

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN QUANG BẢY

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN
ĐẾN RUNG NHĨ Ở BỆNH NHÂN CƯỜNG GIÁP
VÀ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ**

Chuyên ngành : Nội tiết

Mã số : 62720145

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2017

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS.TS Phạm Gia Khải

2. PGS.TS Nguyễn Khoa Diệu Vân

Phản biện 1: PGS.TS Nguyễn Thy Khuê

Trường Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

Phản biện 2: PGS.TS Đỗ Trung Quân

Trường Đại học Y Hà Nội

Phản biện 3: PGS.TS Nguyễn Quang Tuấn

Bệnh viện Tim Hà Nội

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Trường
hợp tại Trường Đại học Y Hà Nội

Vào hồi giờ ngày tháng năm 20

Có thể tìm hiểu luận án tại:

Thư viện Thông tin Y học Trung ương

Thư viện trường Đại học Y Hà Nội

Thư viện Bệnh viện Bạch Mai

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rung nhĩ (RN) là nguyên nhân quan trọng gây suy tim, tai biến mạch não, thậm chí là tử vong ở bệnh nhân ((BN) cường giáp. Nhưng nếu RN do cường giáp được phát hiện và điều trị sớm, mà quan trọng nhất là điều trị đạt bình giáp sớm và ổn định, sẽ cho kết quả khá tốt với khoảng 2/3 các trường hợp tự trở về nhịp xoang. Ở Việt Nam, nhiều BN cường giáp có RN phải nhập viện nhiều lần do các biến chứng tim mạch. Thế nhưng hầu như không có số liệu và cơ sở nào để khuyến cáo nên điều trị, theo dõi biến chứng RN, cũng như tiên lượng khả năng đáp ứng với điều trị RN như thế nào ở những BN cường giáp, nhất là các BN mới được phát hiện... **Mục tiêu nghiên cứu:**

- 1) Nghiên cứu các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của BN cường giáp có RN.
- 2) Nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến RN ở BN cường giáp.
- 3) Đánh giá kết quả điều trị trong 6 tháng đầu ở BN cường giáp có RN

1. Tính cấp thiết của đề tài:

Chiến lược điều trị RN nói chung là khá rõ ràng nhưng điều trị RN ở BN cường giáp lại còn nhiều tranh cãi vì phụ thuộc vào kiểm soát cường giáp. Hết cường giáp sớm có thể giúp 2/3 số ca RN tự chuyển về được nhịp xoang. Thế nhưng điều trị cường giáp bằng cách nào, trong bao lâu có thể đánh giá được hiệu quả đối với sự tồn tại của RN còn là câu hỏi. Bên cạnh đó BN cường giáp có RN có đặc điểm như thế nào, nhất là ở Việt Nam, nơi nhiều BN không được chẩn đoán và điều trị sớm, thường xuyên cũng cần được làm rõ. Trên cơ sở đó sẽ giúp các thầy thuốc lâm sàng có kế hoạch rõ ràng trong điều trị BN cường giáp có RN cũng như tiên lượng khả năng RN trở về được nhịp xoang.

2. Những đóng góp mới của luận án

Luận án đã làm rõ các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của BN cường giáp có RN, trong đó có những điểm khác biệt với BN cường giáp có nhịp xoang. Luận án cũng cho biết kết quả điều trị cường giáp và kết quả chuyển về nhịp xoang nhờ điều trị cường giáp trong vòng 6 tháng đầu. Đặc biệt, luận án cung cấp

các yếu tố tiên lượng khả năng chuyển nhịp xoang thành công, có thể sử dụng làm cơ sở cho các thầy thuốc lâm sàng trong lựa chọn phương pháp điều trị cường giáp cũng như điều trị RN.

3. Bố cục luận án:

Luận án có 110 trang, gồm đặt vấn đề 2 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang và 4 chương: Tổng quan (31 trang), Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (13 trang), Kết quả (22 trang), Bàn luận (39 trang). Có 40 bảng, 2 biểu, 4 hình, 4 sơ đồ và 122 tài liệu tham khảo (15 tiếng Việt và 107 tiếng Anh)

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đại cương về cường giáp

1.1.1. **Định nghĩa:** Cường giáp (hyperthyroidism) là tình trạng tuyến giáp hoạt động quá mức dẫn đến sản xuất hormon giáp nhiều hơn bình thường. Hậu quả làm gia tăng nồng độ hormon lưu hành trong máu, gây ra những tổn hại về mô và chuyển hóa.

1.1.2. **Các nguyên nhân chính gây cường giáp** gồm Basedow (là nguyên nhân chính), bướu (đơn hoặc đa) nhân độc tuyến giáp và u tuyến yên tăng tiết TSH (Thyroid stimulating hormon)

1.2. Ảnh hưởng của hormon giáp lên hệ tim mạch:

- Tác động lên cấu trúc tế bào cơ tim, làm tăng đặc tính co cơ, tăng tần số co bóp
- Tương tác với hệ giao cảm: Làm tăng tần số tim, tăng áp lực mạch và tăng cung lượng tim ở các BN cường giáp
- Tác động lên hệ thống mạch ngoại vi làm tăng cung lượng tim.

1.3. Rung nhĩ do cường giáp:

1.3.1. **Dịch tễ học rung nhĩ do cường giáp:** RN là biến chứng tim mạch phổ biến nhất ở các BN cường giáp, gặp ở khoảng 8-15% BN cường giáp so với chỉ 0,4% ở quần thể bình thường.

Đặc điểm của RN do cường giáp là lúc đầu chỉ là những cơn kịch phát trong thời gian ngắn, sau đó mới tái phát nhiều lần và trở thành thường xuyên

1.3.2. Sinh lý bệnh rung nhĩ do cường giáp.

1.3.2.1. Cơ chế gây rung nhĩ nói chung

Có nhiều cơ chế gây RN được đề xuất, trong đó, tái vào lại (re-entry) là một trong những cơ chế chính dẫn tới RN. Sóng đa vòng được tạo ra ở tâm nhĩ có thể ảnh hưởng đến nhịp xoang bình thường và gây loạn nhịp. Một cơ chế quan trọng khác là sự hình thành các ổ kích thích ở nhĩ gây tăng tính tự động, dẫn đến RN. Các ổ phát điện này thường nằm ở thành sau nhĩ, trong đó 94% các ổ nằm sát các tĩnh mạch phổi ở thành sau nhĩ trái.

1.3.2.2. Cường giáp là nguyên nhân thuận lợi gây rung nhĩ: Tăng hormone giáp thường phối hợp với rút ngắn thời gian trơ của tế bào cơ tâm nhĩ, tăng hoạt tính ngoại tâm thu trên thất và tăng hoạt tính thần kinh giao cảm. Sự hoạt hoá các ổ gây loạn nhịp này bởi tăng hormone giáp có thể đóng vai trò cầu nối giữa cường giáp và rung nhĩ.

1.3.3. Các biến chứng của RN ở BN cường giáp: RN không được điều trị có thể gây suy tim, tắc mạch, và làm tăng nguy cơ tử vong

1.3.4. Điều trị rung nhĩ do cường giáp: Điều trị RN nhằm 3 đồng thời mục tiêu: kiểm soát tần số, phòng huyết khối.

1.3.4.1. Điều trị chuyển rung nhĩ thành nhịp xoang:

- *Hướng điều trị:* Cần đưa BN về bình giáp càng sớm càng tốt. Với đa số BN cường giáp có RN thì điều trị thuốc kháng giáp trạng tổng hợp (KGTTH) và chẹn beta là thích hợp và đủ để đưa được về nhịp xoang và hạn chế nguy cơ gây suy tim.
- *Điều trị cường giáp:* Nền tảng của điều trị BN cường giáp có RN là đưa về bình giáp sớm và bền vững vì phục hồi được bình giáp thường đi kèm chuyển RN thành nhịp xoang ở khoảng 2/3 số BN. Nhưng nếu sau 4 tháng mới đạt bình giáp thì khả năng chuyển nhịp tự nhiên là rất thấp.
- *Điều trị chuyển nhịp bằng thuốc hoặc shock điện:* Chỉ đặt ra nếu BN đã đạt bình giáp trên 3 tháng mà RN vẫn tồn tại.
- *Điều trị thuốc duy trì nhịp xoang*

1.3.4.2. Kiểm soát nhịp thất: Chỉ định này là bắt buộc ở các BN có hội hợp đánh trống ngực nhiều và khó thở. Mục tiêu là khống chế nhịp thất < 100 lúc nghỉ để đảm bảo chức năng tim được tối ưu.

1.3.4.3. Điều trị khác: Điều trị đau ngực hoặc suy tim xung huyết kèm theo.

1.3.4.4. Điều trị chống đông:

1.3.6. Các yếu tố tiên lượng khả năng khó chuyển nhịp xoang sau điều trị cường giáp:

Tuổi cao, nhất là ở những người trên 70 tuổi

Thời gian bị rung nhĩ lâu: Là yếu tố quan trọng nhất

Nhĩ trái giãn rộng, có bệnh tim mạch đi kèm như tăng HA, suy tim...

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: là 114 BN được chẩn đoán xác định cường giáp lần đầu tiên (57 BN có rung nhĩ và 57 BN có nhịp xoang)

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn BN vào nghiên cứu:

- Được chẩn đoán cường giáp lần đầu tiên:
- Được xác định có nhịp xoang hoặc rung nhĩ
- Có điều trị nội trú tại Khoa Nội tiết, Bệnh viện Bạch Mai

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Loại khỏi nghiên cứu nếu BN:

- Có tăng FT4 và giảm TSH, được xác định không phải do cường giáp
- Có rung nhĩ do bệnh van tim, bệnh tim bẩm sinh
- Có tiền sử bệnh mạch vành hoặc tăng huyết áp
- Có bệnh toàn thân nặng, có rối loạn Natri và Kali máu

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Cách chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, liên tục trong thời gian từ tháng 3/2010 – 12/2013

2.2.2. Quy trình nghiên cứu và thu thập số liệu:

Bước 1: Khám sàng lọc tất cả các BN vào điều trị tại khoa Nội tiết, BV Bạch Mai với chẩn đoán cường giáp

Bước 2: Chọn BN. Cứ 1 BN có RN chọn vào nhóm A, sẽ chọn tiếp theo 1 BN có nhịp xoang vào nhóm B.

Bước 3: Kiểm tra các xét nghiệm đã có, làm thêm các xét nghiệm còn thiếu: TSH, FT4/FT3, TRAb, Pro-BNP, siêu âm doppler tim...

Bước 4: Điều trị cường giáp, điều trị rung nhĩ và theo dõi

Bước 5: Thu thập thông tin, hoàn thiện bệnh án nghiên cứu của các BN trong nhóm cường giáp có rung nhĩ theo mẫu.

Bước 6: Phân tích số liệu

2.2.3. Điều trị cường giáp: bằng một trong 3 phương pháp sau

- Điều trị nội khoa tại khoa Nội tiết – BV Bạch Mai. Chỉ định: BN Basedow có bướu to độ I-II, có điều kiện điều trị lâu dài.
- Điều trị I¹³¹ tại Trung tâm Y học hạt nhân – BV Bạch Mai. Chỉ định: BN có bướu nhân độc tuyến giáp, BN cường giáp có kèm suy tim, có tăng men gan, giảm bạch cầu hạt hoặc bị dị ứng thuốc KGTTH; BN lớn tuổi.
- Điều trị phẫu thuật tại Khoa Tai Mũi Họng - BV Bạch Mai. Chỉ định: Bướu giáp to, bướu nằm trong lồng ngực hoặc bướu gây chèn ép nhiều; BN Basedow thất bại với điều trị nội khoa

2.2.3.4. Theo dõi điều trị cường giáp: Sau khi ra viện, tất cả các BN được khám lại sau mỗi 4-6 tuần để đánh giá kết quả điều trị. Nội dung gồm khám cường giáp và tim mạch (lưu ý RN), các xét nghiệm FT4, TSH, điện tim. Trên cơ sở đó sẽ điều chỉnh chế độ điều trị để đạt và duy trì bình giáp, và kiểm soát tần số tim đạt mục tiêu.

2.2.4. Điều trị rung nhĩ:

2.2.4.1. Điều trị RN khi còn cường giáp: Thực hiện song song

- Điều trị cường giáp tích cực
- Kiểm soát tần số thất ở BN:
 - BN không suy tim hoặc suy tim NYHA I, II: sử dụng thuốc chẹn beta đường uống (Metoprolol/Bisoprolol) nhằm khống chế nhịp tim ≤ 90 c/ph:
 - BN có suy tim NYHA III, IV hoặc chống chỉ định thuốc chẹn beta: Cho Digoxin 0,25mg x 1 viên/ngày hoặc tiêm tĩnh mạch 1/2 - 1 ống Isolanide 0,4mg, và thêm lợi tiểu.
 - *Điều trị chống đông:* Theo hướng dẫn của AHA/ACC/ESC - 2006
BN có RN trở về xoang trong vòng 48h: Không điều trị chống đông
BN có RN kéo dài > 48h: thuốc chống đông đường uống theo thang điểm CHADS₂.
Điểm = 0: Uống Aspirin 100 mg/ngày
Điểm = 1: Uống Aspirin 100 mg/ngày hoặc Sintrom
Điểm > 1: Uống Sintrom, liều bắt đầu 1/4 viên 4mg/ngày. Mục tiêu INR từ 2,0 – 3,0.

2.2.4.2. Điều trị và theo dõi RN sau khi BN đã đạt bình giáp: Tất cả các BN được khám lại mỗi 4-8 tuần để đánh giá tình trạng cường giáp và RN. Với các BN còn RN sau khi đạt bình giáp: Tiếp tục dùng thuốc

chống đông, thuốc chẹn beta (hoặc digoxin) để kiểm soát nhịp thất cho đến khi hết RN hoặc tới 4 tháng sau khi bình giáp. Nếu còn RN sau 4 tháng sẽ hội chẩn để xét shock điện chuyển nhịp tại Viện Tim mạch

Các BN đã trở về nhịp xoang: theo dõi thêm cho đến hết 6 tháng.

2.2.4.3. *Theo dõi các biến chứng có liên quan đến rung nhĩ*: Suy tim, nhồi máu não, tử vong...

2.2.5. Các tiêu chí đánh giá:

2.2.5.1. *Cường giáp*: Lâm sàng có hội chứng cường giáp, và TSH < 0,10 mU/ml và FT4 > 22,0 pmol/l hoặc FT3 > 6,5 pmol/l.

2.2.5.2. *Nguyên nhân cường giáp*: chia làm 3 nhóm là Basedow, bướu đơn hoặc đa nhân độc và cường giáp do các nguyên nhân khác.

2.2.5.3. *Rung nhĩ và phân loại RN*

- Rung nhĩ: Trên điện tim thấy sóng P được thay thế bằng những sóng rung nhanh (sóng f) khác nhau về biên độ, hình dạng, và thời gian .

RN kịch phát: RN kết thúc trong vòng 7 ngày từ khi xuất hiện

RN dai dẳng: RN liên tục kéo dài trên 7 ngày

RN kéo dài: RN liên tục kéo dài trên 12 tháng.

RN mạn tính: RN kéo dài, BN và thầy thuốc quyết định ngừng can thiệp để phục hồi và/hoặc duy trì nhịp xoang

2.2.5.4. *Dấu hiệu thiếu máu cơ tim* hoặc nhồi máu cơ tim cũ trên điện tim: Sóng T (-), đoạn ST chênh lên, sóng Q

2.2.5.5. *Suy tim*: Định nghĩa theo khuyến cáo của Hội Tim mạch Việt Nam. Phân loại mức độ suy tim từ độ NYHA I đến độ IV

2.2.5.6. *Các thông số trên siêu âm tim*: Kích thước nhĩ trái bình thường ≤ 35 mm (theo Viện Tim mạch Việt Nam). Phân suất tống máu tăng > 70%; bình thường là 50 – 70%; suy tim có chức năng tâm thu thất trái bảo tồn $\geq 50\%$ hoặc thay đổi < 50% (theo Hội Tim mạch châu Âu, Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ). Áp lực ĐM phổi tăng nhẹ từ 25-40 mmHg, tăng vừa từ 41-55 mmHg và tăng nặng >55 mmHg

2.2.5.7. *Các thông số khác*: Tuổi BN (năm), thời gian cường giáp (tháng), thời gian bị RN (lấy mốc là RN mới và RN > 4 tháng)

2.2.6. Phương tiện, trang thiết bị phục vụ nghiên cứu

2.2.6.1. *Các xét nghiệm sinh hoá tại Khoa sinh hoá – BV Bạch Mai*

- FT4 và FT3 bình thường = 12 - 22 pmol/l, và 3,5 - 6,5 pmol/l.

- TSH bình thường = 0,27 – 4,2 mU/ml.

2.2.6.2. *Xét nghiệm INR* máy tự động CA 1500 tại Khoa Huyết học – BV Bạch Mai. INR bình thường = 0,8 – 1,2.

2.2.6.3. *Các xét nghiệm thăm dò chức năng tại BV Bạch Mai:* Làm điện tim 12 chuyển đạo tại Khoa Nội tiết và Viện Tim mạch. Siêu âm tuyến giáp tại Khoa Nội tiết. Xạ hình tuyến giáp và đo độ tập trung I¹³¹ tại Trung tâm Y học hạt nhân và làm siêu âm tim tại Viện Tim mạch

2.3. Xử lý số liệu nghiên cứu: Các số liệu được xử lý theo các thuật toán thống kê y học bằng phần mềm SPSS 16 để tính toán các thông số: trung bình, độ lệch chuẩn. $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 3/2010 - 5/2013 chúng tôi chọn được 114 BN cường giáp, gồm 57 có RN (nhóm A) và 57 BN có nhịp xoang (nhóm B).

Bảng 3.1: Các đặc điểm chung của các BN trong nghiên cứu

Đặc điểm ban đầu	Nhóm A	Nhóm B
Tuổi trung bình (năm)	54,05 ± 11,19	46,85 ± 13,16
Giới (nam/nữ)	23/ 34	18/ 39
Thời gian cường giáp TB (tháng)	5,57 ± 10,87	2,07 ± 2,21
Basedow/ Bướu nhân độc (n)	55/ 2	57/ 0
Suy tim/ Không suy tim (n)	20/ 37	2/ 55

3.1. Các đặc điểm của nhóm BN cường giáp có rung nhĩ:

3.1.1. Các đặc điểm lâm sàng:

3.1.1.1. Tuổi và giới:

Bảng 3.2: Phân bố BN theo tuổi và giới

Nhóm tuổi	BN nam	BN nữ	Tổng số
30 - 39	6	0	6 (10,53)
40 - 49	4	8	12 (21,05)
50 - 59	9	16	25 (43,86)
≥ 60	4	10	14 (24,56)
Tổng số	23	34	57 (100)

Tuổi trung bình của các BN là 54,05 ± 11,19 (từ 30 – 76 tuổi). Có 68,42% BN từ 50 tuổi trở lên. Tỷ lệ BN nữ/ nam là 1,48.

3.1.1.2. Thời gian có triệu chứng cường giáp:

Có 16 BN có triệu chứng cường giáp ≤ 1 tháng (28,07%); 19 BN có triệu chứng cường giáp từ hơn 1 đến 3 tháng (33,33%) và 22 BN có triệu chứng cường giáp trên 3 tháng (38,60%). Thời gian có triệu chứng cường giáp trung bình là $5,57 \pm 10,87$ tháng (0 - 12 tháng).

3.1.1.3. Thời gian bị rung nhĩ:

Bảng 3.3: Thời gian bị RN trước khi vào viện

Thời gian bị RN (tháng)	Số BN (n)	Tỷ lệ %
0 (chỉ biết RN khi vào viện)	37	64,91
1 - 4	14	24,56
> 4	6	10,53
Tổng số	57	100

Thời gian bị RN trung bình là $2,63 \pm 8,81$ tháng (từ 0 - 60 tháng)

3.1.1.4. Tần số tim: Tần số tim trung bình của các BN lúc nhập viện là $109,0 \pm 16,0$ c/ph (75 - 150 c/ph). Trong đó có 10 BN có nhịp tim nhanh > 100 c/ph (chiếm 17,54%)

3.1.1.5. Bệnh nhân bị suy tim: Có 20/57 BN bị suy tim, chiếm tỷ lệ 35,09%, trong đó 18 BN (31,58%) bị suy tim NYHA II và 2 BN bị suy tim NYHA III

3.1.2. Kết quả xét nghiệm FT4 và TSH: Nồng độ FT4 và TSH trung bình của các BN lần lượt là $72,95 \pm 27,93$ pmol/L và $0,0059 \pm 0,0016$ mU/L

3.1.3. Kết quả siêu âm tim

3.1.3.1. Hở van tim:

Bảng 3.4: Tình trạng hở van tim được phát hiện trên siêu âm tim

Đặc điểm van tim	Mức độ hở	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Hở van 2 lá	Nhẹ	21	36,84
	Vừa - Nặng	24	42,10%
Hở van 3 lá	Vừa - Nặng	3	5,26
Hở van ĐM chủ	Nhẹ	17	29,82
Tổng số		48	84,21

Có 6 BN bị sa van 2 lá (10,5%), đều là ở BN có hở van 2 lá.

3.1.3.2. Kích thước nhĩ trái, phân suất tổng máu, áp lực ĐM phổi

Bảng 3.5: Kích thước nhĩ trái, phân suất tổng máu, áp lực ĐM phổi

Kết quả siêu âm tim		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Kích thước nhĩ trái (mm)	≤ 35	27	47,37
	> 35 - 40	14	24,56
	> 40	16	28,07
	Trung bình	36,87 ± 6,17	
Phân suất tổng máu (%)	> 70	14	24,56
	50 – 70	40	70,18
	40 – 49	3	5,26
	Trung bình	63,69 ± 8,71	
Áp lực ĐM phổi (mmHg)	25 – 40	25	43,86
	41 – 55	25	43,86
	> 55	7	12,28
	Trung bình	43,98 ± 11,09	

Có 52,63% BN có nhĩ trái to > 35 mm; 5,26% BN có EF giảm < 50% và 100% BN có áp lực ĐM phổi tăng > 25 mmHg (trong đó 56,14% BN có áp lực ĐM phổi > 40 mmHg).

3.2. Một số yếu tố liên quan đến rung nhĩ ở BN cường giáp:

3.2.1. Các yếu tố liên quan đến sự xuất hiện rung nhĩ:

3.2.1.1. Tuổi bệnh nhân và giới:

Bảng 3.6: So sánh tuổi giữa 2 nhóm BN

Nhóm tuổi	Nhóm A (n = 57)		Nhóm B (n = 57)	
	n	%	n	%
< 40	6	10,53	14	24,56
40 - 49	12	21,05	18	31,58
50 – 59	25	43,86	15	26,32
≥ 60	14	24,56	10	17,54
Tuổi trung bình	54,05 ± 11,19		46,85 ± 13,16	
p	< 0,01			

Tỷ lệ BN ≥ 50 tuổi ở nhóm RN cao hơn nhóm nhịp xoang có ý nghĩa thống kê (68,42% so với 53,86%)

Giới: Tỷ lệ BN nam trong nhóm RN cao hơn nhóm nhịp xoang (40,35 so với 31,58%) nhưng không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$

3.2.1.2. Thời gian có triệu chứng cường giáp:

Table 3.7: Thời gian có triệu chứng cường giáp giữa 2 nhóm

Thời gian bị cường giáp (tháng)	Nhóm A (n = 57)		Nhóm B (n = 57)	
	n	%	n	%
≤ 1	16	28.07	34	59.65
$> 1 - 3$	19	33.33	17	29.82
> 3	22	48.60	6	10.53
Thời gian TB	5,57 \pm 10,87		2,07 \pm 2,21	
Thời gian trung vị	2 (22,81%)		1 (59,65%)	
p	< 0,05			

Thời gian bị cường giáp trung bình của nhóm RN cao hơn nhóm nhịp xoang khoảng 3,5 tháng, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$)

3.2.1.3. Nồng độ FT4 và TSH: Nồng độ FT4 và TSH trung bình giữa 2 nhóm BN RN và nhịp xoang khác biệt không có ý nghĩa thống kê: $72,95 \pm 27,93$ so với $74,93 \pm 23,25$ pmol/L, và $0,006 \pm 0,002$ so với $0,008 \pm 0,011$ mU/L ($p > 0,05$)

3.2.2. Các yếu tố liên quan đến hậu quả của rung nhĩ:

Bảng 3.8: So sánh các triệu chứng tim mạch giữa 2 nhóm BN

Triệu chứng tim mạch		Nhóm A (n = 57)		Nhóm B (n = 57)		p
		n	%	n	%	
Tần số tim	≤ 100	47	82,46	49	85,96	$> 0,05$
	> 100	10	17,54	8	14,04	
	Tần số trung bình	109,0 \pm 16,0		107,4 \pm 15,3		
Suy tim		20	35,09	2	3,51	

Tần số tim, HA trung bình giữa 2 nhóm RN và nhịp xoang khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ bị suy tim ở nhóm RN cao gấp 10 lần nhóm nhịp xoang (35,9% so với 3,51%).

3.2.3. Các kết quả siêu âm tim:

3.2.3.1. Kích thước nhĩ trái trên siêu âm tim (mm)

Bảng 3.9: So sánh kích thước nhĩ trái giữa 2 nhóm BN (mm)

Kích thước nhĩ trái (mm)	Nhóm A (n = 57)		Nhóm B (n = 57)		p	
	n	%	n	%		
≤ 35	27	47,37	43	75,44		
> 35	> 35 - 40	14	24,56	10	17,54	
	> 40	16	28,07	4	7,02	
Kích thước TB	36,87 ± 6,17		32,94 ± 6,26		< 0,001	

Tỷ lệ nhĩ trái to > 35 mm ở nhóm RN cao hơn nhóm nhĩ xoang (52,63% so với 24,56%, p < 0,001).

3.2.3.2. Phân suất tổng máu - EF (%)

Bảng 3.10: So sánh phân suất tổng máu giữa 2 nhóm BN

Phân suất tổng máu (%)	Nhóm A (n = 57)		Nhóm B (n = 57)		p
	n	%	n	%	
> 70	14	24,56	18	31,58	
50 – 70	40	70,18	39	68,42	
< 50	3	5,26	0	0	
Phân suất TB	63,69 ± 8,71		67,54 ± 6,32		< 0,05

Tỷ lệ EF tăng > 70% ở nhóm nhĩ xoang cao hơn nhóm RN nhưng không có ý nghĩa thống kê

3.2.3.3. Áp lực động mạch phổi (mmHg)

Bảng 3.11: So sánh áp lực ĐM phổi giữa 2 nhóm BN (mmHg)

Áp lực ĐM phổi (mmHg)	Nhóm A (n = 57)		Nhóm B (n = 57)		p
	n	%	n	%	
< 25	0	0	2	3,51	
25 – 40	25	43,86	43	75,44	
41 - 55	25	43,86	12	21,05	
> 55	7	12,28	0	0	
Áp lực TB	43,98 ± 11,09		34,64 ± 8,41		< 0,001

Tỷ lệ BN có áp lực ĐM phổi cao > 40 mmHg ở nhóm RN cao hơn nhóm nhĩ xoang có ý nghĩa thống kê với p < 0,001.

3.2.3.4. Hở van tim và sa van hai lá đánh giá qua siêu âm tim

Bảng 3.12: So sánh tỷ lệ hở van tim giữa 2 nhóm BN

Hở van tim		Nhóm A (n= 57)		Nhóm B (n= 57)		p
		n	%	n	%	
Van 2 lá	Nhẹ	21	36,84	21	36,84	
	Vừa	21	36,84	2	3,51	
	Nặng	3	5,26	0	0	
Van ĐMC	Nhẹ	17	29,82	0	0	
Tổng số		48	84,21	23	40,35	<0,001

Có 10,5% BN ở nhóm RN và không BN nào ở nhóm nhịp xoang có sa van 2 lá

3.3. Kết quả điều trị ở các BN cường giáp có rung nhĩ sau 6 tháng:

3.3.1. Tình hình điều trị cường giáp ở các BN có rung nhĩ

3.3.1.1. Phương pháp điều trị cường giáp: Có 34 BN được điều trị nội khoa (59,65%) và 23 BN được điều trị I^{131} (40,35%). Các thuốc điều trị khác được sử dụng nhiều nhất là thuốc chẹn beta, ở 77,2% số BN.

3.3.1.2. Điều trị nội khoa

Bảng 3.13: Kết quả điều trị nội khoa cường giáp qua các lần khám

Lần khám	Liều Thyrozol TB	FT4 trung bình	TSH trung bình
1	20,0 ± 5,39	34,49 ± 18,96	0,005 ± 0,001
2	14,04 ± 6,93	24,30 ± 17,26	0,317 ± 1,522
3	12,38 ± 5,83	17,39 ± 12,66	0,855 ± 1,981
4	9,29 ± 4,32	13,03 ± 4,41	1,853 ± 3,177
5	7,50 ± 2,74	16,38 ± 12,26	1,360 ± 2,247
6	8,33 ± 5,77	10,16 ± 4,28	1,555 ± 1,613

Ở lần khám 2 (tuần 8), FT4 và TSH trung bình đã trở về gần bình thường. Ở lần khám 3 (tuần thứ 14), FT4 và TSH trung bình đã trở về bình thường.

3.3.1.3. Điều trị I^{131} : Các BN được điều trị I^{131} từ tuần thứ 1 – 9, đa số ở mức liều 7 mCi.

3.3.1.5. *Kết quả điều trị cường giáp ở toàn bộ nhóm 57 BN rung nhĩ:*

Bảng 3.14: Chức năng tuyến giáp ở 57 BN sau 6 tháng điều trị

Chức năng sau 6 tháng	ĐT nội khoa		Điều trị I ¹³¹		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%
Bình giáp	8	23,53	3	13,04	11	19,30
Suy giáp	1	2,94	7	30,44	8	14,03
Cường giáp	10	29,41	8	34,78	18	31,58
Không biết	15	44,12	5	21,74	20	35,09
Tổng số	34	100	23	100	57	100

Sau 6 tháng, có 26,5% BN ở nhóm điều trị nội khoa và 43,5% BN ở nhóm điều trị I¹³¹ hết cường giáp ($p > 0,05$). Thời gian đạt bình giáp trung bình giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($17,4 \pm 6,3$ tuần so với $18,5 \pm 3,4$) với $p > 0,05$. Có 20 BN bị mất theo dõi.

3.3.2. *Kết quả điều trị rung nhĩ:*

3.3.2.1. *Kết quả chuyển nhịp:* Sau 6 tháng, có 33 BN (57,89%) BN tự chuyển về được nhịp xoang.

Bảng 3.15: Thời gian chuyển nhịp xoang kể từ khi bắt đầu điều trị

Thời gian (tuần)	Toàn bộ 33 BN		16 BN RN dai dẳng	
	n	%	n	%
≤ 4	21	63,64	4	25,0
$> 4 - 8$	3	9,09	3	18,75
$> 8 - 12$	2	6,06	2	12,5
$> 12 - 16$	4	12,12	4	25,0
$> 16 - 26$	3	9,09	3	18,75
Thời gian TB	$5,94 \pm 7,27$		$11,18 \pm 7,45$	

Tỷ lệ BN trở về nhịp xoang trong 16 tuần đầu điều trị là 91,91%, còn tính riêng ở nhóm 16 BN RN dai dẳng là 81,25%. Tại thời điểm chuyển nhịp xoang, 30 BN (90,9%) vẫn còn cường giáp, nhưng 14 BN trong số này có FT4 đã giảm < 26 pmol/l.

3.3.2.2. *Kết quả điều trị kiểm soát tần số tim (kiểm soát nhịp):*

Bảng 3.16: Tần số tim trung bình ở các lần khám

Lần khám	BN điều trị chẹn β	Tần số tim TB (c/ph)	Khoảng dao động
1	23	86,43 \pm 11,28	62 – 110
2	18	86,23 \pm 10,22	72 – 110
3	15	84,30 \pm 9,0	72 – 100
4	12	83,07 \pm 11,21	60 – 100
5	4	83,0 \pm 9,44	72 – 100
6	2	82,67 \pm 2,31	80 – 84

Ngay lần khám đầu (sau 2,5 tuần), tần số tim của các BN đã được kiểm soát ≤ 110 c/ph. Từ lần khám 3 (14 tuần), tần số tim đã được khống chế ≤ 100 c/ph.

3.3.2.3. *Điều trị chống đông:* 100% BN được điều trị Aspirin ngay khi vào viện, và 5 BN, chiếm 8,77%, được điều trị bằng Sintrom.

3.3.2.4. *Biến chứng:* Trong thời gian nghiên cứu có 1 BN bị tử vong và 1 BN bị tái phát RN

3.3.3. *Tìm hiểu các yếu tố tiên lượng khả năng chuyển nhịp xoang:*

3.3.3.1. *Tuổi lúc được chẩn đoán cường giáp:*

Bảng 3.17 Tỷ lệ BN chuyển nhịp xoang và còn RN theo tuổi

Nhóm tuổi	Về xoang (n = 33)		Còn RN (n = 24)		Tổng số
	n	%	n	%	
< 50	7	38,89	11	61,11	18
≥ 50	26	66,67	13	33,33	39
Tuổi TB	56,93 \pm 9,45		50,87 \pm 11,72		p > 0,05
p	> 0,05				
OR (95% CI)	0,32 (0,10 – 1,01), p > 0,05				

Khả năng về nhịp xoang của các BN < 50 tuổi thấp hơn các BN ≥ 50 tuổi không có ý nghĩa thống kê.

3.3.3.3. Thời gian có triệu chứng cường giáp (tháng)

Bảng 3.18: Tỷ lệ BN chuyển nhịp xoang và còn RN theo thời gian cường giáp

Thời gian (tháng)	Về xoang (n = 33)		Còn RN (n = 24)		Tổng số
	n	%	n	%	
≤ 1	9	27,28	7	29,17	16
> 1	24	72,72	17	70,83	41
Thời gian TB	2,66 ± 1,96		5,00 ± 4,63		p < 0,05
OR (95% CI)	0,91 (0,28 – 2,93), p > 0,05				

Thời gian có triệu chứng cường giáp trung bình của các BN về xoang thấp hơn so với các BN còn RN (p < 0,05). Tuy nhiên tính OR với các mốc thời gian đều không có ý nghĩa thống kê

3.3.3.4. Thời gian bị RN trước điều trị cường giáp (tháng)

Bảng 3.19: Tỷ lệ BN chuyển nhịp xoang và còn RN theo thời gian bị RN

Thời gian RN (tháng)	Về xoang (n = 33)		Còn RN (n = 24)		Tổng số
	n	%	n	%	
< 1	25	67,57	12	32,43	37
≥ 1	8	40,00	12	60,00	20
Thời gian TB	0,78 ± 2,23		5,17 ± 13,08		p < 0,05
OR (95% CI)	3,12 (1,01 – 9,66), p < 0,05				

Khả năng trở về nhịp xoang của các BN mới bị RN < 1 tháng cao gấp 3,1 lần so với các BN có RN ≥ 1 tháng (95%CI = 1,01 – 9,66).

3.3.3.5. *Nồng độ FT4 ban đầu trước điều trị:* Sự khác biệt về nồng độ FT4 trung bình giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê (74,63 ± 25,83 so với 71,72 ± 30,98 pmol/L, p > 0,05)

3.3.3.6. *Suy tim lúc nhập viện:* Khả năng về nhịp xoang của các BN không suy tim cao hơn so với các BN có suy tim nhưng không có ý nghĩa thống kê: 95% CI = 2,26 (0,74 - 6,85).

3.3.3.7. *Áp lực ĐM, kích thước nhĩ trái và phân suất tổng máu:*

Bảng 3.20: Tỷ lệ BN về nhịp xoang và còn RN theo các thông số siêu âm tim

Thông số siêu âm tim			Về xoang		Còn RN		Tổng số
			n	%	n	%	
Áp lực ĐM phổi (mmHg)	≤ 55	25-40	15	60,0	10	40,0	25
		41-55	17	68,0	8	32,0	25
	> 55		1	14,29	6	85,71	7
	Trung bình		41,91 ± 7,46		46,83 ± 14,41		57
	p		> 0,05				
	OR (95%CI)		10,67 (1,19 – 95,73), p < 0,05				
Kích thước nhĩ trái (mm)	≤ 40	≤ 35	18	69,23	8	30,77	26
		> 35- 40	10	66,67	5	33,33	15
	> 40		5	31,25	11	68,75	16
	Trung bình		35,21 ± 5,33		39,39 ± 6,51		57
	p		0,01				
	OR (95% CI)		4,74 (1,36 – 16,46), p < 0,05				
Phân suất tổng máu (%)	≤ 70	< 50	0	0	3	100	3
		50 - 70	20	50,0	20	50,0	40
	> 70		13	92,86	1	7,14	14
	Trung bình		65,98 ± 8,44		60,45 ± 8,02		57
	p		< 0,05				
	OR (95%CI)		14,95 (1,79 – 124,60), p < 0,05				

Khả năng về nhịp xoang cao hơn có ý nghĩa ở các BN có áp lực ĐM phổi ≤ 55 mmHg; nhĩ trái ≤ 40 mm và EF > 70% (p đều < 0.05)

3.3.3.8. Phương pháp điều trị cường giáp

Bảng 3.21: Kết quả chuyển nhịp theo phương pháp điều trị cường giáp

Kết quả chuyển nhịp	Điều trị nội		Điều trị I ¹³¹		Tổng số
	n	%	n	%	
Về nhịp xoang	19	55,88	14	60,87	33
Còn RN	15	44,12	9	39,13	24
p	> 0,05				

3.3.4. Các biến chứng trong quá trình điều trị và theo dõi: Có 1 BN Basedow bị tái phát RN do bỏ điều trị và 1 BN bị tử vong, ở tuần điều trị nội khoa thứ 8, khi đã về nhịp xoang.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của BN cường giáp có RN:

4.1.1. Các đặc điểm lâm sàng

4.1.1.1. *Tuổi*: Các BN cường giáp có RN trong nghiên cứu của chúng tôi có tuổi khá cao, trung bình là $54,1 \pm 11,2$ và 68,4% BN có tuổi ≥ 50 và không có BN nào dưới 30 tuổi. Kết quả này thấp hơn so với các BN ở châu Âu của H.Breuere hay Selmer đều có tuổi trung bình trên 64 do các BN của chúng tôi đều là RN và cường giáp mới.

4.1.1.2. *Giới*: Cường giáp hay gặp ở nữ hơn nam, nhưng ở nhóm BN bị RN do cường giáp thì tỷ lệ BN nam thường cao hơn nữ. Tỷ số BN nam/ nữ của chúng tôi chỉ là 1,48 nhưng đều cao hơn nhiều so với các quần thể BN cường giáp nói chung ở Việt Nam

4.1.1.3. *Thời gian (có triệu chứng) cường giáp*: Đa số các BN của chúng tôi có thời gian bị cường giáp lâu, với thời gian bị cường giáp trung bình là $5,57 \pm 10,87$ tháng. Cường giáp lâu sẽ làm thay đổi nhiều hơn cấu trúc và chức năng tim như tăng áp lực ĐM phổi, tăng kích thước và áp lực nhĩ trái... là những yếu tố nguy cơ gây RN.

4.1.1.4. *Nguyên nhân cường giáp*: Basedow là thủ phạm ở 55/57 (96,49%) các BN RN, còn lại là 2 BN bướu đơn và đa nhân độc.

4.1.2. Các triệu chứng tim mạch:

4.1.2.1. *Thời gian bị RN trước khi nhập viện*: Do RN là biến chứng nặng, khiến BN phải đi khám bệnh nên có đến 68,42% BN chỉ biết bị RN khi nhập viện. Thời gian bị RN trung bình của cả nhóm là 2,63 tháng, và nếu bỏ đi 2 BN bị RN lâu nhất (28 và 60 tháng) thì thời gian bị RN trung bình của 55 BN còn lại chỉ là hơn 1 tháng, là thuận lợi lớn cho điều trị chuyển nhịp xoang.

4.1.2.2. *Tần số tim lúc nhập viện*: Các BN của chúng tôi có tần số tim trung bình là 109 c/ph, trong đó 34/57 BN có tần số tim ở dưới ≤ 90 c/ph. Lý do là có thể các BN còn khả năng dung nạp khá tốt, ngoài ra có 8 BN được phát hiện RN tại Viện Tim mạch, đã được điều trị thuốc chẹn beta hoặc digitalis trước khi chuyển sang khoa chúng tôi.

4.1.2.3. *Huyết áp của các BN*: Cường giáp là một nguyên nhân gây tăng HA tâm thu đơn độc. Nhưng do chúng tôi đã loại các BN có tăng

HA từ trước nên trong nhóm BN của chúng tôi, chỉ 3 BN có tăng HA nhẹ lúc vào viện.

4.1.2.4. Suy tim: Có 35,1% BN trong nghiên cứu có suy tim, đa phần ((90%) là suy tim NYHA II, có lẽ do vì các BN đều mới bị RN nên suy tim không quá nặng.

4.1.3. Nồng độ hormone FT4 và TSH: Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ FT4 trung bình của các BN là khá cao ($72,95 \pm 27,93$ pmol/L) và TSH trung bình là thấp ($0,006\mu\text{U/ml}$) có thể do các BN này đã bị cường giáp khá lâu.

4.1.4. Kết quả siêu âm tim

4.1.4.1. Kích thước nhĩ trái: Cả cường giáp và RN đều có thể gây giãn các buồng tim, trong đó tăng áp lực ở thất trái cuối tâm trương sẽ làm căng giãn thành nhĩ trái, là yếu tố nguy cơ gây RN ở BN cường giáp. Trong nghiên cứu này, các BN RN có kích thước nhĩ trái trung bình là 36,87mm, và có tới 52,63% BN có nhĩ trái to trên 35 mm.

4.1.4.2. Phân suất tống máu - EF: Cường giáp làm tăng EF nhưng RN lại làm giảm EF do làm tăng tần số thất thường kèm theo nhiều nhất bóp không hiệu quả. Tuy các BN của chúng tôi có phân suất tống máu trung bình ở trong giới hạn bình thường (63,7%) nhưng cũng có 5,26% BN có EF giảm < 56%.

4.1.4.3. Áp lực ĐM phổi (mmHg): Có nhiều cơ chế gây tăng áp ĐM phổi ở các BN cường giáp. 100% BN trong nhóm RN của chúng tôi có tăng áp lực ĐM phổi > 25 mmHg, cao nhất là 83 mmHg, với áp lực ĐM phổi trung bình là $43,98 \pm 11,09$ mmHg.

4.1.4.4. Hở van tim và sa van 2 lá: Có nhiều nguyên nhân gây hở van tim ở các BN bị RN là sa van 2 lá, tăng huyết áp, giãn buồng tim... Trên siêu âm tim chúng tôi thấy có 48 BN bị hở van tim (84,21%) chủ yếu là hở van 2 lá. Kèm theo có 6 BN bị sa van 2 lá, chiếm 10,53%.

4.2. Một số yếu tố liên quan đến rung nhĩ ở BN cường giáp:

4.2.1. Một số yếu tố liên quan đến sự xuất hiện rung nhĩ

4.2.1.1. Tuổi và giới: Trong nghiên cứu này, tuổi trung bình của các BN RN lớn hơn khoảng 7,2 tuổi so với các BN nhịp xoang ($54,1$ so với $46,9$; $p < 0,01$) và tỷ lệ BN ≥ 50 tuổi ở nhóm RN cũng cao hơn nhóm nhịp xoang rõ rệt (68,4% so với 43,8%). Tất cả các BN RN đều ≥ 30 tuổi, trong khi ở nhóm nhịp xoang có 8 BN < 30 tuổi. Các số liệu này cho thấy tuổi có vai trò quan trọng gây RN ở các BN cường giáp.

Nguy cơ bị RN ở nam giới thường cao hơn nữ. Khoảng 2/3 số BN bị RN của chúng tôi có tuổi ≥ 50 , điều này giải thích tại sao tỷ lệ BN nam trong nhóm RN lại cao hơn so với nhóm nhịp xoang (40,4 so với 31,6%) nhưng không có ý nghĩa thống kê.

4.2.1.3. Thời gian có triệu chứng cường giáp: Trong nhóm RN, tỷ lệ BN bị cường giáp > 1 tháng và > 3 tháng là 71,9% và 38,6%. Tỷ lệ này ở nhóm nhịp xoang chỉ là 40,3% và 10,5%. Thời gian trung bình có triệu chứng cường giáp của nhóm RN cao hơn có ý nghĩa so với nhóm nhịp xoang 3,5 tháng (5,6 so với 2,1 tháng).

4.2.1.4. Nguyên nhân gây cường giáp: Trong số BN của chúng tôi, chỉ có 2 BN ở nhóm RN bị cường giáp do bướu nhân độc. Tuy số lượng BN ít nhưng kết quả này phù hợp với nhận định bướu nhân độc tuyến giáp dễ gây biến chứng RN hơn so với Basedow.

4.2.1.5. Nồng độ hormone FT4 và TSH: Chúng tôi không thấy sự khác biệt về nồng độ FT4 và TSH trung bình giữa 2 nhóm BN nhịp xoang và RN. Có thể do các BN này được phát hiện muộn, cường giáp lâu.

4.2.2. Các triệu chứng tim mạch: Trong nghiên cứu của chúng tôi, RN dường như không làm tăng tần số thất so với không RN. Có thể do BN ở cả 2 nhóm có mức độ cường giáp tương đương nhau, và một số BN đã được điều trị thuốc chẹn beta trước khi đến khoa Nội tiết. Tỷ lệ bị suy tim trong nhóm RN cao gấp 10 lần so với nhóm có nhịp xoang (35,1% so với 3,5%). Siw cũng thấy RN là yếu tố dự báo mạnh suy tim

4.2.3. Các kết quả siêu âm tim:

4.2.3.1. Tăng kích thước nhĩ trái: Các BN RN có kích thước nhĩ trái trung bình lớn hơn, tỷ lệ BN có nhĩ trái to > 35 mm cũng cao hơn so với các BN nhịp xoang. Giữa tăng kích thước nhĩ trái và RN ở BN cường giáp có mối tác động qua lại. Nghiên cứu Framingham thấy kích thước nhĩ trái tăng 5mm sẽ làm tăng 39% nguy cơ bị RN.

4.2.3.2. Thay đổi phân suất tống máu (EF): Tỷ lệ BN có EF $> 70\%$ ở nhóm RN thấp hơn nhóm nhịp xoang không có ý nghĩa nhưng EF trung bình ở các BN bị RN thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với các BN nhịp xoang (63,7 so với 67,5%), tương tự nghiên cứu của Teresa S.M.

4.2.3.3. Tăng áp lực ĐM phổi: Áp lực ĐM phổi trung bình tăng ở nhóm RN nhiều hơn nhóm nhịp xoang ($p < 0,05$). Có tới 12,3% BN RN có áp lực ĐM phổi > 55 mmHg, cao nhất là 83 mmHg. Còn ở nhóm BN nhịp xoang, áp lực ĐM phổi cao nhất chỉ là 54 mmHg, chứng tỏ RN có hậu quả làm tăng áp lực ĐM phổi

4.3. Kết quả điều trị rung nhĩ ở BN cường giáp sau 6 tháng:

4.3.1. Điều trị cường giáp và kết quả điều trị cường giáp: Điều trị nội khoa có ưu điểm là sớm đạt được bình giáp hoặc ít nhất là giảm được FT4 là điều kiện thuận lợi để RN có thể trở về nhịp xoang tự nhiên. Còn điều trị I^{131} lại thường đạt bình giáp ổn định hơn.

Kết quả: Tỷ lệ BN hết cường giáp sau 6 tháng là 33,3% (43,5% ở nhóm điều trị I^{131} và 26,5% ở nhóm điều trị nội khoa). Thời gian đạt bình giáp trung bình là 17,7 tuần (8 - 24 tuần). Tỷ lệ này khá thấp vì thời gian nghiên cứu chỉ là 6 tháng.

4.3.2. Kết quả điều trị rung nhĩ:

4.3.2.1. Kết quả điều trị chuyển nhịp: Tỷ lệ BN tự chuyển được về nhịp xoang sau 6 tháng điều trị là 57,9% (33/57), trong đó có 17 BN là RN kịch phát. Tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của Nakawaza (Nhật Bản) hay của Irynal T (Ucraina) thấy sau điều trị cường giáp, tỷ lệ RN trở về được nhịp xoang là 62 và 65,9%. Chuyển nhịp tự nhiên được mong đợi ở các BN cường giáp dưới 50 tuổi còn BN của chúng tôi có tuổi trung bình trên 50, điều trị không thực sự tốt nên ảnh hưởng đến kết quả chuyển nhịp xoang. Tuy nhiên nếu không tính những BN bỏ điều trị sớm thì tỷ lệ thành công của chúng tôi là tương đương với nghiên cứu của Nakazawa và Irynal.

Thời gian rung nhĩ chuyển về nhịp xoang ở toàn bộ 33 BN về xoang là $5,9 \pm 7,3$ tuần, và ở nhóm 16 BN bị RN dai dẳng là $11,2 \pm 7,4$ tuần. Đa số các BN chuyển về nhịp xoang trong vòng 16 tuần kể từ khi điều trị (91,9%), trong đó 63,6 BN chuyển về nhịp xoang trong vòng 4 tuần đầu tiên. Như vậy sau 16 tuần thì số BN có thể trở về được nhịp xoang là rất ít, và đây là cơ sở để lựa chọn phương pháp điều trị chuyển nhịp khác tích cực hơn.

Tại thời điểm chuyển nhịp xoang, có 30/33 BN (90,9%) vẫn còn cường giáp, nhưng 14 BN (42,4%) có FT4 đã giảm về bình thường hoặc gần bình thường (< 26 pmol/l). Còn 48,5% BN vẫn cường giáp nhiều. Như vậy đa số BN trở về nhịp xoang từ trước hoặc cùng thời điểm đạt bình giáp, khi nồng độ FT3 và FT4 còn cao.

4.3.2.2. Kết quả kiểm soát tần số tim: Để kiểm soát tần số tim, chúng tôi sử dụng các thuốc chẹn beta theo khuyến cáo của AHA/ACC, cụ thể là Metoprolol và Bisoprolol. Tần số tim giảm đáng kể sau khoảng 2,5 tuần điều trị nhờ tác dụng của thuốc chẹn beta và cả cường giáp đã được kiểm soát. Fierro N thấy khi hết cường giáp, nếu RN không về

được nhịp xoang tự nhiên thì cũng đáp ứng tốt hơn với điều trị loạn nhịp.

4.3.2.3. Điều trị chống đông: Trong nghiên cứu của chúng tôi, các BN được điều trị chống đông theo thang điểm CHADS₂. Trong 6 tháng theo dõi, chúng tôi không ghi nhận BN nào bị biến chứng tắc mạch.

4.3.2.4. Những biến chứng

Tái phát rung nhĩ: Chúng tôi chỉ gặp 1 BN bị tái phát RN do bỏ điều trị, phù hợp với y văn trên thế giới. BN này được điều trị nội khoa lại, sau đó nhịp tim trở lại xoang ở tuần thứ 28.

BN tử vong: Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 BN nữ 60 tuổi, bị tử vong ở tuần điều trị thứ 8, khi đã về xoang và mức độ cường giáp đã giảm nhiều. BN bị ngừng tim tại bệnh viện, xét nghiệm loại trừ nhồi máu cơ tim. Nhiều nghiên cứu thấy các nguy cơ tim mạch gây tử vong, vẫn tồn tại sau khi RN đã trở về nhịp xoang có thể do tái phát loạn nhịp, suy tim, bệnh mạch vành...

4.3.3. Tìm hiểu các yếu tố tiên lượng khả năng chuyển nhịp xoang

4.3.3.1. Tuổi lúc được chẩn đoán cường giáp: Tuổi trung bình của các BN về xoang cao hơn so với các BN còn RN (56,9 so với 50,9), tương tự nghiên cứu của Yamamoto M. Tỷ lệ trở về được nhịp xoang ở nhóm BN < 50 tuổi thấp hơn so với nhóm BN ≥ 50 tuổi nhưng không có ý nghĩa thống kê, trái ngược với nhiều nghiên cứu khác thấy chuyển nhịp tự nhiên cao hơn ở các BN cường giáp < 50 tuổi. Phân tích sâu hơn, chúng tôi thấy nhóm BN < 50 tuổi có nhiều BN nam, thời gian bị cường giáp và RN lâu hơn, tỷ lệ bị suy tim cao hơn... đặc biệt là tỷ lệ BN bỏ điều trị cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm BN ≥ 50 tuổi.

4.3.3.2. Giới tính: Một số nghiên cứu thấy các BN nữ dễ trở về nhịp xoang hơn so với BN nam. Lý do là các BN nam có tỷ lệ mắc bệnh mạch vành và/hoặc bệnh phổi mạn tính, hút thuốc lá nhiều hơn nên khó thoát khỏi RN hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khả năng về nhịp xoang của các BN nữ cao hơn các BN nam 2,7 lần nhưng không có ý nghĩa thống kê, có thể do cỡ mẫu nhỏ và chịu ảnh hưởng của tỷ lệ BN nam bỏ điều trị nhiều.

4.3.3.3. Thời gian có triệu chứng cường giáp và thời gian RN: Có ít dữ liệu về mối liên quan giữa thời gian bị cường giáp với khả năng trở về nhịp xoang ở các BN bị RN. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian cường giáp trung bình ở nhóm về xoang thấp hơn nhóm còn RN có ý

ngĩa thống kê (2,7 so với 5,0 tháng) nhưng không tìm thấy ngưỡng thời gian có giá trị tiên lượng.

Thời gian RN là một yếu tố quan trọng trong tiên lượng khả năng chuyển nhịp xoang. Nếu RN kéo dài > 4 tháng thì khả năng về xoang tự nhiên là rất khó. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm BN còn RN có thời gian bị RN cao hơn so với nhóm về được nhịp xoang (0,8 so với 5,2 tháng) nhưng không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên trong số những BN về được nhịp xoang, có đến 75,8% là mới bị RN < 1 tháng, và khả năng trở về nhịp xoang của các BN có RN < 1 tháng cao gấp 3,1 lần các BN có RN \geq 1 tháng ($p < 0,05$). Lý do RN kéo dài làm giãn nhĩ trái và xuất hiện nhiều hơn các vòng vào lại, khiến cho RN vẫn tồn tại sau khi điều trị cường giáp. Thực tế thì các BN còn RN của chúng tôi có nhĩ trái to hơn nhiều so với BN về được nhịp xoang.

4.3.3.4. Nồng độ FT4 và TSH ban đầu không có giá trị tiên lượng. Có lẽ mức độ cường giáp nặng hay nhẹ, thể hiện một phần qua mức độ thay đổi hormone tuyến giáp chỉ ảnh hưởng nhiều đến khả năng gây RN mà ít có ảnh hưởng đến khả năng chuyển nhịp xoang.

4.3.3.5. Suy tim lúc nhập viện cũng không có giá trị tiên lượng. Có lẽ các BN bị của chúng tôi bị RN và cường giáp lần đầu, suy tim không quá nặng, nên không ảnh hưởng nhiều đến kết quả điều trị RN. Mặt khác, nguyên nhân của suy tim là do nhịp tim nhanh nên khi kiểm soát được tần số tim thì tình trạng suy tim sẽ hết hoặc đỡ nhiều. Cụ thể chỉ sau 2,5 tuần thì đa số các BN đã được khống chế tần số tim dưới 100 c/ph.

4.3.3.6. Áp lực ĐM phổi: Khả năng trở về nhịp xoang ở các BN có áp lực ĐM phổi \leq 55 mmHg cao gấp 10,7 lần các BN có áp lực ĐM phổi > 55 mmHg. Có lẽ các BN về nhịp xoang được điều trị tốt hơn (nhiều BN có FT4 về bình thường hoặc giảm < 26 pmol/L) vì Siw thấy tăng áp ĐM phổi do cường giáp thường không có triệu chứng và sẽ trở về bình thường khi BN khỏi cường giáp, tạo điều kiện cho chuyển về nhịp xoang.

4.3.3.7. Kích thước nhĩ trái: Khả năng trở về nhịp xoang ở những BN có nhĩ trái \leq 40 mm cao gấp 4,7 lần so với những BN có nhĩ trái > 40 mm. Giãn nhĩ trái làm tăng sự bất ổn về điện học, kèm theo có tăng xơ hóa, tạo ra các vòng vào lại... làm tăng nguy cơ xuất hiện và tồn tại RN nhưng điều trị cường giáp có thể làm giảm kích thước nhĩ trái, tạo điều kiện cho RN trở về xoang.

4.3.3.8. *Phân suất tổng máu (EF)*: Khả năng trở về nhịp xoang ở các BN có EF > 70% cao gấp 14,9 lần các BN có EF ≤ 70%. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Zhou Z.H thấy giữa 2 nhóm BN cường giáp trở về được nhịp xoang và còn RN sau khi đạt bình giáp có sự khác biệt có ý nghĩa về phân suất tổng máu trung bình tại thời điểm trước điều trị. Ở các BN cường giáp, nếu EF bình thường, thì thực sự có thể họ đã bị giảm cung lượng tim hoặc suy tim, đồng nghĩa với việc bị cường giáp hoặc RN kéo dài nên sẽ khó về nhịp xoang hơn.

4.3.3.9. *Phương pháp điều trị cường giáp*: Tỷ lệ về xoang ở tất cả các BN cũng như trong số các BN RN kịch phát đều ở nhóm BN điều trị I¹³¹ đều cao hơn nhóm điều trị nội khoa nhưng không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên nếu theo dõi dài hơn thì kết quả có thể khác vì mức độ ổn định bình giáp giữa 2 nhóm điều trị này khác nhau.

4.3. Một số hạn chế của luận án: Mặc dù đã hết sức cố gắng nhưng nghiên cứu của tôi cũng có một số hạn chế, ví dụ lấy mẫu thuận tiện do nghiên cứu ở nhóm bệnh ít gặp. Hạn chế khác là thời gian điều trị cường giáp và theo dõi chỉ 6 tháng

Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi đã chứng minh được hiệu quả của điều trị cường giáp thúc đẩy sự chuyển RN về nhịp xoang, để ngăn ngừa các biến chứng nặng của RN. Nó rất hữu ích cho các thầy thuốc lâm sàng trong việc tham khảo để đưa ra quyết định điều trị các BN cường giáp có RN trong thực hành lâm sàng.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của BN cường giáp có RN:

- Tuổi trung bình là 54,1 (từ 30 – 76); Tỷ lệ BN nữ/nam là 1,48/1
- Thời gian có triệu chứng cường giáp và RN trung bình lần lượt là 5,6 và 8,8 tháng. Nồng độ FT4 và TSH trung bình lần lượt là 72,95 pmol/l và 0,006 μU/ml
- 35,1% BN có suy tim. Trên siêu âm tim thấy các BN có kích thước nhĩ trái trung bình là 36,9 mm và 52,6% BN có nhĩ trái > 35 mm; áp lực ĐM phổi trung bình là 43,98 mmHg và 100% BN có áp lực ĐM phổi > 25 mmHg; có 5.26% BN có EF giảm < 50%. Ngoài ra 84,2% BN có hở các van tim, và 10,5% BN bị sa van 2 lá

2. Các yếu tố liên quan với RN ở BN cường giáp, khi so với BN cường giáp có nhịp xoang:

- Các BN cường giáp có RN có tuổi trung bình cao hơn 7,2 năm, thời gian bị cường giáp lâu hơn. Tỷ lệ bị suy tim cao hơn, có nhĩ trái to hơn, áp lực ĐM phổi cao hơn, phân suất tổng máu giảm hơn, kèm theo tỷ lệ hở van tim và sa van 2 lá nhiều hơn. Tất cả đều có ý nghĩa thống kê
- Nhưng khác biệt về giới, nồng độ FT4 và TSH, và tần số tim trung bình là không có ý nghĩa thống kê.

3. Kết quả điều trị RN ở BN cường giáp sau 6 tháng

- **Điều trị cường giáp:** 59,6% BN được điều trị nội khoa, 40,4% BN được điều trị I¹³¹. Tỷ lệ khỏi cường giáp sau 6 tháng là 33,3%.
- **Kết quả điều trị chuyển nhịp:** Tỷ lệ BN tự chuyển được về nhịp xoang là 57,9%, sau thời gian trung bình là 5,9 tuần. Có 63,6% BN chuyển về nhịp xoang trong vòng 4 tuần đầu tiên và chỉ 9,1% BN chuyển về nhịp xoang sau tuần thứ 16. Có 90,9% số BN chuyển về nhịp xoang khi vẫn còn cường giáp
- **Kết quả điều trị kiểm soát tần số và chống đông:** Tần số tim trung bình được kiểm soát < 100 c/ph sau 2,5 tuần điều trị.
- **Các yếu tố tiên lượng khả năng chuyển nhịp xoang cao hơn là:** Thời gian bị RN dưới 1 tháng (OR = 3,1); Áp lực ĐM phổi ≤ 55 mmHg (OR = 10,7); Kích thước nhĩ trái ≤ 40 mm (OR = 4,7) và phân suất tổng máu > 70% (OR = 14,9).

KIẾN NGHỊ

1. Cần lưu ý phát hiện và điều trị tích cực, triệt để cường giáp những người dễ bị RN hơn như người cao tuổi, thời gian bị cường giáp lâu hay những người lúc bị cường giáp mà làm siêu âm tim thấy có những thay đổi trên siêu âm tim như nhĩ trái to, áp lực ĐM phổi cao, EF giảm, hở van 2 lá nhiều và sa van 2 lá.
2. Cần điều trị cường giáp tích cực, nhất là trong 4 tháng đầu, làm giảm mức độ cường giáp nhằm tăng tỷ lệ chuyển nhịp xoang ở các BN cường giáp bị RN mà có thời gian bị RN dưới 1 tháng, áp lực ĐM phổi ≤ 55 mmHg, đường kính nhĩ trái ≤ 40 mm và phân suất tổng máu > 70%.

**CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ
CÓ LIÊN QUAN ĐẾN NỘI DUNG LUẬN ÁN**

1. Nguyễn Quang Bảy, Phạm Gia Khải, Nguyễn Khoa Diệu Vân (2012), Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố nguy cơ gây rung nhĩ ở bệnh nhân cường giáp, *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. Phụ trương 80 (3), 2012: tr. 13 - 19.
2. Nguyễn Quang Bảy, Phạm Gia Khải, Nguyễn Khoa Diệu Vân (2015), Kết quả điều trị rung nhĩ bằng phương pháp nội khoa ở bệnh nhân cường giáp, *Tạp chí Nội tiết – Đái tháo đường*, số 16, tr. 88 - 92.

MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING

MINISTRY OF HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



NGUYEN QUANG BAY

**RESEARCH ON FACTORS RELATED
TO ATRIAL FIBRILLATION IN
HYPERTHYROIDISM PATIENTS AND
EVALUATE THE RESULTS OF TREATMENT**

Specialism : Endocrinology

Code : 62720145

ABSTRACT OF MEDICAL DOCTORAL THESIS

HA NOI – 2017

**The thesis has been completed at
HANOI MEDICAL UNIVERSITY**

***Supervisors:* 1. Prof. Pham Gia Khai MD, PhD
2. A/Prof Nguyen Khoa Dieu Van MD, PhD**

**Reviewer 1: A/Prof Nguyen Thy Khue MD, PhD
University of Medicine and Pharmacy at Hochiminh City**

**Reviewer 2: A/Prof Do Trung Quan MD, Ph.D
Hanoi Medical University**

**Reviewer 3: A/Prof Nguyen Quang Tuan MD, Ph.D
Hanoi Heart Hospital**

The thesis will be presented in front of board of University Examiner and Reviewer lever at.....on20

This thesis can be found at:

**National Medical Informatics Library
Library of Hanoi Medical University
Library of Bachmai Hospital**

INTRODUCTION

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac complication of hyperthyroidism, and AF is associated with increased morbidity and mortality due to thromboembolism, and heart failure. However, early diagnosis and treatment of AF due to hyperthyroidism, can give very good results. Treatment of hyperthyroidism results in conversion to sinus rhythm in up to two-thirds of patients. However, cases with AF for more than 4 months are unlikely to reverse spontaneously to sinus rhythm. In Vietnam, many hyperthyroidism patients with AF don't have good treatment, so they are often hospitalized for severe heart failure and other cardiovascular diseases. We found little data and no guideline on management and predicting factors of AF in hyperthyroidism patients, especially in new-onset hyperthyroid-induced AF.

Objectives:

- 1) Clinical and laboratory characteristics of hyperthyroidism patients with AF.
- 2) Factors related to AF in hyperthyroidism patients.
- 3) Results of AF management in hyperthyroidism patients after first 6 months of treatment

1. The necessity of the Thesis:

The most important treatment in early stages of hyperthyroid-induced AF is hyperthyroidism management. The rate of spontaneous reversion to sinus rhythm after achieving euthyroidism is excellent, up to 2/3 cases. In order to make early diagnosis of hyperthyroidism, prompt recognition of signs and symptoms as well as complications of AF in these patients are very important. Another question is when and how we can know the effect of hyperthyroidism treatment to AF, and what are predicting factors of successful conversion to sinus rhythm. In order to answer these questions, we must carry out a research. Evidences and results from this research will help clinicians to set up an effectively plan to manage AF in hyperthyroidism patients.

2. New contributions of this Thesis:

The thesis described specific signs and symptoms of hyperthyroidism patients with AF, including different characteristics

compared to hyperthyroidism patients with sinus rhythm. The thesis also presented data on hyperthyroidism treatment and results of AF conversion after 6 months. Especially, it provided factors, that can predict the successful of AF conversion. Physicians can use these results to choose the best therapy to treat hyperthyroidism and AF in these patients in clinical practice.

3. Thesis layout:

There are 110 pages in this thesis, including: 2 pages of Introduction, 2 pages of Conclusions, 1 page of Recommendations, and 4 Chapters: Literature review (31 pages), Subjects and Methods (13 pages), Results (22 pages), and Discussions (39 pages). The Thesis contains 40 Tables, 4 Pictures, 4 Figures, 2 Algorithms, and 122 References (15 Vietnamese and 107 English documents).

CHAPTER 1: LITERATURE REVIEW

1.1. Introduction on hyperthyroidism

- **Definition:** Thyrotoxicosis is the clinical syndrome that results when tissue are exposed to high levels of circulating thyroid hormone. The term hyperthyroidism is reserved for disorders that result from sustained overproduction of hormone by the thyroid itself.
- **Causes of hyperthyroidism:** Graves' disease is the most common. The other causes are toxic adenoma, toxic multinodular goiter, and pituitary tumor which secret TSH (Thyroid stimulating hormone).

1.2. Mechanism on the effects of thyroid hormone to cardiovascular system: Thyroid hormone has both direct and indirect actions on cardiovascular system.

- Effect to cardiac myocytes, increase cardiac contractility, increase heart rate
- Interact to the sympathetic nervous system: increase heart rate, increase vascular pressure and increase cardiac output.
- Effects to cardiovascular hemodynamic: increase cardiac output 50% to 300% higher than in normal individuals.

1.3. Atrial fibrillation due to hyperthyroidism:

1.3.1. Epidemiology: AF is the most common cardiovascular complication in hyperthyroid patients, it occurs in 8-15% of patients with hyperthyroidism compared to only 0.4% in general population. AF due to

hyperthyroidism usually is paroxysmal AF, then it is frequently recurrence and become persistent AF

1.3.2. Pathophysiology of atrial fibrillation due to hyperthyroidism.

1.3.2.1. Mechanism of atrial fibrillation:

Several potential mechanism of AF proposed, but re-entry has been postulated as one of the main mechanisms leading to AF. Multicircuit wave fronts that are generated in the atrium could disturb normal sinus rhythm and set up a fibrillatory rhythm.

The other important mechanism is spontaneous initiation of AF by ectopic beats origination in the pulmonary veins.

1.3.2.2. Hyperthyroidism was favorable cause of atrial fibrillation:

Increased thyroid hormone was associated with shortening of the atrial refractory period, increased supraventricular ectopics activity and increased sympathetic activity. The activation of these arrhythmogenic foci by elevated thyroid hormones may be an important causal link between hyperthyroidism and AF

1.3.3. Complication of atrial fibrillation: Untreated AF can cause heart failure, thromboembolism, and increase mortality

1.3.4. Hyperthyroid-induced AF management: Management of patients with AF involves 3 objectives: rate control, prevention of thromboembolism, and correction of the rhythm disturbances.

1.3.4.1. Therapy to convert AF to sinus rhythm:

- ***Treatment approach:*** Restore euthyroidism as soon as possible. In majority patients with AF, antithyroid drugs and beta blockers are enough to make reversion to sinus rhythm and avoid heart failure.
- ***Hyperthyroidism treatment:*** Mainstay of treatment in patients with AF and hyperthyroidism is restoration of euthyroid status. Early and stable euthyroid is frequently associated with spontaneously reversion to sinus rhythm in up to two-third of patients.
- ***Electrical or pharmacology cardioversion*** may be attempted in patients remaining AF after achieving euthyroid status for more than 4 months.
- ***Therapy for maintenance sinus rhythm***

1.3.4.2. Ventricular rate control: Indications for patients with palpitation and dyspnea. Current guidelines recommend a ventricular rate during AF \leq 100 bpm at rest to keep the normal cardiac function.

1.3.4.3. Other treatments: Specific treatment for patients with chest pain or congestive heart failure

1.3.4.4. Anticoagulation therapy:

1.3.6. Predictors of not reversion to sinus rhythm

Advanced ages, especially people more than 70 years old

Duration of pre-treated AF is the most important predictor

Other predictors: cardiovascular diseases and diabetes...

CHAPTER 2: MATERIALS AND METHODS

2.1. Study population: 114 newly diagnosed hyperthyroidism patients, including 57 patients with AF and 57 with sinus rhythm

2.1.1. Inclusion criteria: satisfy all 3 following conditions:

- Definitive diagnosis of hyperthyroidism for the 1st time
- Sinus rhythm or atrial fibrillation was confirmed by ECG
- Inpatient at Department of Endocrinology, Bachmai Hospital

2.1.2. Exclusion criteria:

- High FT4 and/or low TSH, not by hyperthyroidism
- AF due to valvular heart diseases, congenital heart diseases...
- History of previous coronary artery disease or hypertension
- Diabetes, cirrhosis, COPD, hyper/hypo sodium or potassium, that can impact to diagnosis and treatment of hyperthyroidism and AF

2.2. Methods:

2.2.1. Sample collection: Convenient and continuous sampling

2.2.2. Research process and data collection:

Step 1: Screening. All hyperthyroidism patients, admitted in Dept of Endocrinology - Bachmai Hospital, were examined

Step 2: Enroll patients in the study. After each AF patient were chosen consecutively in to group A, then one patients with sinus rhythm were chosen in to group B.

Step 3: Check available laboratory tests. Other tests were indicated if need: TSH, FT4, TRAb, Pro-BNP, echocardiography, ECG...

Step 4: Treat hyperthyroidism and AF, then follow up them

Step 5: Record all information related to patients, and complete medical records in both groups

Step 6: Data analysis

2.2.3. *Hyperthyroidism treatment:* by the following methods

- Medical treatment at Dept of Endocrinology, BachMai hospital. Indications: Graves' disease with small goiter (I, II); patients can tolerate with long standing treatment and follow-up.
- I¹³¹ therapy at Nuclear Medicine – Bachmai Hospital. Indications: Toxic adenoma, toxic multinodular goiter patients; hyperthyroidism patients associated with heart failure, abnormal liver enzymes, granulocytopenia, rash due to antithyroid drug ...
- Throidectomy at Dept of ENT - Bachmai Hospital. Indications: Patients with large goiters, goiters with compressive symptoms; patients with thyroid nodules, that is suggestive of carcinoma...

2.2.3.4. *Follow up:* After discharge, all patients were followed up at our outpatient clinic every 4-6 weeks to evaluate the treatment's results. Besides, clinical examination, FT4, TSH level were measure, and 12-lead ECG was performed on each visit. Transthoracic echocardiography was performed if needed. Base on that, therapy was adjusted to achive and maintain euthyroidism, and target heart rate.

2.2.4. *Atrial fibrillation management:*

2.2.4.1. *AF management during hyperthyroidism phase:* Conduct all following measures simulatenously:

- Intensive hyperthyroidism treatment
- Control ventricular rate:
 - Patients without heart failure or mild heart failure (NYHA class I, II): oral beta blockers (Metoprolol or Bisoprolol), aimed to control heart rate ≤ 90 bpm:
 - Patients with moderate or severe heart failure (NYHA class III, IV) or contraindications of beta blockers: Digoxin 0.25mg x 1 tablet/day or 1/2 - 1 ampule Isolanide 0.4mg IV, and diuretics.
 - Patients with severe cardiovascular symptoms (chest pain, hypotension, heart failure) were consulted with cardiologist and followed up at Emergency room.
 - *Antithrombotic Treatment:* Follow AHA/ACC/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with AF. AF patients with reversion to sinus rhythm within 48h: No anticoagulation treatment.
Patients with AF prolong > 48 h: oral anticoagulation medications according CHADS₂ Scale

Score = 0: Aspirin

Score = 1: Aspirin or anticoagulation with warfarin (INR 2.0 -3.0)

Score > 1: Anticoagulation with warfarin (INR 2.0 - 3.0).

2.2.4.2. AF management during euthyroidism phase: All patients were re-examined every 4-8 weeks to evaluate thyroid function and cardiac rhythm. Patients with persistent AF after achieved euthyroidism were maintained with antithyroid drugs, anticoagulation, and beta blockers until reversion to sinus rhythm. After 4 months, persistent AF was considered to get electrical cardioversion at Heart Institute

Patients, reversed to sinus rhythm, were follow up until end of study (6 months).

2.2.4.3. Record all complications, that may relate to AF: Heart failure, stroke, and death...

2.2.5. Study variables:

2.2.5.1. Hyperthyroidism: Clinical symptoms of hyperthyroidism, and TSH < 0.10 mU/ml and FT4 > 22.0 pmol/l or FT3 > 6.5 pmol/l.

2.2.5.2. Causes of hyperthyroidisms: 3 groups: (1) Graves' disease, (2) Toxic adenoma and toxic multinodular goiter, and (2) Other causes

2.2.5.3. Atrial fibrillation definition: On the ECG, rapid oscillations, or fibrillatory waves that vary in amplitude, shape and timing, replace consistent P waves. Classification of AF:

Paroxysmal AF: AF that terminates spontaneously or with intervention within 7 days

Persistent AF: Continuous AF that last more than 7 days and do not self-terminate

Long-standing persistent AF: Continuous AF that last > 12 months

Chronic AF: The patient and clinician make a joint decision to stop further attempts to restore and/or maintain sinus rhythm

2.2.5.4. Signs of ischemic heart disease or myocardial infarction on ECG: T wave (-), ST elevation, or Q wave

2.2.5.5. Heart failure: Definition according the Guidelines of Vietnam Heart Association. Heart failure is classified according to NYHA functional classification.

2.2.5.6. Echocardiographic variables: Normal left atrial size \leq 35 mm (Vietnam Heart Institute); Normal EF is from 50 – 70%, Hyperdynamic: EF > 70% (American College of Cardiology, European Society of

Cardiology). Mild, moderate and severe pulmonary hypertension with pulmonary artery pressure is from 25 – 40; 40 – 55 and more than 55 mmHg, respectively

2.2.5.7 *Other variables:* Age (years), duration of hyperthyroidism (months), duration of AF (months), hypertension according JNC - VII

2.2.6. Devices and blood tests

2.2.6.1. *Biochemistry tests were done at Dept of Biochemistry – Bachmai Hospital*

- The serum level of FT3 and FT4. Normal ranges were 12 - 22 pmol/l for FT4, and 3.5 - 6.5 pmol/l for FT3.
- The serum level of TSH. Normal range was 0.27 – 4.2 mU/ml.

2.2.6.2. International Normalized Ratio (INR) was measured on the Sysmex CA System at Dept of Hematology. Normal range = 0.8 – 1.2.

2.2.6.3. *Functional tests at Bachmai Hospital:* 12-lead ECG were performed at Dept of Endocrinology and Heart Institute. Thyroid ultrasound at Department of Endocrinology. Thyroid scan and I¹³¹ uptake was done at Nuclear Medicine Center, and echocardiography were performed at Heart Institute.

2.3. Statistical analysis: The data were analyzed with SPSS version 16.0. Continuous variables were reported as mean \pm SD. Categorical variables were expressed as percentages. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

CHAPTER 3: RESULTS

From March 2010 to May 2013 we selected 114 hyperthyroidism patients satisfying inclusion criterias, including 57 patients with atrial fibrillation (group A) and 57 patients with sinus rhythm (group B).

Table 3.1: Baseline characteristics of patients in the study

Baseline characteristics	Group A	Group B
Mean age (years)	54.05 \pm 11.19	46.85 \pm 13.16
Gender (M/F)	23/ 34	18/ 39
Duration of hyperthyroidism (month)	5.57 \pm 10.87	2.07 \pm 2.21
Graves'/ Toxic nodular goiter (n)	55/ 2	57/ 0
Heart failure/ No heart failure (n)	20/ 37	2/ 55

3.1. Characteristic of hyperthyroidism patients with AF:

3.1.1. Clinical characteristics:

3.1.1.1. Age and gender:

Table 3.2: Age and gender distribution

Group age	Men	Women	Total
30 - 39	6	0	6 (10.53)
40 - 49	4	8	12 (21.05)
50 - 59	9	16	25 (43.86)
≥ 60	4	10	14 (24.56)
Total	23	34	57 (100)

Mean age was 54.05 ± 11.19 years old (from 30 – 76). Patients aged ≥ 50 account for 68.42%. The ratio of women/men was 1.48.

3.1.1.2. *Duration of hyperthyroidism:* 16 patients had hyperthyroidism for ≤ 1 month (28.07%); 19 patients had hyperthyroidism from more than 1 to 3 months (33.33%), and 22 patients had hyperthyroidism for more than 3 months (38.60%). Mean duration of hyperthyroidism was 5.57 ± 10.87 months (0 - 12 months).

3.1.1.3. Duration of atrial fibrillation:

Table 3.3: Duration of AF

Duration of AF (months)	n	%
0 (<i>know AF at admission</i>)	37	64.91
1 – 4	14	24.56
> 4	6	10.53
Total	57	100

Duration of AF was 2.63 ± 8.81 month (0 - 60 months)

3.1.1.4. *Heart rate:* Baseline heart rate of all 57 patients was 109.0 ± 16.0 bpm (range from 75 to 150 bpm). 10 patients had tachycardia, heart rate > 100 bpm (accounts for 17.54%)

3.1.1.5. *Heart failure:* 20 patients had heart failure on clinical examination, accounts for 35.09%, including 18 patients (31.58%) on class NYHA II and 2 patients (3.51%) on class NYHA III

3.1.2. *FT4 and TSH levels:* Mean levels of FT4 and TSH were 72.95 ± 27.93 pmol/L và 0.0059 ± 0.0016 mU/L, respectively.

3.1.3. Echocardiographic results:

3.1.3.1. Valvular regurgitation:

Table 3.4: Valvular regurgitations discovered by echocardiography

Valvular regurgitation	Level	n	%
Mitral regurgitation	Mild	21	36.84
	Moderate - Severe	24	42.10%
Tricuspid regurgitation	Moderate – Severe	3	5.26
Aortic regurgitation	Mild	17	29.82
Total		48	84.21

There were 6 patients with mitral valve prolapsed (10.5%), all have mitral valve regurgitation.

3.1.3.2. Left atrial size, ejection fraction and PAP

Table 3.5: Left atrial size, ejection fraction and PAP

Echocardiographic parameters	n	%	
Left atrial size (mm)	≤ 35	27	47.37
	> 35 - 40	14	24.56
	> 40	16	28.07
	Mean	36.87 ± 6.17	
Ejection fraction (%)	> 70	14	24.56
	50 – 70	40	70.18
	40 – 49	3	5.26
	Mean	63.69 ± 8.71	
PAP (mmHg)	25 – 40	25	43.86
	41 – 55	25	43.86
	> 55	7	12.28
	Mean	43.98 ± 11.09	

There was 52.7% of patients had left atrial enlargement (> 35 mm); 5.3% of patients had low EF (< 50%), and 56.1% of patients had moderate to severe PH (>40 mmHg).

3.2. Factors related to atrial fibrillation in hyperthyroidism:

3.2.1. Factors related to the occurrence atrial fibrillation :

3.2.1.1. Age and gender:

Table 3.6: Comparison of age between 2 groups

Group age	Group A (n = 57)		Group B (n = 57)	
	n	%	n	%
< 40	6	10.53	14	24.56
40 - 49	12	21.05	18	31.58
50 – 59	25	43.86	15	26.32
≥ 60	14	24.56	10	17.54
Mean	54.05 ± 11.19		46.85 ± 13.16	
p	< 0.01			

Patients in AF group were significantly older than patients in sinus rhythm group. Proportion of patients aged ≥ 50 years old wasn't significant differences between groups (68.42% vs 53.86%)

There were no significant differences between 2 groups in women/men ratio

3.2.1.2. Duration of hyperthyroidism:

Table 3.7: Duration of hyperthyroidism between 2 groups

Duration of hyperthyroidism	Group A (n = 57)		Group B (n = 57)	
	n	%	n	%
≤ 1 month	16	28.07	34	59.65
> 1 – 3 months	19	33.33	17	29.82
> 3 months	22	48.60	6	10.53
Median	2	22.81	1	59.65
Mean duration	5.57 ± 10.87		2.07 ± 2.21	
p-value	< 0.05			

Duration of hyperthyroidism in AF group was longer than sinus group about 3.5 months: 5.57 ± 10.87 vs 2.07 ± 2.21 (p < 0.05)

3.2.1.3. FT4 and TSH levels were not differences between groups: 72.95 ± 27.93 vs 74.93 ± 23.25 pmol/L, and 0.006 ± 0.002 vs 0.008 ± 0.011 mU/L (p > 0.05)

3.2.2. Factors related to consequences of atrial fibrillation :

Table 3.8: Cardiovascular symptoms in 2 groups

Cardiovascular symptoms		Group A (n = 57)		Group B (n= 57)		p
		n	%	n	%	
Heart rate	≤ 100	47	82.46	49	85.96	
	> 100	10	17.54	8	14.04	
	Mean	109.0 ± 16.0		107.4 ± 15.3		
Heart failure		20	35.09	2	3.51	

There were no significant differences between groups in heart rate, and blood pressure. Incidence of heart failure in patients of AF group was 10 times higher in patients of sinus rhythm groups (35.9 vs 3.5%).

3.2.3. Echocardiographic results:

3.2.3.1. Left atrial size (mm)

Table 3.9: Comparison of left atrial size between 2 groups (mm)

Left atrial size (mm)		Group A (n = 57)		Group B (n= 57)		p
		n	%	n	%	
≤ 35		27	47.37	43	75.44	
> 35	> 35- 40	14	24.56	10	17.54	
	> 40	16	28.07	4	7.02	
Mean size		36.87 ± 6.17		32.94 ± 6.26		< 0.001

Prevalence of left atrial size > 35 mm was significant higher in AF group than in sinus group (p < 0.001).

3.2.3.2. Ejection fraction - EF (%)

Table 3.10: Comparison of ejection fraction between 2 groups

Ejection fraction (%)	Group A (n = 57)		Group B (n= 57)		p
	n	%	n	%	
> 70	14	24.56	18	31.58	
50 – 70	40	70.,18	39	68.42	
< 50	3	5.26	0	0	
Mean EF	63.69 ± 8.71		67.54 ± 6.32		< 0.05

Prevalence of EF > 70% was higher in sinus rhythm group than in AF group (p > 0.05)

3.2.3.3. Pulmonary artery hypertension (mmHg)

Table 3.11: Comparison of PAP between 2 groups (mmHg)

PAP (mmHg)	Group A (n = 57)		Group B (n= 57)		p
	n	%	n	%	
< 25	0	0	2	3.51	
25 – 40	25	43.86	43	75.44	
41 - 55	25	43.86	12	21.05	
> 55	7	12.28	0	0	
Mean PAP	43.98 ± 11.09		34.64 ± 8.41		< 0.001

Prevalence of pulmonary artery hypertension > 40 mmHg in AF group was higher than in sinus rhythm group (56.14 vs 21.05%, p < 0.001)

3.2.3.4. Valvular regurgitations on echocardiography

Table 3.12: Comparison of valvular regurgitations between 2 groups

Valvular regurgitation		Group A		Group B		p
		n	%	n	%	
Mitral	Mild	21	36.84	21	36.84	
	Moderate–severe	24	42.10	2	3.51	
Aortic	Mild	17	29.82	0	0	
Total		48	84.21	23	40.35	< 0.001

Prevalence of mitral valve prolapsed in AF group was 10.5%, and in sinus group was 0%

3.3. Treatment of AF in hyperthyroidism patients after 6 months:

3.3.1. Hyperthyroidism treatment:

3.3.1.1. Medical treatment in 34 patients (59.65%)

Table 3.13: Results of hyperthyroidism treatment with antithyroid drugs

Visit	Methimazole dosage	Mean FT4	Mean TSH
1 st	20.0 ± 5.39	34.49 ± 18.96	0.005 ± 0.001
2 nd	14.04 ± 6.93	24.30 ± 17.26	0.317 ± 1.522
3 rd	12.38 ± 5.83	17.39 ± 12.66	0.855 ± 1.981
4 th	9.29 ± 4.32	13.03 ± 4.41	1.853 ± 3.177
5 th	7.50 ± 2.74	16.38 ± 12.26	1.360 ± 2.247

At 2nd visit (weeks 8), FT4 and TSH were significant improved. At 3rd visit (weeks 14), mean FT4 and TSH were in normal range.

3.3.1.3. *Radioiodine therapy (RAI)* in 23 patients (40.35%), from 1st week to 9th week. Most patients had dose of 7 mCi.

3.3.1.5. *Results of hyperthyroidism treatment in all 57 patients:*

Table 3.14: Thyroid function of 57 patients after 6 months

Thyroid function after 6 months	Medical treatment (n=34)		RAI (n = 23)		Total	
	n	%	n	%	n	%
Euthyroidism	8	23.53	3	13.04	11	19.30
Hypothyroidism	1	2.94	7	30.44	8	14.03
Hyperthyroidism	10	29.41	8	34.78	18	31.58
Unknown	15	44.12	5	21.74	20	35.09

After 6 months, 26.49% of patients in medical treatment group and 43.48% of patients in RAI group were free of hyperthyroidism ($p > 0.05$). The mean time from starting of treatment to euthyroidism restoration wasn't difference significantly (17.4 ± 6.3 vs 18.5 ± 3.4 weeks).

3.3.2. *Results of atrial fibrillation management:*

3.3.2.1. *Reversion rate:* After 6 months, 33 AF patients reversed spontaneously to the sinus rhythm (57.89%). The mean interval between start of hyperthyroidism treatment and sinus rhythm restoration in all 33 patients was 5.9 ± 7.3 weeks

Table 3.16: Interval between start of treatment to sinus rhythm restoration

Time (weeks)	All 33 patients		16 persistent AF patients	
	n	%	n	%
≤ 4	21	63.64	4	25.0
$> 4 - 8$	3	9.09	3	18.75
$> 8 - 12$	2	6.06	2	12.5
$> 12 - 16$	4	12.12	4	25.0
$> 16 - 26$	3	9.09	3	18.75
Mean	5.94 ± 7.27		11.18 ± 7.45	

Rate of reversion during first 16 weeks of treatment was 91.9%. At time of reversion, 30 patients (90.9%) were hyperthyroidism but FT4 levels were less than 26 pmol/L in 14 patients.

3.3.2.2. Results of rate control: 77.2% of patients were treated by beta blockers, and 19.3% of patients were treated by digoxin.

Table 3.17: Heart rate at each visit

Visit	Patients on beta blockers	Heart rate (bpm)	Min - Max
1	23	86.43 ± 11.28	62 – 110
2	18	86.23 ± 10.22	72 – 110
3	15	84.30 ± 9.0	72 – 100
4	12	83.07 ± 11.21	60 – 100
5	4	83.0 ± 9.44	72 – 100
6	2	82.67 ± 2.31	80 – 84

At the 1st visit (after 2.5 weeks), heart rate were controlled to ≤ 110 bpm in 100% of patients. From 3rd visit (week 14), heart rate was completely controlled to ≤ 100 bpm.

3.3.2.3. Anticoagulation treatment: 100% of patients were treated with Aspirin within 24h, and 5 patients (8.77%), were treated with Sintrom.

3.3.2.4. Complications during treatment and follow up: One patient had AF recurrence and another patient died at 8th weeks of treatment

3.3.3. Predicting factors of reversion to sinus rhythm: Comparison of characteristics between the Responders (sinus rhythm restored) and Non-Responders (remain in AF)

3.3.3.1. Age:

Table 3.18: Rate of reversion and remain in AF by age

Age group	Sinus rhythm restored (n = 33)		Remain in AF (n = 24)		Total
	n	%	n	%	
< 50	7	38.89	11	61.11	18
≥ 50	26	66.67	13	33.33	39
Mean age	56.93 ± 9.45		50.87 ± 11.72		57
OR (95% CI)	0.32 (0.10 – 1.01), p > 0.05				

Sinus rhythm restoration was more prevalent in patients aged 50 or older, but the difference was not statistically significant (p > 0.05).

3.3.3.3. Duration of hyperthyroidism

Table 3.19: Rate of reversion and remain in AF by duration of hyperthyroidism

Duration (months)	Sinus rhythm restored (n =33)		Remain in AF (n = 24)		Total
	n	%	n	%	
≤ 1	9	27.28	7	29.17	16
> 1	24	72.72	17	70.83	41
Mean	2.66 ± 1.96		5.00 ± 4.63		p < 0,05
OR (95% CI)	0.91 (0.28 – 2.93)				p > 0.05

Duration of hyperthyroidism in patients with sinus rhythm restored was significantly lower than in patients remain in AF after treatment (p < 0.05). However, we can't find the threshold to predict the reversion of sinus rhythm.

3.3.3.4. Duration of atrial fibrillation

Table 3.20: Rate of sinus rhythm restored and remain in AF by duration of AF

Duration (month)	Sinus rhythm restored (n =33)		Remain in AF (n = 24)		Total
	n	%	n	%	
< 1	25	67.57	12	32.43	37
≥ 1	8	40.00	12	60.00	20
Mean	0.78 ± 2.23		5.17 ± 13.08		p > 0.05
OR (95% CI)	3.12 (1.01 – 9.66), p < 0.05				p < 0.05

The ability of reversion to sinus rhythm was 3.1 time higher in new-onset AF patients than in patient with duration of AF ≥ 1 month.

3.3.3.5. *FT4 level:* There was no significant difference in FT4 level between 2 groups: 74.63 ± 25.83 vs 71.72 ± 30.98 pmol/L, (p > 0.05)

3.3.3.6. *Heart failure status:* The ability of reversion to sinus rhythm was 2.3 times higher in no heart failure patients than in heart failure patients but not statistically significant

3.3.3.7. *PAP, left atrial size and ejection fraction:*

Table 3.21: Prevalence of reversion to the sinus rhythm and remain in AF by echocardiographic variables:

Echocardiographic variables			Sinus rhythm restored (n = 33)		Remain in AF (n = 24)		Total
			n	%	n	%	
PAP (mmHg)	≤ 55	25-40	15	60.0	10	40.0	25
		41-55	17	68.0	8	32.0	25
	> 55		1	14.29	6	85.71	7
	Mean		41.91 ± 7.46		46.83 ± 14.41		57
	p-value		> 0.05				
	OR (95% CI)		10.67 (1.19 – 95.73). p < 0.05				
Left atrial size (mm)	≤ 40	≤ 35	18	69.23	8	30.77	26
		> 35- 40	10	66.67	5	33.33	15
	> 40		5	31.25	11	68.75	16
	Mean		35.21 ± 5.33		39.39 ± 6.51		57
	p-value		0.01				
	OR (95% CI)		4.74 (1.36 – 16.46). p < 0.05				
EF (%)	≤ 70	< 50	0	0	3	100	3
		50 - 70	20	50.0	20	50.0	40
	> 70		13	92.86	1	7.14	14
	Mean		65.98 ± 8.44		60.45 ± 8.02		57
	p-value		< 0.05				
	OR (95% CI)		14.95 (1.79 – 124.6). p < 0.05				

The ability of reversion to sinus rhythm was significantly higher in patients with PAP ≤ 55 mmHg; left atrial ≤ 40 mm and EF > 70%.

3.3.3.8. Treatment method for hyperthyroidism

Table 3.22: Rate of reversion to the sinus rhythm by hyperthyroidism treatment methods

Treatment methods	Medical treatment (n=34)		RAI (n = 23)		Total
	n	%	n	%	
Sinus rhythm restored	19	55.88	14	60.87	33
Remain in AF	15	44.12	9	39.13	24
p-value	> 0.05				

There were no significant differences between the groups in the rate of reversion to the sinus rhythm by treatment methods

CHAPTER 4: DISCUSSIONS

4.1. Clinical. laboratory characteristics of hyperthyroidism patients with AF:

4.1.1. *Clinical characteristics*

4.1.1.1. *Age:* Hyperthyroidism patients with AF in our study were old. mean age was 54.1 and 68.4% of patients were more than 50 years old. but no patients aged younger than 30 years old. Because our patients were newly diagnosed so they were younger than patients in the works in Europe. where mean age of patients was more than 64 years old

4.1.1.2. *Gender:* Hyperthyroidism always was more common in women. but AF usually was more common in me. Women/men ratio in our study was only 1.48 but it was much lower than many studies on hyperthyroidism in Vietnam.

4.1.1.3. *Duration of hyperthyroidism:* Most of our patients had long duration of hyperthyroidism. with mean duration was 5.6 months. Long hyperthyroidism can alter cardiac structure and function such as pulmonary artery hypertension. left atrial enlargement ... all were strong risk factor of AF.

4.1.1.4. *Causes of hyperthyroidism:* 55 patients (96.49%) were Graves' disease. Other 2 patients was toxic adenoma and toxic multinodular goiter.

4.1.2. *Cardiovascular symptoms:*

4.1.2.1. *Duration AF:* AF is an arrhythmia with severe symptoms such as palpitation or chest pain. that forced them to go to hospital. That's why. 68.42% of our patients know AF at time of admission. Duration of AF of 57 patients was 2.63 months. If we drop out 2 patients with longest AF (28 and 60 months). then mean duration in 55 patients was about 1 month. it was a big advantages for reversion to sinus rhythm.

4.1.2.2. *Heart rate:* mean heart rate in our patients was 109 bpm. and 34 patients have heart rate in the normal range (≤ 90 bpm). At least. 8 hyperthyroidism patients with AF were treated with beta blockers or digoxin at Heart Institute. before going to my Department.

4.1.2.3. Blood pressure: Hyperthyroidism can cause lone systolic hypertension. Because we removed known hypertensive patients at screening so there were only 3 hypertensive patients in study group.

4.1.2.4. Heart failure: 35.09% of AF patients had heart failure. most ((90%) was at NYHA class II because they were newly diagnosed patients with short duration of heart failure.

4.1.3. FT4 and TSH levels: In our study. mean FT4 level was high (72.95 ± 27.93 pmol/L) and mean TSH level was low ($0.006\mu\text{U/ml}$). We think that they were long standing and late diagnosed.

4.1.4. Echocardiographic results:

4.1.4.1. Left atrial size: Both hyperthyroidism and AF can dilate cardiac chambers. including left atrial. Left atrial enlargement was strong risk factor of AF. The average left atrial size of our patients was 36.87mm, and up to 52.63% of them had left atrial size > 35 mm.

4.1.4.2. Ejection fraction - EF: Hyperthyroidism increases EF but AF may impair cardiac function because of increasing ventricular rate associated with in-effective beats. Although the average EF of AF patients was in normal rang (63.7%) but 5.26% of these patients had low EF ($< 50\%$).

4.1.4.3. Pulmonary artery pressure: There are many reasons of pulmonary artery hypertension in Graves' disease. In AF group, 100% of patients had pulmonary artery pressure > 25 mmHg, and the highest was 83 mmHg.

4.1.4.4. Valvular regurgitation: There were several causes of valvular regurgitation in AF patients, such as mitral valve prolapsed, cardiac chambers dilation... We found 48 patients with valve regurgitation on echocardiography, most were mitral valve regurgitation. Besides, 6 people had mitral valve prolapsed (10.53%).

4.2. Factors related to AF in patients with hyperthyroidism:

4.2.1. Factors related to appearance of AF

4.2.1.1. Age and gender: In our study, AF patients were 7.2 years older than patients with sinus rhythm (54.1 vs 46.9 years). All AF patients were ≥ 30 but 14.04% of sinus patients were < 30 years old, and patients aged ≥ 50 years old were more prevalent in AF group (68.42% vs 43.86%). These data shows that advanced age was involved in mechanism of AF in hyperthyroidism patients.

Risk of AF in men was higher than in women. Abut two-third of our patients were > 50 years old. That's why men patients proportion was more in AF group compare to sinus group (40.4 vs 31.6%).

4.2.1.3. Duration of hyperthyroidism: In our study, 71.9% of AF patients had hyperthyroidism > 1 month. But in the sinus rhythm group, this prevalence was only 40.3%. Duration of hyperthyroidism was significantly longer in the patients of AF group than in those of sinus group (5.6 vs 2.1 months).

4.2.1.4. Causes of hyperthyroidism: Only 2 patients had hyperthyroidism by toxic nodular goiter, both in AF group. Although the number was small but it were consistent with other studies that toxic nodular goiter were more vulnerable to AF than Graves' disease.

4.2.1.5. FT4 and TSH levels: We didn't find the difference of FT4 and TSH levels between 2 groups. Perhaps they were all late diagnosed with long standing hyperthyroidism.

4.2.2. Cardiovascular symptoms: In our study, it seems that AF don't affect to ventricular rate. Reasons were (1) all patients in 2 groups had similar hyperthyroidism level, and (2) 8 AF patients (14.04%) was already treated by beta blockers or digoxin pre-hospitalization. In contrast. prevalence of heart failure in AF group was much higher than in sinus rhythm group (35.09% vs 3.51%). Siw C.H found that AF was strong predicting factors of congestive heart failure (OR = 37.4).

4.2.3. Echocardiographic parameters:

4.2.3.1. Left atrial enlargement: Patients in AF groups had larger left atrial. and more patients had left atrial > 35 mm compare to patients with sinus rhythm. Data from the Framingham study showed that 39% increase in risk of AF per 5-mm increment of left atrial size.

4.2.3.2. Changing of ejection fraction (EF): EF was significant lower in the patients of AF group than in those of sinus group ($p < 0.005$). EF less than 56% was more prevalent in AF group than in sinus group (19.3 vs 3.5%).

4.2.3.3. Increase PAP: Patients in AF groups had higher PAP, and more patients had PAP > 30 mmHg compare to patients with sinus rhythm due to longer duration of hyperthyroidism in AF groups.

4.3. Results of AF management after 6 months of treatment:

4.3.1. Hyperthyroidism treatment and results: Big advantage of medical treatment was early euthyroidism restoration, it provided good condition for spontaneously reversion to sinus rhythm. However. I^{131} usually lead to stable euthyroidism.

After 6 months, euthyroidism and hypothyroidism were achieved in 33.3% of patients (43.5% in RAI and 26.5% in medical treatment group). In average, euthyroidism was achieved after 17.7 weeks (8 - 24 weeks). The curing rate for hyperthyroidism was low because the patients were followed up in only 6 months

4.3.2. Results of atrial fibrillation:

4.3.2.1. Rhythm reversion: Treatment of hyperthyroidism is frequently associated with reversion to sinus rhythm. After 6 months of treatment., AF conversed to sinus rhythm in response to hyperthyroidism treatment in 33/57 patients, and thus the conversion rate was 57.9%, including 17 paroxysmal AF patients. This rate was low compare to the work of Nakawaza and Irynal T, with 62% and 65.9%. Spontaneously reversion was expected in patients < 50 years old, but the mean age of our patients was 54, and they didn't have the optimal hyperthyroidism treatment. However, after excluding discontinued patients, our rate of reversion was similar to Nakazawa and Irynal.

The mean interval between start of hyperthyroidism treatment and sinus rhythm restoration in all 33 patients was 5.9 weeks, and in 16 persistent AF patients was 11.2 weeks. Majority of reversion happened in the first 16 weeks of treatment (91.9%), and nearly two-third of reversion (63.6%) was in the first 4 weeks. Nakawaza found three-quarters of those with spontaneous reversion was within 3 weeks of becoming euthyroid. In our experience. physicians should consider cardioversion if AF was still present after the patients had hyperthyroidism treatment for more than 4 months

At time of reversion, 30/33 patients (90.9%) was hyperthyroidism. but FT4 level decreased to near normal (< 26 pmol/l) in 14 patients (42.4%). It means most of the patients with successful conversion were hyperthyroidism at time of sinus rhythm reversion.

4.3.2.2. Control heart rate: To control heart rate, we choose Metoprolol and Bisoprolol, which were available in Dept of Pharmacy. Heart rate were significantly improved after 2.5 weeks of treatment with beta blockers and antithyroid drugs. Study of Fierro showed a stronger therapeutic responsiveness to specific antiarrhythmic therapy after euthyroidism restored

4.3.2.3. Anticoagulation treatment: Whether patients with hyperthyroidism who have AF should receive anticoagulant therapy is controversial. In our study, patients had anticoagulant therapy based on CHADS₂ Scale. We

didn't record any case with thromboembolism during 6 months of follow up.

4.3.2.4. *Complications*

AF recurrence: The AF recurrence rate remains up to 60% after one year of treatment, and subtle/recurrence hyperthyroidism were important causes. In our study, one patient had AF recurrence because of stopping antithyroid drug. She was put on medical treatment again, got euthyroidism, then sinus rhythm reversion happened at week 28.

Death: Studies found that hyperthyroidism patients with AF had higher mortality compared to normal individuals. In our study, a 60 years old women died at 8th week of treatment, when sinus rhythm was restored and hyperthyroidism was improved. She had cardiac arrest at Bachmai hospital, and blood tests excluded myocardial infarction. According Biondi, cardiovascular risks and fatal risks still exist even when sinus rhythm was restored because of recurrent arrhythmias, heart failure, and coronary artery disease...

4.3.3. *Predicting factors of spontaneously reversion to the sinus rhythm*

4.3.3.1. *Age:* Mean age of patients reversed to the sinus rhythm was higher than patients remain in AF (56.93 vs 50.87), like the findings of Yamamoto M (51.3 vs 44.6). The rate of reversion to sinus rhythm in group < 50 years old was lower than in group \geq 50 years old but insignificant, in contrast to other studies, which found the restoring of sinus rhythm usually develops in patients < 50 years of age, while in older patients AF tends to be resistant to treatment. In order to explain this confliction, we conducted a comparison and found that in group < 50 years old, there were more male patients, with longer duration of hyperthyroidism and AF, more patients with heart failure, especially treatment dropout rate were statistically significant higher compared with patients \geq 50 years old.

4.3.3.2. *Gender:* Earlier studies showed that sinus rhythm was more difficult to restore in male patients because of high prevalence of smoking, heart or lung disease... In our study, the ability of conversion to sinus rhythm in female was 2.7 times higher than male but not statistically significant, possibly due to the small sample size and dropout proportion of male patients.

4.3.3.3. *Duration of pre-treatment hyperthyroidism and AF:* There was little data on the association between duration of hyperthyroidism with the

ability of reversion to sinus rhythm in AF patients. In our study, the average duration of hyperthyroidism in patients with reversion was significantly lower than in patients remain in AF (2.7 vs 5.0 months) but we can't find a cut-off time to predict reversion.

Duration of pre-treatment AF is the valuable predicting factor of sinus rhythm reversion. As the duration of AF goes longer, the spontaneous conversion rate declines, especially when AF last for more than 4 months. In our study, the duration of pre-treatment AF was longer in the patients remain in AF than in those with reversion, but not statistically significant. However, 75.8% of patients with reversion had AF < 1 month and the ability of conversion to sinus rhythm in new-onset AF patients (< 1 month) was significantly 3.1 time higher than in long AF patients (\geq 1 month). Long duration of AF may cause atrial enlargement and development of more re-entrant atrial circuits, these factors lead to permanent AF. Infact, left atrial was larger in the patients remain in AF than in those with reversion.

4.3.3.4. Baseline FT4 and TSH levels were not predictors. Perhaps severity of the hyperthyroidism, expressed by FT4 and TSH levels, affect much to the appearance of AF but not to the reversion of AF

4.3.3.5. Heart failure were not predictor. Our patients were all newly diagnosed, some patients had mild and moderate heart failure, so it din't affect much to the results of AF treatment. In addition, heart failure was due to tarchycardia. and control heart rate may lead to improvement of heart failure. Actually. hear rate was controlled to < 100 bpm after 2.5 weeks of treatment in majority of patients.

4.3.3.6. Pulmonary artery hypertension: Patients with PAP \leq 55 mmHg were more likely to have reversion to the sinus rhythm compare to the patients with PAP > 55 mmHg (95%CI = 10.7). Patients with reversion may have better treatment (more patients had FT4 at level < 26 pmol/L) because Siw found that pulmonary artery hypertension due to hyperthyroidism usually had no symptoms, and it can return to normal level when euthyroidim was restored, promoted the reversion of AF.

4.3.3.7. Left atrial size: Ability of reversion to sinus rhythm in patients with left atrial size \leq 40 mm was 4.7 times higher in patients with left atrial size > 40 mm. Left atrial dilation increased electrical instability together with increased fibrosis, re-create the entry... which increases the risk of developing and persistent AF.

4.3.3.8. Ejection fraction: The ability of reversion to sinus rhythm in patients with $EF > 70\%$ was 14.9 times higher in patients with $EF \leq 70\%$. ZH Zhou found the significant difference on EF between 2 groups after achieving euthyroid. In hyperthyroidism patients with AF, normal EF can't exclude heart failure. it means normal EF may be a sign of long standing hyperthyroidism and AF, which has negative impact to rhythm disturbance.

4.3.3.9. Method treatment hyperthyroidism: The percentage of reversion to sinus rhythm was higher in patients treated with I^{131} than in patients treated with antithyroid drugs but not significant. However, if the patients were followed up longer. the rate of reversion would be significantly difference because of increasing the percentage of euthyroidism and hypothyroidism in patients treated with I^{131}

4.3. Study limitations: We used convenient sample because newly diagnosed hyperthyroidism with AF is rare disease. The other limitation were patients in AF group are older patients in sinus rhythm group. and patients were followed up in only 6 months. Despite of that, our study presents effect of hyperthyroidism treatment to AF reversion. that may prevent fatal complications. It is useful for physicians to find evidents from this study to apply in clinical practice.

CONCLUSIONS

1. Clinical. laboratory characteristics of hyperthyroidism patients with AF:

- Mean age was 54.1 years old; Women/men ratio was 1.48/1.
- Mean duration of hyperthyroidism and AF were 5.6 and 2.6 months. respectively. Mean serum level of FT4 and TSH were 72.95 pmol/l and 0.006 μ U/ml, respectively
- 35.1% of patients had clinical heart failure. On echocardiography, 52.6% of patients had left atrial size > 35 mm. with mean size was 36.87 mm; 100% of patients had pulmonary artery hypertension > 25 mmHg. with mean pressure was 43.98 mmHg; and 5.26% of patient had $EF < 50\%$. Besides, 84.2% of patients had valvular regurgitation, and 10.5% of patients had mitral valve prolapse

2. Factors related to AF in hyperthyroidism patients. In comparison to hyperthyroidism patients with sinus rhythm:

- Patients with AF were 7.2 years older; longer duration of hyperthyroidism; higher prevalence of heart failure; larger left atrial, more pulmonary artery hypertension, and more patients with decreased EF, more patients with valvular regurgitation and mitral valve prolapse. All were statistically significant.
- There were no significant differences on gender, FT4 and TSH levels, and heart rate ($p > 0.05$)

3. Results of AF management after 6 months of treatment

- **Hyperthyroidism treatment:** 59.6% of patient had medical treatment. 40.4% of patients had I¹³¹ therapy. After 6 months: 33.3% of patients achieved euthyroidism and hypothyroidism
- **Rhythm control:** 57.9% of patients reversed spontaneously to sinus rhythm. after 5.9 weeks. Among them, 63.6% of patients had reversion in the first 4 weeks, and only 9.1% of patients had reversion after 16 weeks. At time of reversion, 90.9% of patients were hyperthyroidism
- **Rate control and anticoagulation therapy:** Heart rate was < 90 bpm after 2.5 weeks of treatment.
- **The main predictors of sinus rhythm reversion:** Duration of pre-treatment AF < 1 month (OR = 3.1); PAP ≤ 55 mmHg (OR = 10.7); Left atrial size ≤ 40 mm (OR = 4.7) and EF $> 70\%$ (OR = 14.9)

RECOMMENDATIONS

1. The following hyperthyroidism patients should have intensive hyperthyroidism treatment to prevent AF: Old age, long duration of hyperthyroidism, or patients with large left trial, moderate to severe pulmonary hypertension, low EF, mitral regurgitation or mitral prolapsed on echocardiography
2. The following hyperthyroidism patients with AF should have intensive treatment to restore sinus rhythm: Duration of hyperthyroidism < 1 month, PAP ≤ 55 mmHg, left atrial size ≤ 40 mm, and EF $> 70\%$.

**THE LIST OF WORKS HAS PUBLISHED AND
RELATED TO THE THESIS**

1. Nguyen Quang Bay, Pham Gia Khai, Nguyen Khoa Dieu Van (2012).
Clinical, laboratory features and risk factors of atria fibrillation in
hyperthyroidism patients. Journal of Medical Research. Supplement, Vol
80, No 3. May, 2012: 13 – 19
2. Nguyen Quang Bay, Pham Gia Khai, Nguyen Khoa Dieu Van (2015).
Management of atrial fibrillation in patients with
hyperthyroidism. Journal of Endocrinology and Diabetes. No 16: 88 - 92.