].

Đường ra thất phải lâu nay không được mô tả kỹ trong y văn. Trước đây người ta dùng thuật ngữ tạo nhịp ở đường ra thất phải để chỉ nhiều vị trí tạo nhịp khác nhau bao gồm ở đường ra thất phải thật sự, giữa vách và vùng trên mỏm. Dù đã có rất nhiều nỗ lực chuẩn hóa thuật ngữ các vị trí tạo nhịp khác ngoài mỏm [14], sự lẫn lộn này vẫn còn phổ biến nên một số kết quả nghiên cứu tạo nhịp đường ra thất phải giai đoạn đầu và giai đoạn sau có những kết quả khác nhau. Ngay cả khi xác định đúng đường ra thất phải, thì bản thân cấu trúc này cũng khá phức tạp và rất cần phân biệt rõ đâu là vách, đâu là thành tự do và thành trước vì chiều khử cực và dạng sóng khử cực cũng rất khác nhau khi tạo nhịp từ các vị trí này. Theo dõi ngắn hạn và trung hạn tạo nhịp vùng vách đường ra thất phải đều cho thấy kết quả rất tốt về lâm sàng và huyết động so với tạo nhịp mỏm[12][15] Kết quả này khác biệt với kết quả của một số nghiên cứu cũng gọi là tạo nhịp đường ra thất phải nhưng không xác định chính xác là từ vị trí nào của đường ra thất phải[15][16]. Điều này chứng tỏ chỉ có tạo nhịp từ vùng vách của đường ra thất phải mới cho kết quả tốt.

Trên quan điểm tạo nhịp, đường ra thất phải được giới hạn ở phía trên là van động mạch phổi phía dưới là mặt trên của van ba lá. Đường ra thất phải thường được mô tả một cách đơn giản hóa có bốn mặt là trên, dưới, thành tự do và vách[14]. Thực ra, mặt được gọi là “vách” đường ra thất phải là 1 thuật ngữ không chuẩn vì phần lớn mặt này nằm trên van động mạch chủ. Theo định nghĩa giải phẫu chuẩn thì cấu trúc vách là cấu trúc khi cắt bỏ không làm thông thương tim từ trong ra ngoài nên chỉ có phần dưới của “vách” mới đúng là vách của đường ra thất phải. Cấu trúc “vách” nằm trên van động mạch chủ là nón động mạch conus arteriosus có thành trơn láng nên không thích hợp để cắm dây điện cực. Dưới mức mào trên thất (crista supraventricularis) là phần dưới của vách. Đó là cấu trúc nằm bên trái bờ vách bờ septomarginal trabeculation dạng túi có nhiều cơ bờ vách thành septoparietal trabeculations là vị trí lý tưởng để cắm dây điện cực.

Từ kinh nghiệm thăm dò điện sinh lý và đột các ổ loạn nhịp gây nhịp nhanh ở đường ra thất phải, chúng ta có các nghiên cứu về các đặc điểm về hình dạng điện tâm đồ từ các vị trí khác nhau ở đường ra thất phải[17]. Cùng với hình ảnh fluoro, hình dạng điện tâm đồ sẽ được ứng dụng sang tạo nhịp và sẽ giúp phân biệt giữa tạo nhịp từ vách

và từ mặt trước thành bên[13]. Tạo nhịp từ mặt trước thành bên sẽ không sinh lý về mặt điện học gây bất đồng bộ (QRS dẫn rộng) mà vị trí này còn rất gần với động mạch liên thất trước. Do đó cần hết sức tránh vị trí này trong thực hành. Tạo nhịp từ vách đường ra thất phải cho vector âm hoặc đẳng điện ở DI trong khi từ thành trước bên thì vector dương ở DI, QRS dẫn rộng và có móc ở chuyển đạo sau dưới, nhất là ở DIII. Để xác định bằng fluoro thì cần chụp các tư thế trước sau, chéch phải 40° giúp tránh đi vào xoang vành và TM great cardiac và chéch trái 40° giúp phân biệt vách và thành bên. Nếu đầu dây điện cực hướng ra sau thì là vào vách và ngược lại. Chụp nghiêng trái 90° xác định vào vách có độ đặc hiệu 100% nếu đầu dây điện cực lui sau [13].

Theo y văn, QRS do tạo nhịp từ vùng vách đường ra thất phải hẹp hơn bất kỳ vị trí nào trong thất phải đặc biệt là thành bên của đường ra thất phải[13]. Như thế dù không lý tưởng như dẫn truyền của nhịp nội tại, nhưng vùng vách đường ra thất phải vẫn là vị trí tạo nhịp ao ước vì tạo ra QRS hẹp nghĩa là giảm thời gian khử cực thất do đó ít gây bất đồng bộ khử cực thất hơn và rối loạn huyết động thất trái[12][13][15][17]. Hơn nữa, theo Karparwich tạo nhịp vĩnh viễn từ vùng vách ít gây biến đổi về mặt mặt mô tế bào như gặp ở tạo nhịp mỏm nên mang lại lợi ích lâm sàng nhiều hơn. Thật vậy, các nghiên cứu ngắn hạn[11] và trung hạn[12][15] (dài hạn đang trong thời gian nghiên cứu) tạo nhịp đường ra thất phải mà xác định rõ từ vùng vách thì cho thấy kết quả rất tốt so với tạo nhịp mỏm về lâm sàng, huyết động và chức năng điện học của điện cực.

Kỹ thuật cắm dây điện cực vào vùng vách của đường ra thất phải sử dụng điện cực xoắn vít chủ động hướng ra sau. Có thể dùng Select Secure® Medtronic Inc. Minneapolis, US là điện cực không lòng 4,1 Fr đưa qua hệ thống 10 Fr Select Site®, Medtronic Inc. Trở ngại lớn nhất là tính an toàn và hoạt động điện của điện cực không đảm bảo. Hơn nữa hệ thống này không quen đối với những nhà tạo nhịp và đòi hỏi thời gian đào tạo lâu. Hiện nay, ở nhiều trung tâm trên thế giới trong đó có Royal Melbourne (Australia) sử dụng điện cực thông thường 7 Fr uốn với hình dạng đặc biệt để cắm vào vách đường ra thất phải. Hary Mond tại Melbourne đã phát minh ra stylet đặt biệt mang tên ông (FDA chấp thuận) để giúp đặt thành công gần như 100% trường hợp với learning curve rất ngắn. Theo một tổng kết vừa được công bố thì không có trường hợp nào rơi điện cực cả đại thể lẫn vi thể. Hoạt động điện của điện cực rất đáng khích lệ với ngưỡng lúc đặt trung bình là $0,84 \text{ V} \pm 0,4$, sau 1 ngày là $0,55 \text{ V}$, sau 6 tháng $0,68 \text{ V}$ và $0,71 \text{ V}$ sau 1 năm. Không có trường hợp nào tăng ngưỡng bất thường sau khi đặt và không có exit block. Độ nhận cảm sóng R và điện trở kết quả tốt và ổn định [18]. Vì đặc điểm giải phẫu của vị trí vách đường ra thất phải nên về lý thuyết là không thể có biến chứng thủng tim, viêm màng ngoài tim, tràn máu màng ngoài tim, hay kích thích cơ hoành xảy ra. Thực tế, tổng kết tại Royal Melbourne thì cũng không ghi nhận biến chứng nặng nề xảy ra và không có tử vong liên quan đến đặt máy. Kết quả này cũng tương tự như kết quả công bố của Vlay (New York)[16].

Hiện các nghiên cứu về ảnh hưởng của tạo nhịp vĩnh viễn đường ra thất phải trên lâm sàng và huyết động đang dần được công bố. Nghiên cứu đa trung tâm Rennes và Clermont Ferrand ở Pháp trên bệnh nhân có $EF < 45\%$ thì tạo nhịp vùng vách bảo tồn chức năng thất trái hơn là tạo nhịp ở mỏm ($42 \pm 5\%$ versus $37 \pm 4\%$ $P < 0.001$)[15]. Theo Hung-Fat Tse và Chu Pak Lau, thì tạo nhịp ở đường ra thất phải bảo tồn khử cực đồng bộ ($134 \pm 4 \text{ ms}$ vs. 151 ± 6 , $p < 0.03$) và ngăn ngừa được hậu quả bất thường tưới máu và

giảm chức năng thất trái sau tạo nhịp vĩnh viễn ở mỏm [12]. Theo công bố của Haoying Shi và Fang Wang [19] (Thượng Hải, Trung Quốc) so sánh chỉ số global systolic contraction amplitude (GSCA) đo trên siêu âm tissue Doppler dựa vào biên độ co hồi trung bình của 16 vùng thất trái ghi nhận tạo nhịp ở đường ra thất phải là 5.66 ± 1.00 mm cao hơn so với mỏm (4.82 ± 0.94 mm, $p < 0.05$) và vùng vách thấp (4.82 ± 1.07 mm, $p < 0.05$). Quan sát trên siêu âm còn thấy giảm vận động dọc ở thành bên, sau và dưới ở tạo nhịp mỏm so với tạo nhịp ở đường ra thất phải và trên bệnh nhân tạo nhịp mỏm và vùng vách thấp vận động cơ tim theo dạng chữ M và có sóng âm ở cuối thì tâm trương ở thành bên, sau và dưới. Nghiên cứu của Marsh và Gammage [20] (Birmingham, UK) trên siêu âm cho thấy tạo nhịp vùng vách có chức năng thất trái tốt hơn mỏm sau 18 tháng tạo nhịp.

Tóm lại, tạo nhịp ở mỏm rõ ràng có những ảnh hưởng nặng nề lên lâm sàng, huyết động chức năng thất trái. Dù các nghiên cứu dài hơi về ảnh hưởng của tạo nhịp vùng vách đường ra thất phải lên thất trái chưa công bố, nhưng rõ ràng là về mặt lý luận, và theo kết quả nghiên cứu ban đầu thì tạo nhịp ở đường ra thất phải cho kết quả tốt hơn tạo nhịp ở mỏm. Hy vọng trong thời gian tới, khi các nghiên cứu lâu dài về ảnh hưởng của tạo nhịp vách đường ra thất phải trên lâm sàng, huyết động và chức năng thất trái cho những kết quả tích cực cộng với những kết quả rất khả quan về kỹ thuật và các thông số về hoạt động điện học của điện cực đã được công bố, có thể nói tạo nhịp ở đường ra thất phải hứa hẹn là vị trí tạo nhịp thất phải của hiện tại và tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kaye, Stamper, Yee. Search for the Optimal RV Pacing Site: Design and Implementation of Three Randomized Multicenter Clinical Trials. *PACE* 2009; 32:426–433
2. S. Serge Barold; I. Eli Ovsyshcher. Pacemaker-Induced Mitral Regurgitation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28(5):357-360.
3. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Sanders P, Reuter S, Girardot R, et al. Detrimental ventricular remodelling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2004; 110:3766–3772.
4. Barold SS. Adverse effects of ventricular desynchronization induced by long-term right ventricular pacing. *Am J Cardiol* 2003; 42:624–626
5. Hitoshi Ichiki. Effect of Right Ventricular Apex Pacing on the Tei Index and Brain Natriuretic Peptide in Patients with a Dual-Chamber Pacemaker. *PACE* 2006; 29:985–990
6. TNielsen JC, Kristensen L, Andersen HR. A randomized comparison of atrial and dual chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 614–23.
7. The DAVID Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: The dual chamber and VVI implantable defibrillator (DAVID) trial. *JAMA* 2002; 285:3115-3123.
8. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. for the MOST Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003; 107:2932-2937.
9. Thackray SDR, Witte KKA, Nikitin NP, Clark AL, Kaye GC, Cleland JGF. The prevalence of heart failure and asymptomatic left ventricular dysfunction in a

typical regional pacemaker population. *Eur Heart J* 2003; 24:1143-1152.

10. Michael O. Sweeney, MD; Anne S. Hellkamp, MS. Heart Failure During Cardiac Pacing. *Circulation*. 2006;113:2082-2088.

11. Karpawich PP, Rabah R, Haas JE. Altered cardiac histology following apical right ventricular pacing in patients with congenital atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22:1372- 1377.

12. Tse HF, Yu C, Wong KK, et al. Functional abnormalities with permanent right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1451–1458

13. Hary Mond. Right Ventricular Outflow Tract Pacing: Radiographic and Electrocardiographic Correlates of Lead Position. *PACE* 2006; 29:1063–1068.

14. Lieberman, Mond, Gammage. Selective Site Pacing: Defining and Reaching the Selected Site. *PACE* 2004; 27[Pt. II]:883–886

15. Victor F, Mabo P, Mansour H, et al., A randomised comparison of permanent septal versus apical right ventricular pacing:short-term results, *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006; 17:238–42

16. Vlay SC, Right ventricular outflow tract pacing: practical and beneficial. A nine-year experience of 460 consecutive implants, *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006; 29:1055–62.

17. Dixit, Marchlinski. Electrocardiographic Patterns of Superior Right Ventricular Outflow Tract Tachycardias: Distinguishing Septal and Free-Wall Sites of Origin. *J Cardiovasc Electrophysiol*, Vol. 14, pp. 1-7, January 2003

18. Hary Mond. Right Ventricular Outflow Tract Septal Pacing: Long-Term Follow-Up of Ventricular Lead Performance. *PACE* 2009; 32:172–176.

19. Haoying Shi, Fang Wang. Improved left ventricular mechanical synchrony and systolic performance during right ventricular outflow tract pacing versus apical and low septum. *Heart Rhythm*, Vol 3, No 5, May Supplement 2006. P3-43.

20. Marsh và Gammage. Benefits of right ventricular septal over apical lead placement after 18 months of pacing: implications for echocardiographic assessment of left ventricular function. *Heart Rhythm*, Vol 3, No 5, May Supplement 2006. P3-44.