

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN THỊ MINH LÝ

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN TIÊN LƯỢNG
Ở BỆNH NHÂN TĂNG ÁP LỰC ĐỘNG MẠCH PHỔI
TRUNG BÌNH ĐẾN NẶNG**

Chuyên ngành : Nội Tim mạch

Mã số : 62720141

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2020

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

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS. TS. NGUYỄN LÂN VIỆT

2. PGS.TS. NGUYỄN LÂN HIẾU

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án tiến sĩ cấp Trường tổ chức tại Trường Đại Học Y Hà Nội.

Vào hồi giờ phút, ngày tháng năm 2020.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện trường Đại Học Y Hà Nội

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề

Tăng áp lực động mạch phổi (TALĐMP) là một tình trạng bệnh lý mạn tính liên quan tới rối loạn chức năng nội mạc ở các tiểu động mạch phổi dẫn tới sự tăng dần sức cản mạch phổi. Mặc dù cơ chế bệnh sinh của TALĐMP xuất phát từ những biến đổi tại hệ tuần hoàn phổi, nhưng hệ quả suy thất phải lại là yếu tố chính gây ra các biểu hiện bệnh tật và tử vong ở nhóm bệnh nhân này.

Tăng áp lực động mạch phổi là một bệnh hiếm với tỷ lệ hiện mắc ước tính là 15 - 50 ca trong 1 triệu dân. Số liệu từ các nghiên cứu sơ bộ về TALĐMP cho thấy có sự cải thiện về tỷ lệ sống theo thời gian. Các yếu tố dự báo sống còn khá tương đồng giữa các nghiên cứu sơ bộ tại các khu vực trên Thế giới bao gồm: nguyên nhân gây TALĐMP, tuổi, giới, khả năng hoạt động thể lực, các thông số đánh giá chức năng thất phải.

Điều trị phối hợp hiện nay được coi là điều trị chuẩn đối với hạ áp lực động mạch phổi với bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng ủng hộ việc phối hợp thuốc sớm từ thời điểm chẩn đoán, nhằm cải thiện sống còn ở bệnh nhân TALĐMP.

Do các nghiên cứu về TALĐMP ở Việt Nam chưa nhiều nên kinh nghiệm rút ra từ thực tế điều trị trên đối tượng bệnh nhân Việt Nam cũng chưa được đầy đủ dẫn tới việc theo dõi điều trị, tiên lượng, tư vấn cho bệnh nhân TALĐMP ở Việt Nam chưa được đồng nhất.

Với hiện trạng như trên, tại Việt Nam thực sự cần một nghiên cứu theo dõi với thời gian đủ dài để đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng cũng như đánh giá nguy cơ và các yếu tố liên quan đến tiên lượng sống còn ở bệnh nhân TALĐMP trung bình-nặng. Vì vậy chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu đề tài: *“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan đến tiên lượng ở bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi trung bình đến nặng”*.

- 1. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi trung bình - nặng tại Viện Tim mạch Việt Nam và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.**
- 2. Nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến tiên lượng tử vong ở nhóm bệnh nhân này.**

2. Tính cấp thiết của đề tài:

Bệnh lí TALĐMP là một bệnh hiếm nhưng gây hậu quả nặng nề lên chất lượng cuộc sống và tử vong, làm giảm tuổi thọ của bệnh nhân. Vì vậy cần có nghiên cứu toàn diện về bệnh lí này từ chẩn đoán đến điều trị để cung cấp cho thầy thuốc lâm sàng kiến thức nhất định để quản lí tốt những bệnh nhân TALĐMP đặc biệt là TALĐMP trung bình - nặng, cải thiện tử vong cho bệnh nhân.

3. Đóng góp mới của luận án:

- Trình bày một nghiên cứu tổng thể và trong thời gian dài về bệnh TALĐMP trung bình - nặng về các khía cạnh lâm sàng bao gồm chẩn đoán, điều trị, các vấn đề lâm sàng liên quan, cận lâm sàng, khả năng chẩn đoán trong hoàn cảnh hiện nay của Y tế Việt Nam.

- Tìm hiểu và đưa ra một số yếu tố có giá trị dự báo tử vong ở nhóm bệnh nhân TALĐMP mức trung bình - nặng để phục vụ tiên lượng và theo dõi bệnh nhân.

4. Bố cục luận án:

Luận án gồm 136 trang. Ngoài phần đặt vấn đề (3 trang), phần kết luận (2 trang) và phần kiến nghị (1 trang) còn có 4 chương: Chương 1: Tổng quan tài liệu 47 trang, Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 17 trang; Chương 3: kết quả: 30 trang; Chương 4: Bàn luận 36 trang. Luận án gồm: 38 bảng, 18 biểu đồ, 26 hình và 135 tài liệu tham khảo chủ yếu là tài liệu tiếng Anh).

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. Định nghĩa

Tăng áp lực mạch phổi (PH-Pulmonary hypertension): là thuật ngữ chung chỉ tình trạng áp lực mạch phổi (bao gồm cả trước và sau mao mạch) trung bình tăng ≥ 25 mmHg khi nghỉ ngơi, đo trên thông tim phải.

Tăng áp lực động mạch phổi (TALĐMP) (PAH-Pulmonary arterial hypertension) thuộc nhóm I trong phân loại về PH với được định nghĩa gồm 3 tiêu chuẩn về mặt huyết động: áp lực mạch phổi trung bình ≥ 25 mmHg, áp lực mao mạch phổi bít (ALMMPB) < 15 mmHg và sức cản mạch phổi > 3 đơn vị Wood. Phân loại TALĐMP ở người lớn dựa trên

ALĐMP trung bình. Giá trị áp lực ĐMP trung bình $\geq 45\text{mmHg}$ được coi là tăng trung bình-nặng.

1.2. Cơ chế bệnh sinh

1.2.1. Những biến đổi xảy ra trên hệ mạch máu phổi

Tăng áp lực động mạch phổi có thể có nhiều nguyên nhân khác nhau nhưng đều có chung một con đường sinh lý bệnh đặc trưng bởi ba quá trình: Đáp ứng co mạch quá mức, sự hình thành vi huyết khối và sự tái cấu trúc thành động mạch phổi. Ba quá trình này sẽ tác động trên thành động mạch phổi gây ra những biến đổi chủ yếu ở hệ tiểu động mạch phổi (các động mạch có kích thước $< 300\ \mu\text{m}$), theo 3 mức độ: rối loạn chức năng nội mạc động mạch phổi, tái cấu trúc thành mạch hay nặng nhất là tổn thương dạng lưới và vi huyết khối. Tổn thương dạng lưới thường kèm theo các kênh mạch máu tân sinh xảy ra ở vị trí chia nhánh của tiểu động mạch phổi kèm huyết khối tại chỗ trong lòng mạch.

1.2.2. Ảnh hưởng của tăng áp lực động mạch phổi trên thất phải

Tăng hậu gánh thất phải mãn tính do tăng sức cản mạch phổi gây phì đại thất phải, có thể xảy ra dưới dạng có thích nghi hoặc không có thích nghi. Phì đại thất phải có thích nghi đặc trưng bởi sự phì đại đồng tâm với quá trình xơ hóa và giãn lệch tâm ở mức tối thiểu duy trì phân suất tống máu, cung lượng tim và áp lực đổ đầy trong giới hạn bình thường. Ngược lại, phì đại thất phải dạng không thích nghi với các biểu hiện của giãn lệch tâm, tăng mức độ xơ hóa, giảm mật độ các mao mạch dẫn tới giảm phân suất tống máu, giảm cung lượng tim và tăng áp lực đổ đầy.

Ở một số bệnh nhân đặc biệt là bệnh nhân bị bệnh tim bẩm sinh (TBS) có TALĐMP có một thời gian dài ổn định về lâm sàng với quá trình phì đại thất phải có thích nghi. Tuy nhiên với một số bệnh nhân TALĐMP do nguyên nhân khác như liên quan với bệnh xơ cứng bì, quá trình phì đại thất phải không thích nghi xảy ra tương đối sớm dẫn tới suy thất phải và tử vong.

1.3. Tiếp cận chẩn đoán tăng áp lực động mạch phổi

1.3.1. Đặc điểm lâm sàng

Tăng áp lực động mạch phổi có triệu chứng không đặc hiệu nên thường gây chậm trễ trong chẩn đoán. Trên lâm sàng cần nghi ngờ có

tăng áp lực mạch phổi ở mọi bệnh nhân có khó thở mà không kèm theo các triệu chứng rõ rệt của bệnh lý tim hay phổi cụ thể.

Các triệu chứng là biểu hiện của rối loạn chức năng thất phải ở các mức độ khác nhau. Mức độ nặng của bệnh được đánh giá theo phân độ cơ năng của Tổ chức Y tế Thế giới. Tăng áp lực động mạch phổi trung bình - nặng khi bệnh nhân có phân độ cơ năng III, IV; không đáp ứng đầy đủ hoặc không đạt được đích điều trị; bệnh tiến triển nặng lên mặc dù được điều trị nội khoa tối ưu.

Thăm dò (test) đi bộ 6 phút được sử dụng nhiều nhất trong các thử nghiệm lâm sàng như một tiêu chí đánh giá hiệu quả của điều trị. Quãng đường đi được trong 6 phút có mối tương quan với khả năng gắng sức, tần số tim, độ bão hòa oxy và mức độ đáp ứng khó thở.

1.3.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Xét nghiệm huyết thanh

Giá trị Pro-BNP có tương quan với mức độ nặng với tình trạng phì đại thất phải và có giá trị dự báo biến cố lâm sàng. Giá trị Pro-BNP < 300 pg/dl có tiên lượng tốt, giá trị > 1400 pg/dl liên quan với tiên lượng xấu. Bệnh nhân nên được xét nghiệm NT-proBNP định kỳ. Một trong những mục tiêu của điều trị là đưa giá trị NT-proBNP về trong giới hạn bình thường hoặc giảm dần so với khi chưa bắt đầu hoặc thay đổi điều trị.

Siêu âm Doppler tim

Siêu âm tim qua thành ngực là một thăm dò hình ảnh có giá trị trong bệnh TALĐMP. Siêu âm tim có vai trò định hướng chẩn đoán những trường hợp nghi ngờ mắc TAP và nguyên nhân gây TAP. Đồng thời với trường hợp đã chẩn đoán xác định TALĐMP, siêu âm tim giúp đánh giá mức độ nặng của bệnh, mức độ suy chức năng thất phải và theo dõi đáp ứng với điều trị.

Ở bệnh nhân TALĐMP trung bình - nặng, siêu âm tim sẽ thấy hình ảnh giãn thất phải, giãn nhĩ phải, kích thước thất trái bình thường hoặc nhỏ. Các biểu hiện của tiên lượng xấu trên siêu âm bao gồm: tràn dịch màng tim, thất trái nhỏ, vách liên thất đi ngang hoặc di động nghịch thường, rối loạn chức năng thất phải.

Kết luận của thăm dò siêu âm tim ở bệnh nhân TALĐMP nặng cần khẳng định mức độ nặng của bệnh lý TALĐMP, ảnh hưởng trên tim phải, các yếu tố tiên lượng xấu hoặc diễn biến nặng hơn so với lần khảo sát trước.

Thông tim thăm dò huyết động

Thông tim là thăm dò giúp khẳng định chẩn đoán TALĐMP. Thông tim còn cho phép đánh giá mức độ nặng của bệnh và cung cấp các giá trị huyết động có vai trò tiên lượng bệnh. Nếu được thực hiện ở trung tâm có kinh nghiệm, thủ thuật thông tim có độ an toàn khá cao, tỷ lệ xảy gặp biến chứng chỉ chiếm 1,1% và gây tử vong là 0,055%.

Thông tim còn xác định có luồng thông trái phải bất thường trong tim không dựa trên chỉ số “bước nhảy oxy”.

Thông tim đánh giá đáp ứng giãn mạch phổi trong các trường hợp TALĐMP trung bình - nặng do nguyên nhân TBS nhằm đánh giá tình trạng TALĐMP đã cố định chưa. Khi dùng thuốc giãn mạch phổi ở các bệnh nhân này, nếu ALĐMP giảm, tăng luồng thông trái phải (chủ - phổi), không làm giảm cung lượng tim thì tình trạng TALĐMP vẫn có yếu tố tăng động học do lưu lượng và áp lực. Trong trường hợp này có thể đánh giá việc đóng lỗ thông để ngăn chặn TALĐMP cố định.

1.4. Điều trị tăng áp lực động mạch phổi

Những tiến bộ gần đây trong điều trị TALĐMP đã giúp cải thiện tiên lượng ở nhóm bệnh nhân này. Có nhiều loại thuốc điều trị hạ áp ĐMP khác nhau nên việc tối ưu hóa sử dụng thuốc trong lâm sàng là cần thiết. Quyết định điều trị dựa trên tình trạng nguy cơ cụ thể của từng bệnh nhân. Vì TALĐMP là một bệnh có tính chất tiến triển nên việc đánh giá nguy cơ cần được thực hiện lặp lại ở mỗi lần khám để điều chỉnh liệu pháp điều trị. Các thuốc điều trị hiện tập trung vào ba con đường khác nhau trong cơ chế bệnh sinh, việc phối hợp thuốc được coi là điều trị tiêu chuẩn.

1.5. Tử vong và đánh giá tiên lượng ở bệnh nhân TALĐMP.

Với đặc điểm là một bệnh hiếm với tỷ lệ hiện mắc TALĐMP chỉ khoảng 15 ca trong 1 triệu dân thì dạng nghiên cứu sơ bộ, thực hiện các nghiên cứu thuần tập đa trung tâm là thích hợp để có một cái nhìn theo dõi dọc về bệnh.

Qua mỗi nghiên cứu sơ bộ, các nhà nghiên cứu đều cố gắng xây dựng một công thức đánh giá tỷ lệ sống còn dựa trên các phân tích về tương quan đơn biến và đa biến, từ đó đưa ra các thông số có giá trị dự báo tiên lượng. Một số yếu tố được quan sát thấy trong hầu hết các công thức tính toán bao gồm: giới, quãng đường đi bộ 6 phút, phân độ cơ năng và cung lượng tim.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân được chẩn đoán tăng áp lực động mạch phổi trung bình đến nặng, theo dõi điều trị tại Viện Tim mạch Việt Nam – Bệnh viện Bạch Mai và Trung tâm Tim mạch – Bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong thời gian từ tháng 6/2011 đến tháng 6/2018.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Theo phương pháp tiến cứu và hồi cứu mô tả cắt ngang, có theo dõi dọc.

2.2.2. Cỡ mẫu:

Sử dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu cắt ngang như sau:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \times \frac{[p \times (1 - p)]}{\Delta^2}$$

Như vậy cỡ mẫu tối thiểu cần có của nhóm nghiên cứu là 92 bệnh nhân.

Với thời gian lấy mẫu như trên, sau khi loại trừ khỏi nghiên cứu những đối tượng không đạt các tiêu chuẩn chọn mẫu (xem mục) thì cỡ mẫu của chúng tôi gồm 100 bệnh nhân đạt yêu cầu.

2.2.3. Phương pháp chọn mẫu:

2.2.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: gồm các tiêu chuẩn sau:

Được chẩn đoán tăng áp lực động mạch phổi dựa trên kết quả thông tim đánh giá áp lực và sức cản mạch phổi. Áp lực động mạch phổi trung bình đo trên thông tim tăng mức trung bình đến nặng (≥ 45 mmHg). Các nhóm nguyên nhân gây tăng áp lực động mạch phổi được lấy vào nghiên cứu của chúng tôi: bệnh tim bẩm sinh luồng thông chủ phổi; bệnh mô liên kết (đã chẩn đoán ở chuyên khoa dị ứng hoặc da liễu);

bệnh tăng áp lực động mạch phổi vô căn (sau khi đã làm các thăm dò chẩn đoán loại trừ các căn nguyên gây TALĐMP khác).

- Được quản lý điều trị, theo dõi lâu dài bệnh lý tăng áp lực động mạch phổi tại một trong hai cơ sở nghiên cứu nêu trên.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân:

Chưa được thông tim trong quá khứ hoặc hiện tại để chẩn đoán xác định tăng áp lực động mạch phổi. Hoặc: TALĐMP mức độ nhẹ - áp lực động mạch phổi trung bình đo trên thông tim < 45 mmHg. Hoặc: mắt liên lạc/ không quản lý, điều trị, theo dõi lâu dài bệnh lý tăng áp lực động mạch phổi tại hai cơ sở nghiên cứu nêu trên. Hoặc: Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2.4. Phương pháp thu thập số liệu:

Các chỉ số nghiên cứu được thu thập theo các biểu mẫu thiết kế sẵn tại các thời điểm: khi vào viện, hồi cứu đối với các bệnh nhân đã được chẩn đoán bệnh trước thời điểm tham gia vào nghiên cứu, tiến cứu theo dõi đến khi hết thời gian nghiên cứu hoặc khi bệnh nhân tử vong nếu tử vong xảy ra trước thời điểm kết thúc nghiên cứu.

2.2.5. Biến số nghiên cứu và xử lý số liệu:

Bao gồm các biến về lâm sàng bao gồm cả biểu hiện lâm sàng, đặc điểm điều trị và các đặc điểm lâm sàng có liên quan, cận lâm sàng của bệnh nhân tại thời điểm chẩn đoán bệnh TALĐMP mức độ trung bình-nặng. Ghi nhận biến cố tử vong và tìm hiểu các yếu tố có giá trị dự báo tử vong. Các kết quả được xử lý số liệu trên phần mềm thống kê Stata 14.0.

2.4. Khía cạnh đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua hội đồng đạo đức nghiên cứu y sinh học của Trường Đại học Y Hà Nội số 116B/HĐĐĐĐHYHN, chủ tịch Hội đồng là GS.TS. Tạ Thành Văn, kí ngày 05/6/2017.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1: Thông số chung của nhóm nghiên cứu

Thông số	Giá trị
Nữ giới N (%)	66 (66)
Tuổi: Trung bình \pm SD (năm)	33,9 \pm 11,4
Mới mắc: N (%)	42 (42)
Nguyên nhân N (%)	
Tim bẩm sinh	83 (83)
Vô căn	15(15)
Mô liên kết	2 (2)
Hoàn cảnh chẩn đoán bệnh lần đầu N (%)	
Khó thở	90 (90)
Ho máu	15 (15)
Ngất	1 (1)
Có thai	12 (12)
Tình cờ	2 (2)
Phân độ NYHA N (%)	
I, II	66 (66)
III	31 (31)
IV	3 (3)
Tần số tim Trung bình \pm SD (ck/p)	89,8 \pm 14,6
Quãng đường đi bộ Trung bình \pm SD (m)	417,7 \pm 97,5
SpO₂ Trung bình \pm SD (%)	89,9 \pm 8,2
Thai sản ở BN nữ N (%)	
Lập gia đình	51 (77,3)
Có con	49 (74,2)
Có thai sau chẩn đoán TALĐMP	13 (19,7)

Bảng 3.2: Đặc điểm xét nghiệm máu theo nguyên nhân gây TALĐMP

	Chung	Vô căn, mô liên kết	Tim bẩm sinh	P
Hồng cầu (T/l)	5,3 ± 1,2	5,2 ± 0,7	5,4 ± 1,3	0,85
Nhỏ nhất	0,51	3,62	0,51	
Lớn nhất	9,98	6,34	9,98	
Hemoglobin (g/l)	157,5 ± 27,8	156,2 ± 23,3	157,7 ± 28,8	0,99
Nhỏ nhất	87	104	87	
Lớn nhất	218	203	218	
Hematocrit (%)	46,8 ± 8	46,9 ± 6,6	46,8 ± 8,3	0,71
Nhỏ nhất	27	31,7	27	
Lớn nhất	64,7	56,8	64,7	
Tiểu cầu (G/l)	195,7 ± 88,5	179,9 ± 57	199,2 ± 94	0,60
Nhỏ nhất	37,3	101	37,3	
Lớn nhất	692	276	692	
ALT (U/L)	49,7 ± 165,2	36,4 ± 14,3	53,4 ± 184,1	0,05
Nhỏ nhất	14	16	14	
Lớn nhất	1561	68	1561	
AST (U/L)	35,6 ± 103,1	33,8 ± 21,4	36 ± 114	0,04
Nhỏ nhất	9	14	9	
Lớn nhất	968	72	968	
Pro BNP (pmol/l)	336,2 ±	601,6 ±	271,9 ±	0,00
Nhỏ nhất	1,44	39,8	1,44	
Lớn nhất	3745	3745	2303	
Troponin T	0 ± 0,1	0 ± 0	0 ± 0,1	0,50
Nhỏ nhất	0	0,004	0	
Lớn nhất	0,426	0,029	0,426	

Giá trị bình thường tham chiếu của Troponin T < 0,01 ng/ml; Pro BNP < 14 pmol/l

Bảng 3.3: Đặc điểm chung về siêu âm Doppler tim theo nguyên nhân

	Chung (n=100)	Vô căn, mô liên kết (n=17)	TBS (n=83)	P
ĐK TT (mm)	45,2 ± 13,2	33,3 ± 4,1	47,7 ± 13,1	<0,001
Nhỏ nhất	25	26	25	
Lớn nhất	86	40	86	
LVEF (%)	63 ± 12,1	68,7 ± 8,9	61,9 ± 12,4	0,037
Nhỏ nhất	27	55	27	
Lớn nhất	86	83	86	
ALDMPtb (mmHg)	63,9 ± 16,7	54,6 ± 17,3	65,7 ± 16,1	0,004
Nhỏ nhất	26	33	26	
Lớn nhất	107	107	98	
ALDMPtt (mmHg)	102,3 ± 18,7	92,2 ± 22,8	104,4 ± 17,3	0,067
Nhỏ nhất	45	45	72	
Lớn nhất	150	125	150	
Hở van ba lá				
Nhẹ	40 (48,19%)	3 (17,65%)	37 (45,68%)	
Vừa	19 (22,89%)	4 (23,53%)	15 (18,52%)	0,087
Nhiều	39 (46,99%)	10 (58,82%)	29 (35,8%)	
Dịch màng ngoài tim	15 (16,85%)	7 (41,18%)	8 (11,11%)	0,003

Bảng 3.4: Đặc điểm kích thước tim phải trên siêu âm tim

	Chung (n=100)	Vô căn, mô liên kết (n=17)	Tim bẩm sinh (n=83)	P
S_nhĩ phải (cm²)	21,2 ± 9,4	25,8 ± 6,8	20,2 ± 9,6	0,015
Nhỏ nhất	7,9	14,4	7,9	
Lớn nhất	50,9	35,6	50,9	
Tỷ lệ ĐK TP/TT	1,1 ± 0,5	1,5 ± 0,5	1 ± 0,5	0,018
Nhỏ nhất	0,3	0,71	0,3	
Lớn nhất	2	2	2	
LEI_tt (D2/D1)	1,6 ± 0,3	1,7 ± 0,2	1,5 ± 0,3	0,083
Nhỏ nhất	0,95	1,46	0,95	
Lớn nhất	2,45	2,12	2,45	
ĐK TP_{td} (mm)	30 ± 8,7	34 ± 8,4	29,2 ± 8,6	0,039
Nhỏ nhất	15	20	15	
Lớn nhất	57	49	57	
ĐK TP đáy (mm)	41,9 ± 6,9	41,4 ± 6,3	42 ± 7,1	0,922
Nhỏ nhất	27	27	31	
Lớn nhất	62	49	62	
ĐK TP giữa (mm)	41,5 ± 10	44 ± 4,6	40,8 ± 11,1	0,453
Nhỏ nhất	0	37	0	
Lớn nhất	56	51	56	
ĐK TP dọc (mm)	73,9 ± 10,5	70,6 ± 13,9	74,9 ± 9,4	0,423
Nhỏ nhất	43	43	54	
Lớn nhất	96	87	96	
TMCD (mm)	16 ± 5,1	17,2 ± 4,8	15,7 ± 5,2	0,412
Nhỏ nhất	5	9,6	5	
Lớn nhất	32	25	32	

Bảng 3.5: Đặc điểm về chức năng thất phải trên siêu âm Doppler tim

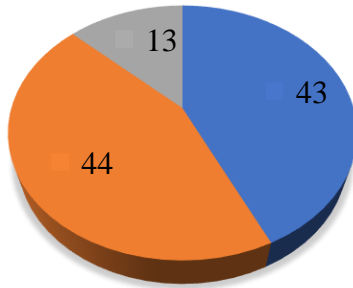
	Chung (n=100)	Vô căn, mô liên kết (n=17)	Tim bẩm sinh (n=83)	P
TAPSE (mm)	17 ± 3,8	16,2 ± 4,2	17,2 ± 3,8	0,296
Nhỏ nhất	11	11	11	
Lớn nhất	30,6	25,4	30,6	
S_{vbl} (cm/s)	10,7 ± 2,4	9,6 ± 2,6	11 ± 2,3	0,05
Nhỏ nhất	5,3	5,3	5,5	
Lớn nhất	18	14,1	18	
Tei_TP	0,7 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,037
Nhỏ nhất	0,45	0,53	0,45	
Lớn nhất	1,3	1,22	1,3	
PVAT (ms)	74,6 ± 21,7	62,6 ± 19,4	77,2 ± 21,5	0,075
Nhỏ nhất	32	32	35	
Lớn nhất	130	88	130	
FAC_tp (%)	30 ± 7,7	27,3 ± 6,5	31,4 ± 8	0,220
Nhỏ nhất	17,2	17,2	18	
Lớn nhất	44	34	44	
Tỷ lệ thời gian TT/TTr	1,4 ± 0,4	1,6 ± 0,5	1,3 ± 0,4	0,149
Nhỏ nhất	0,81	1,26	0,81	
Lớn nhất	2,62	2,62	2,28	

Bảng 3.6: Các giá trị đo trên thông tim

	Chung (n=100)	Vô căn, mô liên kết (n=17)	Tim bẩm sinh (n=83)	p
SVO₂ (%)	69,2 ± 9,6	66,5 ± 9,3	69,8 ± 9,7	0,240
Nhỏ nhất	44	54	44	
Lớn nhất	90	80	90	
ALNP_{cath} (mmHg)	7,9 ± 7,1	10,4 ± 7,5	7,4 ± 7	0,046
Nhỏ nhất	1	3	1	
Lớn nhất	42	29	42	
ALDMPt_{cath} (mmHg)	99,5 ± 23,1	81,3 ± 16,7	103 ± 22,6	0,002
Nhỏ nhất	46	56	46	
Lớn nhất	151	106	151	
ALDMPt_bcath (mmHg)	69,4 ± 17,6	58,4 ± 15,8	71,4 ± 17,2	0,006
Nhỏ nhất	32	43	32	
Lớn nhất	113	102	113	
ALDMCt_{cath} (mmHg)	122,7 ± 18,2	114,3 ± 11,2	124,3 ± 18,9	0,068
Nhỏ nhất	90	95	90	
Lớn nhất	192	137	192	
ALDMCt_bcath (mmHg)	86,8 ± 10,5	83,3 ± 7	87,5 ± 10,9	0,097
Nhỏ nhất	62	75	62	
Lớn nhất	117	100	117	

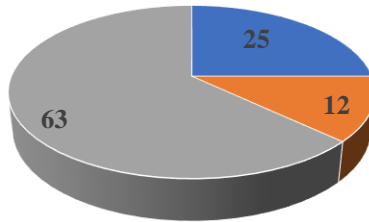
Bảng 3.7: Các giá trị huyết động tính toán từ thông tim

	Chung (n=100)	Vô căn, mô liên kết (n=17)	Tim bẩm sinh (n=83)	P
Chỉ số tim (CI) (l/p/m²)	2,9 ± 1,5	2,3 ± 1,3	3,1 ± 1,6	0,05
Nhỏ nhất	0,85	1,04	0,85	
Lớn nhất	10,05	5,15	10,05	
Tỷ lệ Qp/Qs	1,5 ± 1	0,9 ± 0,2	1,6 ± 1,1	0,028
Nhỏ nhất	0,31	0,64	0,31	
Lớn nhất	5,28	1,28	5,28	
Tỷ lệ Rp/Rs	0,8 ± 0,6	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,7	0,341
Nhỏ nhất	0,05	0,52	0,05	
Lớn nhất	3,28	0,99	3,28	
Chỉ số sức cản mạch phổi (Rp) (W/u x m²)	23,1 ± 15,8	27,3 ± 10,6	22,2 ± 16,6	0,071
Nhỏ nhất	2,72	11,5	2,72	
Lớn nhất	80,32	45,81	80,32	



■ Đa trị liệu ■ Đơn trị liệu ■ Không dùng thuốc

Biểu đồ 3.1: Đặc điểm dùng thuốc hạ áp lực ĐMP



- Sửa chữa, đóng dị tật TBS
- Tử vong
- Còn lại, không can thiệp hay phẫu thuật

Biểu đồ 3.2: Đặc điểm phân bố bệnh nhân theo kết cục

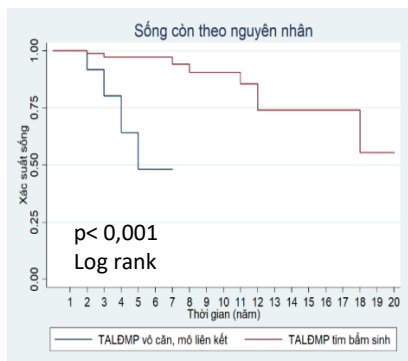
Bảng 3.8: Đặc điểm lâm sàng phân theo kết cục điều trị

	Từ vong ¹ (n=12)	TBS sửa ² toàn bộ (n=25)	Còn lại ³ (n=63)	P
Đi bộ 6 phút (m)	332,2 ± 119,3	457,9 ± 74,3	419,7 ± 94,3	p₁₋₂ = 0,014
Nhỏ nhất	120	285	192	p ₁₋₃ = 0,062
Lớn nhất	400	546	602	p ₂₋₃ = 0,143
SpO2 (%)	86,3 ± 7,9	94,9 ± 4,6	89 ± 8,5	p₁₋₂ = 0,001
Nhỏ nhất	74	83	61	p ₁₋₃ = 0,230
Lớn nhất	95	99	100	p₂₋₃ = 0,001
Phân độ cơ năng				
NYHA I, II	3	17	46	p= 0,014
NYHA III	8	8	15	
NYHA IV	1	0	2	
Suy tim phải n (%)	9 (75)	9 (36)	27 (42,9)	p= 0,071

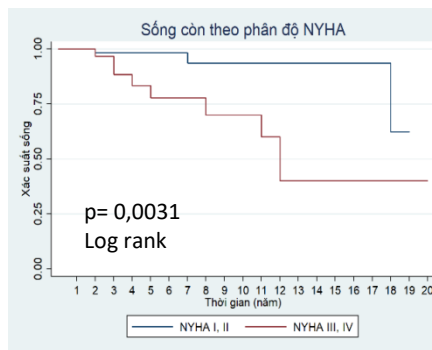
3.2. Đặc điểm về kết cục điều trị và các yếu tố liên quan đến tiên lượng

Bảng 3.9. Xác suất sống còn theo các phân nhóm

Xác suất sống còn (%)	Chung	Thời điểm mắc		Giới tính		Nguyên nhân		Phân độ cơ năng	
		Hiện mắc	Mới mắc	Nam	Nữ	Tim bẩm sinh	Vô căn + Mô liên kết	NYHA I, II	NYHA III, IV
N	100	58	42	34	66	83	17	66	34
1 năm	100	100	100	100	100	100	100	100	100
3 năm	97,6	100	92,7	96,5	98,1	96,6	90,5	98,2	95,9
5 năm	92,6	95,9	84,7	83,9	98,1	96,6	62,0	98,2	79,4



Biểu đồ 3.3: Xác suất sống còn theo nguyên nhân gây TALĐMP



Biểu đồ 3.4: Xác suất sống còn theo phân nhóm cơ năng

Bảng 3.10. Phân tích hồi quy Cox đơn biến đối với các yếu tố nguy cơ tiên lượng sống còn

	HR	Khoảng tin cậy 95%	P
NYHA III, IV	5,71	1,53 – 21,1	0,009
Tim bẩm sinh	0,084	0,018 – 0,38	0,001
Giới Nam	1,15	0,36 – 3,69	0,81
ProBNP ≥ 384 pmol/l	13,62	2,88 – 64,4	0,001
S _{nhĩ phải} $\geq 24,6$ cm ²	6,7	0,76 – 59,4	0,08
Hở ba lá nhiều	3,27	0,98 – 10,95	0,05
Áp lực NP _{tb} ≥ 10 mmHg	10,31	1,07 – 99,3	0,043

Bảng 3.11: Độ nhạy và độ đặc hiệu của một số thông số trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân TALĐMP trung bình-nặng

Thông số	Giá trị Cut-off	Diện tích dưới đường cong ROC	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
ProBNP (pmol/l)	384	0,82	72,7	85,9
S _{nhĩ phải} (cm ²)	24,6	0,80	83,3	77,1
ĐK TP đáy (mm)	47	0,93	100	80
ĐK TP dọc (mm)	78	0,8	80	73,5
Áp lực NP (mmHg)	10	0,85	75	80,3

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

4.1.1 Đặc điểm lâm sàng chung

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân nữ giới chiếm ưu thế hơn với tỷ lệ nữ/nam là 2/1 (Bảng 3.1). Đặc điểm phân bố này cũng phù hợp với các nghiên cứu về tăng áp lực ĐMP của các tác giả trong nước Đỗ Thị Thu Trang (nữ chiếm 71%), Nguyễn Thị Nhung (nữ/nam = 1,63) và các nghiên cứu trên thế giới: nghiên cứu NIH nữ/nam 1,7%, nghiên cứu Giessen (nữ/nam =1,9). Vai trò của giới nữ, đặc biệt là hormone estrogen trong việc xuất hiện, mức độ nặng của TALĐMP và thậm chí cả trong điều trị tăng áp lực động mạch phổi là một vấn đề cần được nghiên cứu. Các nghiên cứu chỉ ra giới nữ chiếm ưu thế ở bệnh nhân TALĐMP vô căn cũng như tăng tỷ lệ mắc TALĐMP ở những thành viên nữ trong gia đình có đột biến gen BMPRII. Một khía cạnh cũng được bàn đến liên quan đến enzyme chuyển hóa estrogen là cytochrome p450 1B1. Nồng độ enzyme này giảm 10 lần so với bình thường ở những cá thể nữ mang đột biến gen BMPRII.

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là $33,9 \pm 11,4$ tuổi (Bảng 3.1). Kết quả này tương tự với một số nghiên cứu khác trên bệnh nhân TALĐMP nặng ở Việt Nam, như nghiên cứu của tác giả Lê Đức Tài (2011), Nguyễn Thị Nhung (2015), Nguyễn Thị Hoa (2017). So sánh với các nghiên cứu trên thế giới, tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự tuổi trung bình trong nghiên cứu số bộ NIH là nghiên cứu đầu tiên tại Hoa Kỳ thực hiện trên bệnh nhân tăng áp lực ĐMP năm 1985, tuổi trung bình là 36 ± 15 tuổi; tương tự nghiên cứu của các tác giả G.P Diller năm 2014 đánh giá sống còn ở bệnh nhân có hội chứng Eisenmenger chưa điều trị, tuổi trung bình là $34,5 \pm 12,7$ tuổi. Tuy nhiên các nghiên cứu số bộ về TALĐMP gần đây cho thấy tuổi trung bình của bệnh nhân TALĐMP vô căn và có tính gia đình ở các nước châu Âu dao động từ 45 - 65 tuổi, cao hơn đáng kể so với nghiên cứu NIH. Lý do của việc tăng tuổi thọ đáng kể của bệnh nhân TALĐMP trong những nghiên cứu gần đây trên thế giới được lí giải có thể liên quan đến việc chẩn đoán nhầm TAP và TALĐMP đặc

biệt nhóm suy tim trái với chức năng tim bảo tồn được phân loại nhằm thành TALĐMP do chỉ dựa vào chỉ số áp lực mao mạch phổi bất khi nghỉ đo trên thông tim.

Về phân loại nguyên nhân gây TALĐMP trung bình đến nặng: trong nghiên cứu chúng tôi gặp 3 nhóm nguyên nhân: bệnh TBS (83%), TALĐMP vô căn (15%), bệnh mô liên kết (2%) (Bảng 1.2). Điều này có thể lý giải: do đặc điểm Y tế Việt Nam hiện nay, chưa có trung tâm chuyên nghiên cứu, theo dõi, điều trị về TALĐMP, nên bệnh nhân vẫn nằm điều trị chủ yếu ở các khoa của bệnh nguyên phát như dị ứng, da liễu, hô hấp. Trong nghiên cứu chúng tôi lấy bệnh nhân ở hai trung tâm chuyên sâu về tim mạch nên số bệnh nhân tim mạch chiếm chủ yếu. Các nghiên cứu trên thế giới, tỷ lệ TALĐMP vô căn vẫn chiếm tỉ lệ lớn nhất.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 42% số bệnh nhân mới được chẩn đoán tại thời điểm tham gia nghiên cứu (4 năm trở lại đây), còn lại 58% số bệnh nhân đã được chẩn đoán trước đó, cũng chứng tỏ TALĐMP là một bệnh hiếm, đặc biệt là nhóm tăng trung bình đến nặng. Điều này cũng phù hợp với tình hình tuyên bệnh của các nghiên cứu về TALĐMP trên thế giới.

Đánh giá hoàn cảnh nhập viện lần đầu khi tham gia nghiên cứu thì 90% các trường hợp có biểu hiện khó thở, 15% do có ho máu, 12% là các trường hợp có thai, cũng có trường hợp tình cờ phát hiện khi đi khám chuyên khoa khác chiếm 2% (Bảng 3.1). Triệu chứng khó thở khiến bệnh nhân đi khám để chẩn đoán nhầm với một bệnh lý về hô hấp và được chẩn đoán điều trị nhầm theo hướng bệnh hô hấp cho tới khi tình cờ hoặc được chỉ định siêu âm tim phát hiện ALĐMP tăng cao khi đó mới phát hiện bệnh nhân có TALĐMP.

Về phân độ cơ năng, các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đa số thuộc nhóm NYHA I, II (66%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của tác giả Lê Đức Tài, Nguyễn Thị Hoa và Nguyễn Thị Nhung. Ở nghiên cứu của tác giả Đỗ Thị Thu Trang, bệnh nhân có mức triệu chứng NYHA cao hơn (NYHA III, IV chiếm 57%). So với các nghiên cứu trên thế giới, mức độ triệu chứng cơ năng của chúng tôi nhẹ hơn. Nghiên cứu của Henning Gall, GP Diller, Marius

Hoeper mức triệu chứng cơ năng III, IV chiếm chủ yếu. Điều này lí giải các bàn luận phía sau: tỉ lệ sống còn trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn và có một tỷ lệ nhất định bệnh nhân vẫn được đóng lỗ thông dị tật tim bẩm sinh

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, quãng đường đi bộ 6 phút của bệnh nhân còn đạt mức trung bình (417 ± 97 (m)). Có tình trạng giảm bão hòa oxy máu được giải thích chủ yếu trong nghiên cứu tỷ lệ bệnh nhân tim bẩm sinh có luồng thông trong tim chiếm đa số, khi TALĐMP trung bình nặng có thể làm đảo chiều luồng thông gây giảm bão hòa oxy máu. Quãng đường đi bộ của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Henning Gall, Marius Hoeper. Độ bão hòa oxy máu của nhóm TBS của chúng tôi cũng cao hơn so với nghiên cứu của GP Diller trên đối tượng bệnh nhân có hội chứng Eisenmenger. Đặc điểm này cho thấy bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi có mức độ TALĐMP nhẹ hơn so với nghiên cứu của các tác giả trên thế giới được so sánh. Quãng đường đi bộ 6 phút là một thăm dò đơn giản có giá trị dự báo tiên lượng ở bệnh nhân TALĐMP. Nếu quãng đường < 300 - 350m dự báo tiên lượng xấu và nếu quãng đường < 165m thì tiên lượng bệnh rất xấu. Nó có tương quan với mức độ gắng sức, tần số tim, độ bão hòa oxy. Tuy nhiên có nhiều yếu tố ảnh hưởng tới kết quả của thăm dò như bệnh nhân bị đau chân hoặc có khuyết tật về dáng đi, hành lang thăm dò đông người qua lại hoặc yếu tố khuyến khích cổ vũ của người đánh giá.

Thai kỳ đối với những trường hợp TALĐMP trung bình đến nặng vẫn là một chủ đề còn nhiều bàn cãi. Không khuyến cáo mang thai ở những trường hợp có TALĐMP nặng, tuy nhiên khi tiếp xúc và tư vấn với bệnh nhân nữ bị TALĐMP ở phòng khám vẫn thể hiện nhu cầu rất lớn lao của họ được lập gia đình và sinh con.

Một số nghiên cứu gần đây báo cáo sự cải thiện về tiên lượng đối với những trường hợp TALĐMP mang thai so với giai đoạn trước đây khi chưa có những thuốc điều trị hạ ALĐMP đặc hiệu, với điều kiện bệnh nhân có thai cần được theo dõi sát và kiểm soát tốt với các thuốc điều trị hạ ALĐMP. Các thuốc hạ áp lực động mạch phổi không có chống chỉ định đối với thai kỳ bao gồm: nhóm chẹn kênh canxi, thuốc

ức chế PDE-5 và thuốc nhóm giống prostacycline. Chống chỉ định dùng thuốc nhóm đối kháng thụ thể endothelin (ERA) trong khi mang thai do có nguy cơ gây dị dạng đối với thai nhi.

4.1.2. Bàn luận về đặc điểm cận lâm sàng

Đặc điểm về xét nghiệm huyết thanh học

Giá trị ProBNP của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 336 pmol/l (*tương ứng với 2841,5 ng/l hoặc 2841,5 pg/ml*) (Bảng 3.2), cao hơn nhiều so với giá trị trung bình của nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình, gần tương đương với giá trị của nhóm nguy cơ cao trong nghiên cứu về tăng áp phổi tại châu Âu năm 2015; cao tương đương với giá trị ProBNP trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu về TALĐMP tại Hàn Quốc năm 2015.

ProBNP là một dấu ấn sinh học có tương quan với tiên lượng trong TALĐMP. Giá trị ProBNP tăng là một dấu hiệu chỉ điểm tiến triển lâm sàng nặng lên. Khi giá trị này tăng trên 1500 ng/l (tương đương với 177 pmol/l) có liên quan không tốt tới tiên lượng sống còn. Tăng cao giá trị ProBNP dự báo mức độ hạn chế về hoạt động thể lực. Đồng thời ProBNP ở thời điểm ban đầu cũng có mối tương quan trực tiếp với quãng đường đi bộ 6 phút.

Đặc điểm siêu âm Doppler tim

Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được khảo sát các đặc điểm chung về siêu âm tim phân theo nhóm mắc tim bẩm sinh hay nhóm TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết. Thất trái nhỏ thấy rõ rệt ở nhóm TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết do không có lỗ thông trong tim. Chức năng thất trái hầu như không bị ảnh hưởng ở cả hai nhóm do TALĐMP là bệnh lí chủ yếu của tim phải. Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều có giá trị ALĐMP tăng mức trung bình đến nặng. Tỷ lệ gặp hở van ba lá nhiều và tràn dịch màng tim phổ biến hơn ở nhóm TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết. Điều này cũng được lí giải do không có luồng thông trong tim nên sự tăng gánh thất phải do hậu quả của tăng áp lực và sức cản mạch phổi làm giãn thất phải, giãn vòng van ba lá, gây hở van ba lá. Đồng thời áp lực nhĩ phải cũng tăng hậu quả làm tăng áp lực của hệ bạch huyết trở về, gây thoát mạch và tràn dịch màng tim.

Kích thước các buồng tim phải cũng tăng, đặc biệt rõ ở nhóm bệnh nhân TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết. Thất phải giãn đầy vách liên thất đi ngang hoặc những trường hợp nặng còn phình hẳn về phía thất trái. Tĩnh mạch chủ dưới thường giãn do hậu quả của hở van ba lá mức độ vừa – nhiều và tăng áp lực trong nhĩ phải.

Chức năng tâm thu thất phải trên siêu âm tim ghi nhận có giảm ở cả nhóm TALĐMP vô căn, do bệnh mô liên kết và nhóm mắc TBS, thể hiện ở các chỉ số TAPSE, vận tốc chuyển động của vòng van ba lá (S'_{VBL}), chỉ số Tei thất phải, phân suất thay đổi diện tích thất phải (FAC) và thời gian tăng tốc qua vòng van động mạch phổi (PVAT) (Bảng 3.5). Trong đó các giá trị đều có xu hướng nặng hơn ở nhóm TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết so với nhóm do nguyên nhân tim bẩm sinh, với sự khác biệt có ý nghĩa của giá trị S'_{VBL} và giá trị Tei thất phải. So sánh với nghiên cứu của tác giả Flavia năm 2012 tại Romania cho thấy các giá trị PVAT, TAPSE và S'_{VBL} tương đương với nhóm mức độ khó thở WHO III, IV. Tuy nhiên, giá trị áp lực ĐMP trung bình của chúng tôi (63,9 mmHg) cao hơn nhóm WHO III, IV của tác giả Flavia (51,9 mmHg).

4.1.3. Bàn luận về đặc điểm thông tim và thăm dò huyết động

Thông tim phải là thăm dò duy nhất cho đánh giá chính xác về sức cản ĐMP dựa trên việc đo trực tiếp áp lực và độ bão hòa oxy tại mỗi vị trí buồng tim. Theo diễn biến tự nhiên của bệnh, sức cản mạch phổi sẽ tăng tiếp tục theo tương ứng với diễn biến nặng dần của bệnh, khác với áp lực ĐMP sẽ tăng đến một mức độ nhất định rồi có xu hướng giảm khi chức năng thất phải suy giảm.

Trong nghiên cứu chúng tôi nhận thấy áp lực nhĩ phải cao hơn một cách đáng kể ở nhóm TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết do không có đường thoát giảm áp là các lỗ thông tự nhiên có sẵn trong tim như trong trường hợp TBS. Áp lực ĐMP tâm thu và trung bình ở nhóm TBS đều cao hơn nhóm vô căn và do bệnh mô liên kết nhưng không đồng nghĩa với tình trạng TALĐMP ở nhóm TBS cao hơn do có một phần vai trò tăng động học do luồng thông trái phải gây ra (Bảng 3.6). Điều này được thể hiện rõ bởi chỉ số tim ở nhóm TBS cao hơn một cách có ý nghĩa so với nhóm vô căn và bệnh mô liên kết, trong khi chỉ số sức

cản mạch phổi và tỷ lệ sức cản mạch phổi so với sức cản mạch hệ thống có xu hướng cao hơn ở nhóm vô căn và mô liên kết so với nhóm TBS.

So sánh với các nghiên cứu trong nước thực hiện trên nhóm bệnh nhân TBS có TALĐMP cho thấy tỷ lệ Q_p/Q_s của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn trong nghiên cứu của Lê Đức Tài nhưng thấp hơn trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoa. Nhóm bệnh nhân TBS trong nghiên cứu của chúng tôi có mức độ bệnh nặng thuộc mức trung gian giữa hai nhóm tác giả trên. Kết quả về chỉ số tim (CI) ở nhóm TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết của chúng tôi tương tự của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu tại Pháp năm 2018 (CI = 2,36 l/p/m²) và tại Đức năm 2017 (CI = 2,3 l/p/m²) do tương đồng về đối tượng bệnh nhân.

4.1.4. Đặc điểm về sử dụng thuốc hạ áp lực ĐMP và kết cục điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 87% số bệnh nhân được dùng thuốc hạ ALĐMP đặc hiệu, 13% bệnh nhân không dùng thuốc (biểu đồ 3.1). Tỷ lệ này tương đương với kết quả thu thập trong nghiên cứu Giessen, bệnh nhân không nhận được điều trị đặc hiệu là 11%, cao hơn trong nghiên cứu tại Hàn Quốc, tỷ lệ bệnh nhân TALĐMP nhận điều trị đặc hiệu chỉ chiếm 61%. Tuy nhiên một điểm cần nói đến trong nghiên cứu của chúng tôi là các bệnh nhân mặc dù được điều trị đặc hiệu nhưng liều thuốc sử dụng thường thấp hơn so với khuyến cáo do chi phí điều trị lớn, bảo hiểm chi hỗ trợ chi trả một phần nhỏ.

Trong 100 bệnh nhân của nghiên cứu, có 12 trường hợp tử vong, 25 trường hợp được đóng lỗ thông do nguyên nhân tim bẩm sinh, còn lại 63 trường hợp bao gồm các bệnh nhân TBS không còn chỉ định đóng lỗ thông, TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết. Phân tích các đặc điểm lâm sàng về phân độ cơ năng, quãng đường đi bộ 6 phút, độ bão hòa oxy và mức độ suy tim đều khá phù hợp khi thể hiện nặng nhất ở nhóm bệnh nhân tử vong, nhẹ nhất ở nhóm đóng được lỗ thông và mức trung gian ở nhóm còn lại. Điều này chứng tỏ sự hiểu biết về bệnh và thái độ điều trị phù hợp trong trường hợp bệnh nhân còn chỉ định đóng lỗ thông.

4.2. Bàn luận về các yếu tố có liên quan đến tiên lượng

4.2.1. Bàn luận về xác suất sống còn

Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được đánh giá về thời gian sống kể từ thời điểm được chẩn đoán TALĐMP trung bình-

nặng từ lần đầu tiên. Xác suất sống còn chung sau 1, 3, 5 năm của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 100%, 97,6% và 92,6% (Bảng 3.9). So sánh với xác suất sống còn trong các nghiên cứu của một số tác giả đơn lẻ cũng như xác suất sống còn tại một số nghiên cứu sổ bộ chính trên thế giới qua các thời kỳ cho thấy tỷ lệ sống còn trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn. Trong đó xác suất sống còn ở nhóm bệnh nhân TBS cao hơn so với nhóm vô căn và bệnh mô liên kết, ở nhóm phân độ cơ năng NYHA I, II cao hơn so với nhóm NYHA III, IV ($p < 0,05$).

4.2.2. Các yếu tố có liên quan đến tiên lượng

Trong toàn bộ nhóm bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi phân tích để đánh giá xem yếu tố nào về mặt lâm sàng, cận lâm sàng có khả năng dự báo tiên lượng tử vong. Chúng tôi nhận thấy mức độ khó thở NYHA III, IV, nồng độ ProBNP huyết thanh ≥ 384 pmol/ml, diện tích nhĩ phải trên siêu âm $\geq 24,6$ cm², van ba lá hở nhiều, áp lực nhĩ phải ≥ 10 mmHg là các yếu tố làm tăng nguy cơ tử vong. Một số giá trị ngưỡng cũng được đưa ra để dự báo tử vong (bảng 3.11)

Nghiên cứu tại Bồ Đào Nha của Marques và cộng sự thực hiện năm 2009-2015 phân tích theo mô hình Cox chỉ ra giá trị BNP tăng, tuổi cao và giới nam là các yếu tố dự báo độc lập với các biến cố nguyên phát (tử vong do mọi nguyên nhân) và thứ phát (tử vong do mọi nguyên nhân và tái nhập viện vì suy tim mất bù). Nghiên cứu Giessen tại Đức của Henning Gall và cộng sự theo dõi từ 2008-2011 tìm thấy các yếu tố có giá trị tiên lượng bao gồm: phân độ cơ năng NYHA, giới nam, tuổi và quãng đường đi bộ 6 phút.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 100 bệnh nhân chẩn đoán tăng áp lực động mạch phổi nặng điều trị tại Viện Tim mạch Việt Nam - Bệnh viện Bạch Mai và Trung tâm Tim mạch – Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1) Bệnh nhân trong nghiên cứu nữ giới chiếm đa số (66%); tuổi trung bình: $33,9 \pm 11,4$ (năm). Nguyên nhân gây TALĐMP: TBS: 83%; vô

căn 15%, bệnh mô liên kết 2%. Đa số bệnh nhân có phân độ cơ năng NYHA I, II (66%); Quãng đường đi bộ 6 phút đạt 417 ± 97 (m). Có 19,7% bệnh nhân nữ TALĐMP trung bình-nặng mang thai sau thời điểm chẩn đoán bệnh. Nồng độ ProBNP cao đáng kể: 336 ± 586 (pmol/l). Đặc điểm siêu âm tim: ALĐMPtb: 64 ± 17 (mmHg); chỉ số lệch thất trái (EI) $1,6 \pm 0,3$; chỉ số TAPSE $17 \pm 3,8$ (mm); S nhĩ phải $21,2 \pm 9,4$ (cm²); hở van ba lá nhiều: 47%; có dịch màng ngoài tim: 17%. Đặc điểm thông tim: ALĐMP tb: $69,4 \pm 17$ mmHg, cung lượng tim (CI) $2,9 \pm 1,5$ (l/p/m²), chỉ số sức cản mạch phổi (Rpi): $23,1 \pm 15,8$ (W/U.m²); chỉ số sức cản mạch phổi/sức cản mạch hệ thống (Rp/Rs): $0,8 \pm 0,6$. Đặc điểm điều trị thuốc hạ áp lực ĐMP đặc hiệu (87%); 13% số bệnh nhân không được điều trị thuốc hạ ALĐMP đặc hiệu. Theo dõi trong thời gian nghiên cứu, có 12 bệnh nhân tử vong, 25 bệnh nhân được đóng lỗ thông TBS. Xác suất sống còn sau 1, 3, 5 năm lần lượt là: 100; 97,6% và 92,6%.

2) Các yếu tố có giá trị tiên lượng tử vong bao gồm: phân độ khó thở NYHA III, IV; nồng độ ProBNP > 384 pmol/l; siêu âm tim: diện tích nhĩ phải > 24,6 cm²; ĐK dọc thất phải > 78 mm; ĐK đáy thất phải > 47 mm; van ba lá hở nhiều; áp lực nhĩ phải trên thông tim > 10 mmHg.

KIẾN NGHỊ

1. Với bệnh nhân TALĐMP mức độ trung bình đến nặng, cần đánh giá toàn diện các yếu tố về lâm sàng, cận lâm sàng để phân tầng nguy cơ bệnh nhân, từ đó quyết định phương pháp điều trị phù hợp. Nên bắt đầu điều trị phối hợp thuốc hạ áp lực ĐMP ngay từ đầu ở các bệnh nhân có TALĐMP mức độ trung bình đến nặng.
2. Một số thông số không xâm lấn có thể sử dụng tại các lần khám theo dõi như: phân độ cơ năng NYHA; nồng độ ProBNP, diện tích nhĩ phải, mức độ hở van ba lá và giãn thất phải để đánh giá tiên lượng bệnh và tử vong cho bệnh nhân.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

- 1) Đánh giá một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng có liên quan đến tiên lượng ở nhóm bệnh nhân có tăng áp lực động mạch phổi nặng. *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam*, số 84+85, trang 231 – 39, 2018.
- 2) Đánh giá một số đặc điểm về siêu âm Doppler tim ở bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi nặng. *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam*, số 87, trang 97-107, 2019.

**MINISTRY OF EDUCATION
AND TRAINING**

MINISTRY OF HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



NGUYEN THI MINH LY

**RESEARCH ON CLINICAL AND PARACLINICAL
CHARACTERISTICS AND MORTALITY RELATED
PROGNOSTIC FACTORS OF PATIENTS WITH
MODERATE TO SEVERE PULMONARY ARTERIAL
HYPERTENSION**

Major : Internal Cardiology

Code : 62720141

MEDICAL DOCTORATE THESIS

HANOI – 2020

**THE THESIS WAS FULFILLED AT
HANOI MEDICAL UNIVERSITY**

Scientific Supervisors:

1. Prof. NGUYEN LAN VIET

2. A/Prof. NGUYEN LAN HIEU

1st Peer-reviewer:

2nd Peer-reviewer:

3rd Peer -reviewer:

Ph.D. Thesis will be evaluated by the Hanoi Medical University Thesis Board.

At : , *Date* / / 2020.

The thesis can be found at:

- National Library
- Hanoi Medical University Library

ABOUT THE DISSERTATION

1. Introduction

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a chronic condition related to pulmonary arteriole intimal dysfunction which can lead to increased pulmonary vascular resistance gradually. Although the pathogenesis of PAH is the changes at the pulmonary vascular system, right ventricle failure is the factor which cause morbidity and mortality in this group of patients.

Pulmonary arterial disease is a rare disease with the prevalence of 15 - 50 cases in one million population. Data from registries showed clear improvement in survival rate with time. Factors that can predict mortality quite similar among registries throughout the world including: PAH causes, age, gender, functional capacity and indexes of right ventricular performance.

Evidence from clinical trials dictated that combined targeted therapy is considered standard to treat pulmonary arterial hypertension, impressed the early combination since diagnosed in order to improve survival among patients.

Due to limited researches in Vietnam focus on moderate to severe PAH patients especially those with long term follow up, physicians have not had much experiences in dealing with this group of patients. Therefore, still remains controversial in treating, consulting and giving prognosis.

At this recent situation, in Vietnam, the requisite of a research that carry on a long enough period of time to see a comprehensive picture of clinical and paraclinical characteristics as well as evaluate the risks and related prognostic factors in patients with moderate to severe PAH.

Therefore, we conduct a study with the name: “***Research on clinical and paraclinical characteristics and mortality related prognostic factors of patients with moderate to severe pulmonary arterial hypertension***” with two main purposes:

1. *Evaluate the clinical and paraclinical characteristics of patients with moderate to severe PAH at Vietnam National Heart Institute and Hanoi Medical University Hospital.*

2. *Assess factors that may contribute to predict mortality in the above patients.*

2. The necessity of the dissertation

Pulmonary arterial hypertension is a rare disease which can profoundly affect quality of life, decrease lifespan and increase mortality rate in the group of patients. Therefore, in Vietnam, there is an urgent need for a thoroughly research in a quite large number of patients in a sufficient period of time to give knowledges about this disease regarding: clinical presentation, paraclinical indices, mortality rate and prosnostic factors. Based on those informations, physicians can provide with good-quality health care service within this small population.

3. New contributions of this dissertation

Provide with a comprehensive research in good long time of patients with moderate to severe PAH in the following manners: diagnosis, treatment, related clinical issues, paraclinical pattern, the ability to give definitive diagnosis in our real situation.

Did research and proved some predicting factors of mortality in the group of moderate to severe PAH patients for the purpose of prosnostis.

4. Organization of the dissertation: it includes 136 pages with 3 introduction pages, 47 literature review pages, 17 pages of study methods, 30 result pages, 36 discussion pages, 2 conclusion pages and 1 proposal page. Reference items: 135 documents.

CHAPTER 1. LITERATURE REVIEW

1.1. Definition:

Pulmonary hypertension (PH): A term which generally imply the situation with increased mean pulmonary arterial pressure (PAP) ≥ 25 mmHg on right heart catheterization.

Pulmonary arterial hypertension (PAH): group I PH classification which include: mean PAP ≥ 25 mmHg, pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) < 15 mmHg and pulmonary vascular resistance > 3 Wood units. In adults, classification of severity of PAH based on mean PAP when it was ≥ 45 mmHg was considered moderate to severe.

1.2. Pathophysiology

1.2.1.Changes in pulmonary vasculature

Pulmonary arterial hypertension can be caused by many different etiologies but all shared the common pathophysiology characterized with 3 components: excessive vasoconstriction response, in situ microthrombosis and vascular wall remodeling. Those three features will affect the pulmonary arterioles wall (diameter < 300 µm) at 3 different level of severity: arterial endothelial dysfunction, vascular wall remodeling and the most severe form: plexiform lesion with neo arterial channels at the branching of pulmonary arterioles with in situ intravascular thrombosis.

1.2.2.Effects of PAH on right ventricle.

Chronic increase of right ventricle afterload due to increase pulmonary vascular resistance lead to right ventricle hypertrophy, can happen under adaptive or maladaptive conditions. Adaptive right ventricle hypertrophy was defined as concentric thickness of the muscular wall with minimal cirrhotic process and eccentric dilatation to maintain the ejection fraction, cardiac output and normal end diastolic filling pressure. In contrast, the maladaptive hypertrophy of the right ventricle revealed with profound eccentric dilatation, increased cirrhotic process lead to decrease in ejection fraction, cardiac output and increased filling pressure. In PAH patients with congenital heart diseases, the patient will have a long time stable in clinical condition with adaptive right ventricle hypertrophy. However in PAH patients without heart defect such as idiopathic or connective tissue diseases, the maladaptive RV hypertrophy happened quite early in the course of the disease which lead to RV failure and death.

1.3. Diagnosis pulmonary arterial hypertension

1.3.1. Clinical presentation

Pulmonary arterial hypertension (PAH) presents with unspecific symptoms that make the diagnosis often been delayed. In clinical practice, patients with dyspnea that can not explain the symptom by any

respiratory or cardiac problems should suspect of having PAH and did screening for ruling out PAH.

Clinical signs and symptoms are those of right heart failure at different stages. Severity of the disease was assessed in clinical practice based on NYHA functional class and the six minute walk distance. Moderate to severe PAH patients mostly had NYHA class III, IV; inappropriate response or did not meet the treatment targets; or the disease condition seem to develop even with optimal medical treatment.

1.3.2. Paraclinical investigations.

**Blood sample test values*

ProBNP value had the correlation with the severity of the disease and had an outcome event prognosis. ProBNP <300 pg/dl has good prognosis while this value > 1400 pg/dl related to worse prognosis. One treatment aim for PAH patients was to keep the ProBNP level in normal range or at least not increase compared with the previous value or gradually decrease as the patient got the adjusted treatment base on examination at each visit.

**Echocardiography*

Transthoracic echocardiography is a useful noninvasive imaging test that had been used in PAH. Echocardiographic scan could quickly identify patients suspected of pulmonary hypertension and partly guide the cause of increase pulmonary pressure. With cases that had a definitive diagnosis of moderate to severe PAH, echocardiographic scan has been used in serial follow up to evaluate the degree of response to treatment, disease condition stable or not.

In moderate to severe PAH patients, echocardiography may find enlarged right ventricle, enlarged right atrium, left ventricle dimension was normal or small. Signs of bad prognosis on echocardiography: epicardial effusion, small left ventricle, transversed ventricular septum and right ventricular dysfunction.

Conclusion from echocardiography scan in patients with moderate to severe PAH should tell the degree of PAH severity, effects on right

ventricle, bad prognostic factors or deteriorate signs compared with previous scan.

** Hemodynamic cardiac catheterization.*

Catheterization is a diagnostic procedure of PAH. It provided information regarding severity and prognostic values. This procedure was safe if was carried on an experienced center with the rate of complication around 1.1% and mortality complication was 0.055%.

Cardiac catheterization also helped verified intracardiac shunt based on “oxygen gap”.

Pulmonary vascular responsiveness test was also evaluated in patients with congenital heart diseases with bidirectional shunt to confirm increased PAP was fixed or not. It will affect the treatment whether closure of the defect was of benefit at that stage. When the increase of PAP still had the role of dynamic shunt flow, the patient may be considered candidate for closing the defect.

1.4. Treatment of moderate to severe PAH

Recent advances in management of patients with PAH, especially the group of moderate to severe increase PAP helped improving prognosis in those patients. In the past more than 10 years there have been developed several new medications that make the treatment options more various and the need to optimize treatment regime is crucial. Decision for managing each patient was individualized based on his risk assessment which was assess at each visit. Combined therapy had been considered standard in treating patients with PAH even at very early stage of the disease.

1.5. Mortality and prognostic evaluation in PAH patients

As a rare disease, with the prevalence of around 15 cases in 1 million healthy population, for a comprehensive understanding about the disease, registry is the most suitable kind of research to have enough patients.

In each registry, researchers tried to build a formula to predict survival based on univariate and multivariate correlation analysis to find out

factors that have prognostic values. In most registries, similar factors had been found to have prognostic values including: six minute walk distance (6MWD), functional class and cardiac output.

CHAPTER 2. SUBJECTS AND STUDY METHODS

2.1. Location of the study

Vietnam National Heart Institute - Bach Mai Hospital and Cardiovascular Center - Hanoi Medical University Hospital from June 2011 to June 2018.

2.2. Study methods

2.2.1. Study design: retrospective and prospective descriptive cross-sectional with follow up study.

2.2.2. Study sample size:

Use the equation for cross sectional study as follow:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \times \frac{[p \times (1 - p)]}{\Delta^2}$$

The minimal sample size needed to be 92 cases. Within the study time period, after ruled out patients not fulfill inclusion criteria, we had 100 patients in the study.

2.2.3 Population of the study

2.2.3.1. Inclusion criteria

The patients were selected to enter study when fulfill all the following criteria:

- Age of patients were above 18.
- Diagnosed with moderate to severe PAH based on cardiac catheterization (mean PAP \geq 45 mmHg).
- Causes of PAH including: congenital heart diseases, idiopathic PAH and PAH associated with connective tissue diseases.
- Receiving long term follow up and treatment of this disease at the two above sites that the study was carried on.
- Patients accepted in participate in the study.

2.2.3.2. Patient exclusion criteria: when meets each of the following criteria:

- Age less than 18 years
- Had not been catheterization in past or present to make a definitive diagnosis of PAH.
- The degree of increased PAP was not sufficient moderate to severe (mPAP < 45 mmHg).
- Lost of follow up or not received long term follow up at our two study sites.
- Refused to participate in the study.

2.2.4. Study data collection methods:

- Study indices had been collected based on designed study enrolment form at the following points of time: on admission (enrolment time); retrospective data collect in patients with the diagnosis of PAH had been made before the time entering to the study (prevalence group); taking prospective data of this admission for incidence cases (diagnosis at this time); follow up data within the time until the end of study to calculate mortality events in study group of patients.

2.2.5. Study indices and analysing data:

- Including indices of clinical presentation: symptoms, treatment features, related clinical conditions; paraclinical data of the patients at the time of giving diagnosis with moderate to severe PAH. Observed mortality events and study factors that had the value to predict death. results had been statistically analysed with Stata 14.0 software.

2.4. Ethical issues of the study

Study was accepted to carry on at the Hanoi Medical University Committee Meeting of ethics in medical researches, number 116B/HDDDDHYHN, chairman Prof. Ta Thanh Van had signed.

CHAPTER 3: STUDY RESULTS

3.1. Clinical and paraclinical characteristics

Table 3.1. General characteristics of study population

Index	Value
Female N (%)	66 (66)
Age: mean \pm SD (year)	33,9 \pm 11,4
Incidence (newly Dx): N (%)	42 (42)
Causes N (%)	
Congenital heart diseases	83 (83)
Idiopathic	15(15)
Connective tissue diseases	2 (2)
Presenting symptoms at 1st time Dx N (%)	
Dyspnea	90 (90)
Hemoptysis	15 (15)
Syncope or near syncope	1 (1)
Pregnant	12 (12)
On accident	2 (2)
NYHA classification N (%)	
I, II	66 (66)
III	31 (31)
IV	3 (3)
Heart rate mean \pm SD (bpm)	89,8 \pm 14,6
6 minute walk distance mean \pm SD (m)	417,7 \pm 97,5
SpO₂ mean \pm SD (%)	89,9 \pm 8,2
Pregnancy in female patients N (%)	
Married	51 (77,3)
Have children	49 (74,2)
Pregnant after Dx of TALDMP	13 (19,7)

Table 3.2: Blood test results categorized by causes

	Total	Idiopathic, connective tissue diseases	Congenital heart diseases	p
Red blood cell (T/l)	5.3 ± 1.2	5.2 ± 0.7	5.4 ± 1.3	0.859
Min	0.51	3.62	0.51	
Max	9.98	6.34	9.98	
Hemoglobin (g/l)	157.5 ± 27.8	156.2 ± 23.3	157.7 ± 28.8	0.992
Min	87	104	87	
Max	218	203	218	
Hematocrit (%)	46.8 ± 8	46.9 ± 6.6	46.8 ± 8.3	0.715
Min	27	31.7	27	
Max	64.7	56.8	64.7	
Platelet (G/l)	195.7 ± 88.5	179.9 ± 57	199.2 ± 94	0.604
Min	37.3	101	37.3	
Max	692	276	692	
ALT (U/L)	49.7 ± 165.2	36.4 ± 14.3	53.4 ± 184.1	0.05
Min	14	16	14	
Max	1561	68	1561	
AST (U/L)	35.6 ± 103.1	33.8 ± 21.4	36 ± 114	0.044
Min	9	14	9	
Max	968	72	968	
Pro BNP (pmol/l)	336.2 ± 586.1	601.6 ± 909.8	271.9 ± 464.2	0.002
Min	1.44	39.8	1.44	
Max	3745	3745	2303	
Troponin T (ng/ml)	0 ± 0.1	0 ± 0	0 ± 0.1	0.509
Min	0	0.004	0	
Max	0.426	0.029	0.426	

Normalized reference values: Troponin T < 0,01 ng/ml; Pro BNP < 14 pmol/l.

Table 3.3: Echocardiographic features categorized by causes

	Total	Idiopathic, connective tissue diseases	Congenital heart diseases	P
LVDD (mm)	45.2 ± 13.2	33.3 ± 4.1	47.7 ± 13.1	<0.001
Min	25	26	25	
Max	86	40	86	
LVEF (%)	63 ± 12.1	68.7 ± 8.9	61.9 ± 12.4	0.037
Min	27	55	27	
Max	86	83	86	
Mean PAP (mmHg)	63.9 ± 16.7	54.6 ± 17.3	65.7 ± 16.1	0.004
Min	26	33	26	
Max	107	107	98	
PAP systolic (mmHg)	102.3 ± 18.7	92.2 ± 22.8	104.4 ± 17.3	0.067
Min	45	45	72	
Max	150	125	150	
Tricuspid regurgitation				
Mild	40 (48.19%)	3 (17.65%)	37 (45.68%)	
Moderate	19 (22.89%)	4 (23.53%)	15 (18.52%)	0.087
Severe	39 (46.99%)	10 (58.82%)	29 (35.8%)	
Pericardial effusion	15 (16.85%)	7 (41.18%)	8 (11.11%)	0.003

Table 3.4: Echocardiographic right ventricle dimensions features

	Total	Idiopathic, connective tissue diseases	Congenital heart diseases	P
RA area (cm²)	21.2 ± 9.4	25.8 ± 6.8	20.2 ± 9.6	0.015
Min	7.9	14.4	7.9	
Max	50.9	35.6	50.9	
LV/RV ratio	1.1 ± 0.5	1.5 ± 0.5	1 ± 0.5	0.018
Min	0.3	0.71	0.3	
Max	2	2	2	
LEI_LV (D2/D1)	1.6 ± 0.3	1.7 ± 0.2	1.5 ± 0.3	0.083
Min	0.95	1.46	0.95	
Max	2.45	2.12	2.45	
RVD_{PLAX} (mm)	30 ± 8.7	34 ± 8.4	29.2 ± 8.6	0.039
Min	15	20	15	
Max	57	49	57	
RVd_{base} (mm)	41.9 ± 6.9	41.4 ± 6.3	42 ± 7.1	0.922
Min	27	27	31	
Max	62	49	62	
RVd_{mid} (mm)	41.5 ± 10	44 ± 4.6	40.8 ± 11.1	0.453
Min	0	37	0	
Max	56	51	56	
RVd_{long} (mm)	73.9 ± 10.5	70.6 ± 13.9	74.9 ± 9.4	0.423
Min	43	43	54	
Max	96	87	96	
IVCd (mm)	16 ± 5.1	17.2 ± 4.8	15.7 ± 5.2	0.412
Min	5	9.6	5	
Max	32	25	32	

Table 3.5: Echocardiographic right ventricular function features

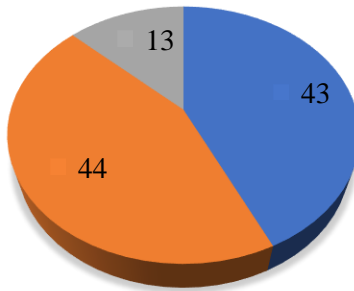
	Total	Idiopathic, connective tissue diseases	Congenital heart diseases	P
TAPSE (mm)	17 ± 3.8	16.2 ± 4.2	17.2 ± 3.8	0.296
Min	11	11	11	
Max	30.6	25.4	30.6	
S'TV (cm/s)	10.7 ± 2.4	9.6 ± 2.6	11 ± 2.3	0.05
Min	5.3	5.3	5.5	
Max	18	14.1	18	
RVTei	0.7 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.037
Min	0.45	0.53	0.45	
Max	1.3	1.22	1.3	
PVAT (ms)	74.6 ± 21.7	62.6 ± 19.4	77.2 ± 21.5	0.075
Min	32	32	35	
Max	130	88	130	
FAC_{RV} (%)	30 ± 7.7	27.3 ± 6.5	31.4 ± 8	0.220
Min	17.2	17.2	18	
Max	44	34	44	
Sys/dias time ratio	1.4 ± 0.4	1.6 ± 0.5	1.3 ± 0.4	0.149
Min	0.81	1.26	0.81	
Max	2.62	2.62	2.28	

Table 3.6: Catheterization values

	Total	Idiopathic, connective tissue diseases	Congenital heart diseases	P
SVO₂ (%)	69.2 ± 9.6	66.5 ± 9.3	69.8 ± 9.7	0.240
Min	44	54	44	
Max	90	80	90	
RAP_{cath} (mmHg)	7.9 ± 7.1	10.4 ± 7.5	7.4 ± 7	0.046
Min	1	3	1	
Max	42	29	42	
sPAP_{cath} (mmHg)	99.5 ± 23.1	81.3 ± 16.7	103 ± 22.6	0.002
Min	46	56	46	
Max	151	106	151	
mPAP_{cath} (mmHg)	69.4 ± 17.6	58.4 ± 15.8	71.4 ± 17.2	0.006
Min	32	43	32	
Max	113	102	113	
sAoP_{cath} (mmHg)	122.7 ± 18.2	114.3 ± 11.2	124.3 ± 18.9	0.068
Min	90	95	90	
Max	192	137	192	
mAoP_{cath} (mmHg)	86.8 ± 10.5	83.3 ± 7	87.5 ± 10.9	0.097
Min	62	75	62	
Max	117	100	117	

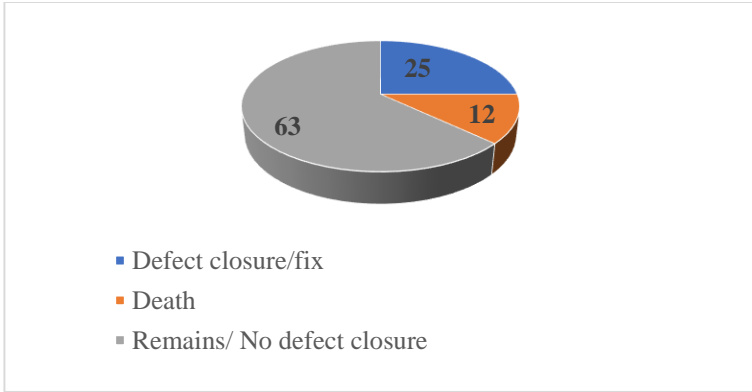
Table 3.7: Hemodynamic values from catheterization

	Total	Idiopathic, connective tissue diseases	Congenital heart diseases	P
Cardiac index (l/min/m²)	2.9 ± 1.5	2.3 ± 1.3	3.1 ± 1.6	0.05
Min	0.85	1.04	0.85	
Max	10.05	5.15	10.05	
Qp/Qs ratio	1.5 ± 1	0.9 ± 0.2	1.6 ± 1.1	0.028
Min	0.31	0.64	0.31	
Max	5.28	1.28	5.28	
Rp/Rs ratio	0.8 ± 0.6	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.7	0.341
Min	0.05	0.52	0.05	
Max	3.28	0.99	3.28	
Rp_i (W/u x m²)	23.1 ± 15.8	27.3 ± 10.6	22.2 ± 16.6	0.071
Min	2.72	11.5	2.72	
Max	80.32	45.81	80.32	



■ Combined therapy ■ Mono therapy ■ Without targeted therapy

Graph 3.1: Targeted therapy characteristics



Graph 3.2: Patients distribution based on ending results

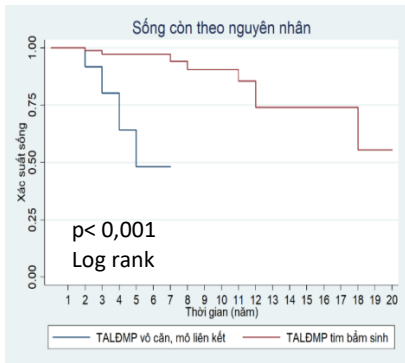
Table 3.8: Clinical characteristics based on ending results

	Death ¹ (n=12)	Defect closure/fix ² (n=25)	Remains/ others ³ (n=63)	P
6MWD (m)	332.2 ± 119.3	457.9 ± 74.3	419.7 ± 94.3	p₁₋₂ = 0.014
Min	120	285	192	p ₁₋₃ = 0.062
Max	400	546	602	p ₂₋₃ = 0.143
SpO₂ (%)	86.3 ± 7.9	94.9 ± 4.6	89 ± 8.5	p₁₋₂ = 0.001
Min	74	83	61	p ₁₋₃ = 0.230
Max	95	99	100	p₂₋₃ = 0.001
Functional classification				
NYHA I, II	3	17	46	p= 0.014
NYHA III	8	8	15	
NYHA IV	1	0	2	
RV failure n (%)	9 (75)	9 (36)	27 (42.9)	p= 0.071

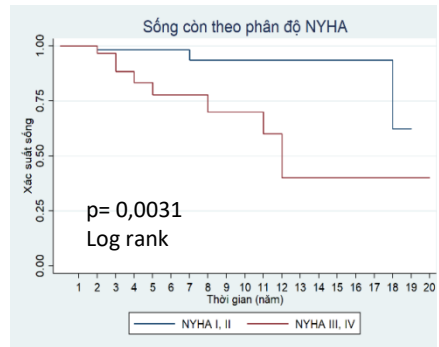
3.2. Treatment results and prognostic factors

Table 3.9. Survival rate in subgroups

Survival rate (%)	Total	Time of diagnosis		Genders		Causes		Phân độ cơ năng	
		Prevalens	incidence	Male	female	CHD	Idopathic + CTD	NYHA I, II	NYHA III, IV
N	100	58	42	34	66	83	17	66	34
1 year	100	100	100	100	100	100	100	100	100
3 years	97.6	100	92.7	96.5	98.1	96.6	90.5	98.2	95.9
5 years	92.6	95.9	84.7	83.9	98.1	96.6	62.0	98.2	79.4



Graph 3.3: Mortality based on causes of PAH



Graph 3.4: Mortality based on functional class

Table 3.10. Single variate Cox analysis with prognostic factors

	HR	Khoảng tin cậy 95%	P
NYHA III, IV	5.71	1.53 – 21.1	0.009
Congenital heart diseases	0.084	0.018 – 0.38	0.001
Male gender	1.15	0.36 – 3.69	0.81
ProBNP \geq 384 pmol/l	13.62	2.88 – 64.4	0.001
RA area \geq 24.6 cm ²	6.7	0.76 – 59.4	0.08
Severe TR	3.27	0.98 – 10.95	0.05
RA pressure \geq 10 mmHg	10.31	1.07 – 99.3	0.043

Table 3.11: Sensitivity and specificity of mortality prognostic factors

Indices	Cut-off value	Area under the curve (ROC)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
ProBNP (pmol/l)	384	0.82	72.7	85.9
RA area (cm ²)	24.6	0.80	83.3	77.1
Basal RVd (mm)	47	0.93	100	80
Longitudinal RVd (mm)	78	0.8	80	73.5
RA pressure (mmHg)	10	0.85	75	80.3

CHAPTER 4. DISCUSSION

4.1 Discussion about clinical and paraclinical characteristics

4.1.1 General clinical aspect

In our study, female patients were more prominent with female to male ratio was 2 to 1 (table 3.1). This distribution pattern was concordant with some domestic PAH studies of Do Thi Thu Trang (female account for 71%), Nguyen Thi Nhung (femal/male = 1.63) and international studies: NIH registry: femal to male ratio was 1.7; Giessen study female/male =1.9. Role of female gender, especially estrogen hormon in the happening, the severity and treatment of PAH was an issue to discussed. Studies showed that female was more prominent in

idiopathic PAH group, also there was an increase incidence of PAH in female members of families with BMPRII mutation. Another aspect needs to be concerned was estrogen metabolite enzyme of cytochrome P450 1B1. This enzyme concentration was 10 times decrease compared with normal in female patients with BMPRII gene mutation.

Average age of patients in the study was 33.9 ± 11.4 years (table 3.1). This result was similar with other studies carried on severe PAH in Vietnam, such as: Le Duc Tai, Nguyen Thi Nhung and Nguyen Thi Hoa. Compared with international studies, our patients mean age was similar to NIH registry (mean age: 36 ± 15 years); study of G.P Diller in 2014 to evaluate survival in Eisenmenger patient, mean age was 34.5 ± 12.7 years. However, recent registries showed the increase in mean age in patients with idiopathic PAH an familiar PAH in European countries, ranging from 45 to 65 years, that was significantly higher than in NIH registry. The explanation of dramatically increase in PAH patients life span was the misdiagnosis of pulmonary hypertension with PAH, especially in group of preserved left heart failure as may the inclusion criteria was based solely on capillary wedge pressure indice measured at rest on catheterization.

Regarding causes of moderate to severe PAH in our study: there was 3 sub groups: congenital heart disease associated PAH (83%), idiopathic PAH (15%) and connective tissue disease related PAH (2%) (table 3.2). The reason for the dominance of congenital heart disease cause was related to the issue of patient collection sites. Those were the two large tertiary centers specialized on cardiovascular diseases so mainly patients admitted due to heart diseases. It also was explained as in Vietnam at this moment, there had not had specilized pulmonary hypertension centers so patients with pulmonary hypertension or PAH

could be treated in various clinical departments. Compared with international studies, idiopathic PAH accounted for largest proportion.

In our study, newly diagnosed patients made up 42% of the population (within 4 years), the remainder (58%) was recognized of moderate to severe PAH before entering the study. This result could partly be explained this disease was a rare one, especially the advanced stage of PAH. This finding was in harmony with patient selection condition of PAH trials throughout the world.

The clinical status at first admission was largely dyspnea (90%), 15% patients presented with hemoptysis, 12% incidences with pregnancy, and the 2% was diagnosed accidentally when visiting clinics for other problems (Table 3.1). The symptom of dyspnea which caused patients to come to see doctors could mistakenly interpreted as respiratory diseases until the patients got the screening echocardiographic scan that revealed increased pulmonary artery pressure.

Regarding functional classification, larger part of our patient group was NYHA class I, II (66%). This result was similar with Le Duc Tai, Nguyen Thi Hoa and Nguyen Thi Nhung. In the study of Do Thi Thu Trang, patients had a higher NYHA class (group III, IV: 57%). Compared with international studies, our patients had less severe functional limitation. In studies of Henning Gall, G.P Diller and Marius Hoepfer, functional class was all higher than our study. This in correlation with the latter result of our higher survival rate to those other studies due to selecting patients less advanced in the course of the diseases.

The six - minute walk distance (6MWD) of our patients was at average range (417 ± 97 m). The blood desaturation was considered right to left or bidirectional shunting of patients with congenital heart diseases. Our

patients had higher 6 MWD and oxygen saturation than studies of Henning Gall, Marius Hoepfer and G.P Diller as our patients were less severe than patients in those studies. The six minute walk distance was a simple test to evaluate the functional limitation, had prognostic value in PAH. The walking distance was less than 300 - 350m implied bad prognosis and worse if walking distance was less than 165m. The walking distance had correlation with exercise capacity, heart rate and oxygen saturation. However, the result of 6MWT may be affected by some confounding factors such as patient leg pain, gait defect, crowded testing hall or patient encouragement during the test.

Pregnancy in moderate to severe PAH was a problem of much debate. It was said that pregnancy carried high risk of maternal death especially at late pregnant semester, even guidelines discourage the issue of gestation. However in clinical practice, we had to face with the wish of becoming a mother of young female patients. A recent study report a better prognosis in pregnant women with moderate to severe PAH due to the early use of targeted medication for the treatment of PAH.

4.1.2. Discussion of paraclinical aspects

Blood tests features

There was an increase in the concentration of ProBNP in our population (336 pmol/l, equals to 2841.5 ng/l) (table 3.2), much higher than the average value in the low and moderate risk groups and similar to that of in the high - risk group in a study of PAH in Europe in 2015. This value was also as high as that value in a study in Korea in 2015.

ProBNP was a biomarker of prognosis in PAH patients. The increase in ProBNP was a sign of disease progression. When ProBNP > 1500 ng/l (equal to 177 pmol/l) pointed to bad prognosis. Baseline ProBNP value had a correlation with the six - minute walk distance.

Echocardiographic features

We investigated echocardiographic finding of the patients based on causes of PAH whether congenital heart diseases or idiopathic PAH and connective tissue diseases. Small left ventricle was more pronounced in group without intracardiac shunt however its function had mostly not been affected. Pericardial effusion and severe tricuspid regurgitation happened more in groups of patients with idiopathic PAH and connective tissue diseases. In the absence of intracardiac shunt caused the right heart chambers less adaptive with increase in pulmonary arterial pressure and resistance which lead to right ventricle to dilate, tricuspid valve regurgitation and exudate fluid into the pericardial sac more often. The inferior vena cava was usually dilated and less collapsed with respiration.

The decrease in right ventricular function was seen in all the patients with reduced TAPSE, tricuspid valve ring velocity (S'), myocardial performance (Tei) and pulmonary valve accelerated time (PVAT) (table 3.5), which was more severe in patients without intracardiac shunt. This finding was similar with the result in the study of Flavia which carried on 2012 in Romania, with our patients pulmonary arterial pressure higher.

Hemodynamic catheterization features.

Right heart catheterization was the procedure to give us accurate information of pulmonary resistance based on direct measurement oxygen saturation and heart chambers pressure. The natural history of PAH diseases was the pulmonary vascular resistance kept increase but the pulmonary pressure went up to a point then went down as the right ventricle function decreased.

In our study, systolic and mean pulmonary pressure were higher in congenital heart diseases group than that of group of idiopathic PAH and connective tissue diseases, however right atrial pressure was more prominent in the latter group. This finding could be interpreted as the dynamic increase due to high blood flow and pressure of the shunt played a role in congenital heart disease group.

Compared with other studies we found that our Qp/Qs ratio was higher than that in Le Duc Tai and lower than in Nguyen Thi Hoa studies. The cardiac index in our study group was similar to a study in France in 2018 and Germany in 2013. These findings were in correlation with population selection.

Characteristics of targeted drug therapy and its results

There was 87% of our study patients received targeted drug therapy however the dose did not reach the recommended dose. In a Korean study, only 61% of the patients got the targeted therapy, in Giessen study, there was 11% of patients did not receive pulmonary specific drugs. Our physician could understand the indication of disease specific drug however due to limited patient expense capacity then they could not get the right dose as it was too expensive.

There were 12 patients (12%) died during the follow up time. Another 25% of patients was successful close of the congenital defect. When we had a closer look at the clinical and paraclinical values of those groups of patients we found it was appropriate with the severity and stage of the disease. This might show that the practice of treating PAH patients in Vietnam was quite on track with what was recommended for this disease in the world.

4.2. Discussion of prognostic related factors

4.2.1 Discussion of survival rate

Our patients were followed up to calculate dead events. The one, three, five years mortality rate were 100%, 97.6% and 92.6% respectively (table 3.9). Our survival rate was higher than that of some sporadic studies and some worldwide registries. Functional capacity and causes of PAH also made difference in mortality rate with the higher in the NYHA III, IV and PAH group without intracardiac shunt.

4.2.2. Prognostic factors

We did single and multiple variables Cox analysis to find out which factors might potentially predict survival. We found the following prognostic factors with the cut-off values: NYHA III, IV; ProBNP \geq 384 pmol/l, right atrial area \geq 24.6cm²; severe tricuspid valve regurgitation, right atrial pressure on catheterization \geq 10 mmHg. Some of the prognostic factors were similar to studies in the world and some were new in our study.

CONCLUSIONS

Studying 100 patients with moderate to severe PAH had been treated and followed up at Vietnam National Heart Institute and Cardiac Center - Hanoi Medical University Hospital, we found the following results:

1, **General features:** Disease was more prominent in female, happened at young age (33.9 ± 11.4 years). Causes of PAH was congenital heart disease (83%), idiopathic PAH (15%) and connective tissue disease (2%). NYHA class: I, II (66%); III, IV (34%). The 6MWD was 417 ± 97 (m). Female patients was pregnant in 19.7% after diagnosis. ProBNP concentration was much high and widely variable (336 ± 586 pmol/l).

Echocardiographic findings: mean PAP: 64 ± 17 mmHg; left ventricle eccentric index (EI) 1.6 ± 0.3 ; TAPSE 17 ± 3.8 (mm); RA area 21.2 ± 9.4 (cm²); severe TR: 47%; pericardial effusion: 17%. Catheterization features: mean PAP: 69.4 ± 17 mmHg, cardiac index (CI) 2.9 ± 1.5 (l/min/m²), pulmonary resistance index (Rpi): 23.1 ± 15.8 (W/U.m²); pulmonary to systemic resistance ratio (Rp/Rs): 0.8 ± 0.6 . Targeted drug therapy: specific treatment: 87%. mortality events: 12%, congenital defect fixing: 25 patients. 1, 3, 5 years survival rates: 100; 97,6% and 92,6%, respectively.

2) Factors of potential mortality prognosis including: NYHA class III, IV; ProBNP > 384 pmol/l; RA area on echocardiography ≥ 24.6 cm²; RVd longitudinal ≥ 78 mm; basal RVd ≥ 47 mm; severe TR; RAP on catheterization ≥ 10 mmHg.

RECOMMENDATION

1. In moderate to severe pulmonary arterial hypertension patients, a comprehensive assessment of clinical and paraclinical factors is crucial in risk classification in order to choose the appropriate treatment. Combined targeted medical therapy should be started at the time of diagnosis in those population of patients.
2. There are several non invasive indexes can be used repeatedly at every follow up visits: NYHA group classification, plasma ProBNP level, right atrial area, tricuspid valve regurgitation severity, degree of right ventricle dilatation to measure prognosis and mortality for the patients.