

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**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hà Nội – 2020

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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

- 1. GS. TS. NGUYỄN LÂN VIỆT**
- 2. PGS.TS. NGUYỄN LÂN HIẾU**

Hà Nội - 2020

LỜI CẢM ƠN

Với tất cả sự kính trọng, nhân dịp hoàn thành luận án này, tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc nhất tới:

Đảng Ủy, Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Hà Nội, Phòng Đào tạo Sau đại học, Bộ môn Tim mạch - Trường Đại học Y Hà Nội.

Đảng Ủy, Ban Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện chỉ đạo giúp đỡ tôi trong công tác cũng như trong nghiên cứu luận án này.

GS.TS. Nhà Giáo Nhân dân. Nguyễn Lâm Việt, Nguyên Hiệu trưởng Trường Đại học Y Hà Nội, Nguyên Viện Trưởng Viện Tim mạch Việt Nam, Nguyên trưởng Bộ môn Tim mạch, là người Thầy đã trực tiếp hướng dẫn tôi hoàn thành luận án này, cũng như dìu dắt, giúp đỡ, định hướng tôi trưởng thành, phát triển trong sự nghiệp. Thầy là tấm gương sáng mà tôi luôn kính trọng và noi theo về sự uyên thâm, nhân hậu, tỉ mỉ, hài hòa, mà rất giản dị, đời thường.

PGS.TS. Nguyễn Lâm Hiếu, Giám đốc Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, Phó trưởng Bộ môn Tim mạch - Trường Đại học Y Hà Nội, là người Thầy đã dắt tay tôi bước vào chuyên ngành Tim mạch, trao cho tôi những ước mơ và niềm yêu thích đối với lĩnh vực mà tôi nghiên cứu trong luận án này. Thầy là tấm gương để tôi luôn hướng mình học hỏi về sự ân cần với người bệnh, nhiệt huyết với công việc, sự thông minh và linh hoạt trong giải quyết tình huống, không ngại khó, ngại khổ.

GS.TS. Đỗ Doãn Lợi, Nguyên Phó Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai, Nguyên Viện trưởng Viện Tim mạch Việt Nam, Nguyên Trưởng Bộ môn Tim mạch, là người Thầy đáng kính đã đặt vào tay tôi kho kiến thức và giao nhiệm vụ chuyên môn cho tôi về siêu âm tim đối với bệnh lý tim bẩm sinh từ những ngày đầu chập chững bước chân vào Bộ môn Tim mạch, một lĩnh vực mà tôi vô cùng yêu thích và không ngừng học hỏi.

PGS.TS. Phạm Mạnh Hùng, Viện Trưởng Viện Tim mạch Việt Nam, Trưởng Bộ môn Tim mạch, một người Thầy tài năng với những bài giảng thực sự cuốn hút, mà tôi có thể học tập và áp dụng cho sự nghiệp là giảng viên của mình. Với cương vị là Trưởng Bộ môn, Thầy luôn định hướng và tạo mọi điều kiện cho cá nhân tôi được phát triển theo những thế mạnh về chuyên môn của mình, ứng dụng công nghệ thông tin vào nghiên cứu và giảng dạy.

Những người Thầy, Cô đáng kính trong Bộ môn Tim mạch: GS.TS. Phạm Gia Khải, Ths. Trần Văn Dương, PGS.TS. Đinh Thị Thu Hương, PGS.TS. Trương Thanh Hương, GS.TS. Nguyễn Quang Tuấn, PGS.TS. Nguyễn Ngọc Quang, TS. Phan Đình Phong, ThS. Nguyễn Tuấn Hải đã luôn giúp đỡ, tạo điều kiện chỉ bảo cho tôi trong những hoàn cảnh nhất định để tôi có thêm nhiều kinh nghiệm chuyên môn, khả năng xử lý tình huống. Cuộc đời và những

thành công trong sự nghiệp của các Thầy, Cô chính là động lực để tôi phấn đấu xứng đáng là một thành viên trong “Ngôi nhà” Bộ môn Tim mạch.

Những Thầy, Cô thế hệ trẻ trong Bộ môn Tim mạch: TS. Minh Tuấn, ThS. Huỳnh Linh, ThS. Tuấn Đạt, ThS. Vân Anh, ThS. Nhật Minh, ThS. Tuấn Việt, ThS. Vĩnh Hà, ThS. Ngọc Thanh, cử nhân Lê Thị Mến là những người vẫn hàng ngày chia sẻ, hỗ trợ lẫn nhau để hoàn thành mọi nhiệm vụ của Nhà trường và Bộ môn Tim mạch giao phó.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đặc biệt tới TS. Nguyễn Thị Thu Hoài -Viện phó Viện Tim mạch Việt Nam, đã tạo mọi điều kiện cho tôi trong quá trình lấy số liệu của bệnh nhân tại Phòng Siêu âm tim – Viện Tim mạch Việt Nam.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới TS. Đỗ Kim Bảng, ThS. Đỗ Thị Thu Trang, ThS. Lê Đức Tài, CNDD. Nguyễn Thu Phương, CNDD. Lưu Thị Bích Đào, CN. Nguyễn Ngọc Linh, CNDD. Trịnh Thị Thanh Tuyền đã nhiệt tình giúp đỡ, tạo mọi điều kiện cho tôi trong quá trình thu thập hồ sơ nghiên cứu, xử lý số liệu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn tới tập thể các bác sỹ, điều dưỡng và y công tại Trung tâm Tim mạch – Bệnh viện Đại học Y Hà Nội; Phòng Q2 - Viện Tim mạch Việt Nam, Phòng Siêu âm tim – Viện Tim mạch Việt Nam, Phòng Hành chính - Viện Tim mạch Việt Nam đã giúp đỡ và tạo mọi điều kiện cho tôi trong quá trình làm việc, học tập và nghiên cứu.

Tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc tới những bệnh nhân của tôi, những người đã được chữa khỏi bệnh, những người đã vĩnh viễn ra đi và những người đang cùng tôi đi tiếp trên con đường bảo vệ sức khỏe của họ, đã đặt niềm tin để tôi được chăm sóc, theo dõi, tư vấn đối với bệnh lý mà họ đang có. Những lo lắng, xen lẫn buồn tủi, thiệt thòi, vất vả trong cuộc sống của họ là động lực để tôi tiếp tục làm nghiên cứu và bước đi sâu hơn trên lĩnh vực còn nhiều khó khăn, thử thách này.

Cuối cùng tôi xin dành lời cảm ơn tới Bố, Mẹ đẻ, Bố nuôi tôi là người đã sinh thành, nuôi dạy tôi, cho đến giờ vẫn hết lòng hi sinh cho sự nghiệp và cuộc sống của tôi. Cảm ơn Bố, Mẹ chồng là những người đã mang đến cho tôi món quà quý giá của cuộc sống đó là Chồng tôi, người luôn yêu thương tôi, bảo vệ, che chở cho tôi vô điều kiện trong mọi hoàn cảnh vui, buồn, ốm đau, khỏe mạnh hàng ngày. Cảm ơn Con gái nhỏ luôn bên tôi, yêu thương và chia sẻ những câu chuyện hàng ngày của con, giúp tôi có động lực phấn đấu và hoàn thành luận án này.

Một lần nữa, tôi xin trân trọng cảm ơn.

Hà Nội, ngày tháng năm 2020

NCS. Nguyễn Thị Minh Lý

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thị Minh Lý, nghiên cứu sinh khóa 34 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nội – Tim mạch, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của GS.TS. Nguyễn Lâm Việt và PGS.TS. Nguyễn Lâm Hiếu.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2020

Người viết cam đoan

Nguyễn Thị Minh Lý

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ALĐMPtb	Áp lực động mạch phổi trung bình
ALMMPB	Áp lực mao mạch phổi hít
ALNPtb	Áp lực nhĩ phải trung bình
cGMP cyclic guanosin monophosphat	Guanosin monophosphat vòng
CHT	Cộng hưởng từ
CI - Cardiac index	Chỉ số tim
CLVT	Cắt lớp vi tính
COĐM	Còn ống động mạch
ĐK TP/TT	Tỷ lệ đường kính thất phải/thất trái
ĐKTP đáy	Đường kính thất phải vùng đáy
ĐKTP giữa	Đường kính thất phải vùng giữa
ĐKTP _{td}	Đường kính thất phải trực dọc
DLCO (diffusing capacity for carbon monoxide)	Khả năng khuếch tán cacbon mono oxit
ĐMP	Động mạch phổi
ĐRTP	Đường ra thất phải
ET (endothelin)	Chất endothelin
FAC _{tp} (fractional area change)	Tỷ lệ thay đổi diện tích thất phải
FC (functional class)	Phân độ cơ năng
INR (international normalized ratio)	Tỷ lệ bình thường chuẩn
LEI _{tt} (D2/D1)	Chỉ số lệch thất trái
NIH (National Institute of Health)	Viện Sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ
NO (nitric oxide)	Nitric oxit
NYHA (New York Heart Association)	Hiệp hội Tim mạch New York
PVAT (pulmonary velocity acceleration time)	Thời gian tăng tốc qua van động mạch phổi
PCH (pulmonary capillary hemangiomatosis)	U máu mao mạch phổi
PDE-5i (Phosphodiesterase -5 inhibitor)	Chất ức chế phosphodiesterase 5

PGI2 (Prostaglandin I2)	Chất prostaglandin I2
PVOD (pulmonary veno occlusive disease)	Bệnh lí tắc nghẽn tĩnh mạch phổi
Qp	Lưu lượng tuần hoàn phổi
Qs	Lưu lượng tuần hoàn hệ thống
RIMP (right ventricle index of myocardial performance)/Tei_TP	Chỉ số hoạt động thất phải
Rp	Sức cản mạch phổi
Rp _i	Chỉ số sức cản mạch phổi
Rs	Sức cản mạch hệ thống
S _{nhĩ phải}	Diện tích nhĩ phải
S' _{vBL}	Vận tốc vòng van ba lá
SÂT	Siêu âm tim
sGC (solubed guanin cyclase)	Guanin cyclase hòa tan
TALĐMP	Tăng áp lực động mạch phổi
TAP	Tăng áp lực mạch phổi
TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion)	Biên độ dao di động của vòng van ba lá trong thì tâm thu
TBS	Tim bẩm sinh
TLN	Thông liên nhĩ
TLT	Thông liên thất
TMCD	Tĩnh mạch chủ dưới
VE/VCO ₂ (ventilation/carbon dioxide output)	Tỷ lệ thông khí và cung lượng CO ₂
WHO (World Health Organization)	Tổ chức Y tế Thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN.....	4
1.1. Định nghĩa, phân loại và dịch tễ học tăng áp lực động mạch phổi.....	4
1.1.1. Định nghĩa.....	4
1.1.2. Phân loại.....	4
1.1.3. Dịch tễ học	7
1.2. Cơ chế sinh lý bệnh của tăng áp lực động mạch phổi	10
1.2.1. Những biến đổi xảy ra trên hệ mạch máu phổi.....	10
1.2.2. Ảnh hưởng của tăng áp lực động mạch phổi trên thất phải.....	14
1.3. Tiếp cận chẩn đoán tăng áp lực động mạch phổi.....	15
1.3.1. Đặc điểm lâm sàng.....	15
1.3.2. Đặc điểm cận lâm sàng	16
1.3.3. Thông tim thăm dò huyết động.....	22
1.3.4. Các thăm dò gắng sức	25
1.3.5. Các thăm dò khác.....	26
1.3.6. Quy trình chẩn đoán tăng áp lực động mạch phổi.....	29
1.4. Điều trị tăng áp lực động mạch phổi.....	32
1.4.1. Các biện pháp điều trị chung	33
1.4.2. Điều trị đặc hiệu.....	35
1.4.3. Điều trị can thiệp.....	44
1.5. Tử vong và đánh giá tiên lượng ở bệnh nhân TALĐMP.....	46
1.6. Xu thế nghiên cứu tương lai về TALĐMP trên Thế giới	50
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	51
2.1. Đối tượng nghiên cứu	51
2.2. Phương pháp nghiên cứu	51
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	51
2.2.2. Cỡ mẫu:.....	51
2.2.3. Phương pháp chọn mẫu:	52
2.2.4. Phương pháp thu thập số liệu.....	53

2.2.5. Các biến số nghiên cứu	53
2.2.6. Theo dõi bệnh nhân TALĐMP đang điều trị theo thời gian	63
2.2.7. Một số khái niệm liên quan đến việc chia nhóm để phân tích số liệu: ..	64
2.3. Xử lý số liệu thống kê	65
2.4. Khía cạnh đạo đức nghiên cứu.....	66
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	68
3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu.....	68
3.1.1. Đặc điểm lâm sàng chung	68
3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng	74
3.1.3. Đặc điểm về thông tim, thăm dò huyết động.....	80
3.1.4. Đặc điểm liên quan đến dùng thuốc hạ áp lực ĐMP	82
3.2. Đặc điểm về kết cục điều trị và các yếu tố liên quan đến tiên lượng ...	83
3.2.1 Đặc điểm về kết cục điều trị	83
3.2.2. Xác suất sống còn theo các phân nhóm	90
3.2.3. Các yếu tố có giá trị tiên lượng sống còn	93
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....	98
4.1. Bàn luận về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu..	98
4.1.1 Đặc điểm lâm sàng chung.....	98
4.1.2. Bàn luận về đặc điểm cận lâm sàng và xét nghiệm cơ bản	104
4.1.3. Bàn luận về đặc điểm thông tim và thăm dò huyết động	112
4.1.4. Đặc điểm về sử dụng thuốc hạ áp lực ĐMP trong nhóm nghiên cứu .	116
4.1.5. Bàn luận về có thai ở bệnh nhân nữ TALĐMP	120
4.2. Bàn luận về kết cục điều trị và các yếu tố có liên quan đến tiên lượng ...	123
4.2.1 Bàn luận về kết cục điều trị	123
4.2.2. Xác suất sống còn và các yếu tố có liên quan đến tiên lượng	127
KẾT LUẬN	134
KIẾN NGHỊ	136
CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Phân loại lâm sàng chi tiết tăng áp lực mạch phổi	6
Bảng 1.2:	Phân độ triệu chứng cơ năng ở BN TALĐMP	16
Bảng 1.3:	Các tiêu chuẩn siêu âm tim sử dụng đánh giá khả năng mắc TAP	21
Bảng 1.4:	Một số thuốc sử dụng trong đánh giá đáp ứng giãn mạch phổi	25
Bảng 1.5:	Đánh giá nguy cơ ở bệnh nhân TALĐMP	31
Bảng 2.1:	Đánh giá áp lực nhĩ phải trên siêu âm tim	60
Bảng 2.2:	Giá trị bão hòa oxy phát hiện luồng shunt trong tim	63
Bảng 2.3:	Các đặc điểm bệnh nhân thể hiện tình trạng bệnh	64
Bảng 3.1:	Tuổi trung bình theo giới	68
Bảng 3.2:	Phân loại TALĐMP theo nguyên nhân và thời điểm chẩn đoán	69
Bảng 3.3:	Đặc điểm về thời gian mắc bệnh TALĐMP theo nguyên nhân	70
Bảng 3.4:	Đặc điểm lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán bệnh theo nhóm nguyên nhân gây TALĐMP	72
Bảng 3.5:	Đặc điểm thai sản ở nhóm bệnh nhân nữ trong nghiên cứu	73
Bảng 3.6:	Đặc điểm điện tâm đồ theo nguyên nhân TALĐMP	74
Bảng 3.7:	Đặc điểm X-quang tim phổi theo nguyên nhân TALĐMP	74
Bảng 3.8:	Đặc điểm xét nghiệm máu theo nguyên nhân gây TALĐMP	75
Bảng 3.9:	Kích thước dị tật tim trên siêu âm ở nhóm tim bẩm sinh	75
Bảng 3.10:	Đặc điểm chiều luồng thông trên siêu âm tim ở bệnh nhân TBS	76
Bảng 3.11:	Đặc điểm chung về siêu âm Doppler tim theo nhóm nguyên nhân	77

Bảng 3.12: Đặc điểm kích thước buồng tim phải trên siêu âm Doppler tim	78
Bảng 3.13: Đặc điểm về chức năng thất phải trên siêu âm Doppler tim	79
Bảng 3.14: Các giá trị đo trên thông tim	80
Bảng 3.15: So sánh giá trị áp lực động mạch phổi và áp lực nhĩ phải đo trên siêu âm và trên thông tim	81
Bảng 3.16: Các giá trị huyết động tính toán từ thông tim.....	81
Bảng 3.17: Đặc điểm nhóm bệnh nhân TALĐMP tử vong	84
Bảng 3.18: Đặc điểm nhóm bệnh nhân sửa chữa/đóng dị tật tim bẩm sinh	85
Bảng 3.19: Đặc điểm lâm sàng phân theo kết cục điều trị.....	86
Bảng 3.20: Đặc điểm xét nghiệm huyết thanh phân theo kết cục điều trị.....	87
Bảng 3.21: Đặc điểm về siêu âm tim phân theo kết cục điều trị.....	88
Bảng 3.22: Đặc điểm trên thông tim phân loại theo kết cục điều trị	89
Bảng 3.23. Xác suất sống còn theo các phân nhóm.....	90
Bảng 3.24. Phân tích hồi quy Cox đơn biến đối với các yếu tố có giá trị tiên lượng sống còn.....	93
Bảng 3.25. Phân tích hồi quy Cox đa biến về một số yếu tố có giá trị tiên lượng sống còn.....	94
Bảng 3.26: Độ nhạy và độ đặc hiệu của một số thông số trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân TALĐMP trung bình- nặng	94
Bảng 4.1: Phân bố bệnh nhân theo nguyên nhân gây bệnh.....	101
Bảng 4.2. Bảng tỷ lệ dùng thuốc hạ ALĐMP phối hợp.....	119
Bảng 4.3. So sánh tỷ lệ sống còn của một số nghiên cứu trên thế giới	128
Bảng 4.4. So sánh đặc điểm sống còn với một số nghiên cứu số bộ chính trên thế giới	128

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Phân bố bệnh nhân theo giới.....	68
Biểu đồ 3.2:	Phân loại dị tật trong nhóm TALĐMP do tim bẩm sinh..	69
Biểu đồ 3.3:	Hoàn cảnh nhập viện lần đầu chẩn đoán bệnh	70
Biểu đồ 3.4:	Đặc điểm triệu chứng cơ năng tại thời điểm chẩn đoán TALĐMP	71
Biểu đồ 3.5:	Đặc điểm dùng thuốc hạ áp lực ĐMP.....	82
Biểu đồ 3.6:	Đặc điểm sử dụng thuốc hạ áp lực ĐMP ở nhóm đơn trị liệu.....	82
Biểu đồ 3.7:	Đặc điểm sử dụng thuốc hạ áp lực ĐMP phối hợp.....	83
Biểu đồ 3.8:	Đặc điểm phân bố bệnh nhân theo kết cục	83
Biểu đồ 3.9:	Các nguyên nhân gây tử vong	84
Biểu đồ 3.10:	Xác suất sống còn theo giới tính.....	91
Biểu đồ 3.11:	Xác suất sống còn theo nguyên nhân gây TALĐMP	91
Biểu đồ 3.12:	Xác suất sống còn theo thời điểm chẩn đoán bệnh.....	92
Biểu đồ 3.13:	Xác suất sống còn theo phân nhóm cơ năng.....	92
Biểu đồ 3.14:	Đường cong ROC của giá trị nồng độ ProBNP.....	95
Biểu đồ 3.15:	Đường cong ROC của giá trị diện tích nhĩ phải	95
Biểu đồ 3.16:	Đường cong ROC của giá trị kích thước đáy thất phải ...	96
Biểu đồ 3.17:	Đường cong ROC của giá trị kích thước dọc thất phải	96
Biểu đồ 3.18:	Đường cong ROC của giá trị áp lực nhĩ phải trên thông tim	97

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1:	Biến đổi cấu trúc thành động mạch phổi trong TALĐMP	10
Hình 1.2:	Đặc điểm phì đại thất phải trong tăng áp lực động mạch phổi.	15
Hình 1.3:	Điện tâm đồ ở bệnh nhân TALĐMP	17
Hình 1.4:	X quang tim phổi bệnh nhân TALĐMP	18
Hình 1.5:	Sơ đồ đánh giá khả năng mắc TAP dựa trên siêu âm	21
Hình 1.6:	Minh họa đường cong áp lực trong thông tim phải	23
Hình 1.7:	Sơ đồ quy trình chẩn đoán tăng áp lực động mạch phổi	29
Hình 1.8:	Thời điểm phối hợp thuốc trong điều trị TALĐMP	43
Hình 1.9:	Quan điểm về phối hợp thuốc trong TALĐMP	44
Hình 1.10:	Sự dịch chuyển trong thiết kế nghiên cứu TALĐMP	48
Hình 1.11:	Các thử nghiệm về TALĐMP trên Thế giới theo thời gian	49
Hình 2.1.	Thực hiện test đi bộ 6 phút tại BVĐHYHN	55
Hình 2.2.	Đánh giá siêu âm tim cho bệnh nhân TALĐMP	56
Hình 2.3.	Đánh giá chênh áp tối đa qua hở van ba lá	58
Hình 2.4.	Đánh giá chênh áp tâm trương qua hở van ĐMP	58
Bảng 2.5.	Đánh giá diện tích nhĩ phải	58
Bảng 2.6.	Đánh giá kích thước thất phải ở mặt cắt 4 buồng từ mỏm	58
Hình 2.7.	Đánh giá chỉ số lệch thất trái	59
Hình 2.8.	Đánh giá phân suất thay đổi diện tích thất phải	59
Hình 2.9.	Đánh giá thời gian tăng tốc qua van ĐMP	59
Hình 2.10.	Đánh giá chỉ số TAPSE	59
Hình 2.11.	Đánh giá thời gian tâm thu	59
Hình 2.12.	Đánh giá thời gian tâm trương	59
Hình 2.13.	Đánh giá Doppler mô qua vòng van ba lá	60
Hình 2.14.	Đánh giá thay đổi ĐK tĩnh mạch chủ dưới theo hô hấp	60
Hình 2.15.	Minh họa các giá trị áp lực và bão hòa oxy máu ở một trường hợp thông tim bình thường	62

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 [1, 2]. Phân tích hệ thống đầu tiên về TALĐMP được thực hiện năm 1981 bởi Viện Sức khỏe Quốc gia Hoa kỳ (NIH), lấy số liệu từ 187 bệnh nhân TALĐMP “tiên phát” thuộc 32 trung tâm y tế tại Hoa Kỳ [3]. Từ nghiên cứu số bộ đầu tiên này, lần lượt các nghiên cứu số bộ quốc gia và đa quốc gia khác được thực hiện trên tổng số > 10000 bệnh nhân TALĐMP [4, 5, 6, 7, 8, 9]. Các nghiên cứu số bộ này đã góp phần quan trọng đưa ra tầm nhìn về những biến đổi trong dịch tễ học của bệnh TALĐMP.

Về phân nhóm TALĐMP, tại các nước phương Tây, TALĐMP vô căn và TALĐMP liên quan với bệnh mô liên kết là hai nguyên nhân hay gặp nhất lần lượt là 30-50% và 15-30% [10]. Đặc điểm về nguyên nhân TALĐMP ở các nước đang phát triển có thể có những điểm khác biệt. Ví dụ, tại Trung Quốc, TALĐMP do nguyên nhân tim bẩm sinh (TBS) chiếm tỷ lệ cao nhất, có thể liên quan tới vấn đề chẩn đoán muộn và không được sửa chữa kịp thời giai đoạn còn nhỏ.

Số liệu từ các nghiên cứu số bộ về TALĐMP cho thấy có sự cải thiện về tỷ lệ sống theo thời gian. Nghiên cứu NIH, thời gian sống thêm trung bình từ thời điểm chẩn đoán bệnh là 2,8 năm; tỷ lệ sống còn sau 1, 3, 5 năm lần lượt là 68%, 48% và 34% [3]. Với sự ra đời của các thuốc điều trị hướng đích hạ áp lực ĐMP từ đầu những năm 1990, tỷ lệ sống còn trong nghiên cứu REVEAL năm 2006-2009 tại Hoa Kỳ sau 1, 3, 5, 7 năm lần lượt là 85%, 68%, 57% và 49% [11].

Các yếu tố dự báo sống còn khá tương đồng giữa các nghiên cứu số 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 [12].

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. Tuy nhiên, chi phí điều trị thuốc cũng là một rào cản đối với bệnh nhân TALĐMP để được dùng liệu tối ưu trong điều trị.

Trên thế giới, những nghiên cứu về lĩnh vực TALĐMP vẫn đang thu hút được rất nhiều quan tâm của các nhà nghiên cứu và đạt được nhiều hiểu biết rất mới về bệnh lý này. Sự cần thiết tìm hiểu và quản lý về bệnh lý TALĐMP tại Việt Nam cũng không thể đi lệch quỹ đạo chung này. Tại Việt Nam đã có một số nghiên cứu về TALĐMP được thực hiện nhưng chủ yếu là các nghiên cứu mô tả cắt ngang về lâm sàng, cận lâm sàng hoặc mô tả những theo dõi ngắn hạn về điều trị của một nhóm nhỏ các bệnh nhân trong một phân nhóm của TALĐMP như ở bệnh nhân tim bẩm sinh hoặc bệnh mô liên kết [13, 14, 15]. Tuy nhiên, chúng ta vẫn chưa có một nghiên cứu đầy đủ và chi tiết nào về theo dõi và đánh giá tiên lượng ở bệnh nhân TALĐMP, 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. Các bệnh nhân TALĐMP thường được chẩn đoán muộn hoặc chẩn đoán nhầm với một nguyên nhân về hô hấp gây khó thở. Sau khi được chẩn đoán, không phải mọi bệnh nhân đều nhận được cách tiếp cận điều trị theo xu hướng của Thế giới. Nhiều bệnh nhân bị mất liên lạc, bỏ điều trị trong một thời gian dài do chưa có hiểu biết đầy đủ về tình trạng bệnh khiến cho tiên lượng bệnh càng xấu hơn.

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”** tại Viện Tim mạch Việt Nam và Trung tâm Tim mạch - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội với hai mục tiêu chính là:

- 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.**

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Định nghĩa, phân loại và dịch tễ học tăng áp lực động mạch phổi

1.1.1. 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 [16].

Tăng áp lực động mạch phổi (TALĐMP) (PAH-Pulmonary arterial hypertension) thuộc nhóm I trong phân loại về tăng áp lực mạch phổi. Đây là thuật ngữ mô tả chi tiết hơn trạng thái tăng áp lực mạch phổi trước mao mạch do tổn thương tại thành các tiểu động mạch phổi, với 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; đồng thời loại trừ các nguyên nhân khác gây tăng áp lực mạch phổi trước mao mạch như tăng áp lực mạch phổi do bệnh phổi (Nhóm III), thuyên tắc huyết khối động mạch phổi mãn tính (Nhóm IV) hoặc các nguyên nhân hiếm gặp khác [16].

1.1.2. Phân loại

Ca lâm sàng đầu tiên về TALĐMP được báo cáo năm 1891 bởi bác sĩ người Đức: E. Romberg khi ông mô tả giải phẫu tử thi có tình trạng dày thành tiểu động mạch phổi mà không tìm thấy bệnh lý tim phổi căn nguyên đáng kể. Năm 1951, bác sĩ D.T. Dresdale, người Mỹ đã báo cáo 3 ca lâm sàng với tình trạng bệnh lý lúc đó được gọi là tăng áp lực mạch phổi tiên phát (primary pulmonary hypertension). Từ thời điểm này, thuật ngữ tăng áp lực mạch phổi tiên phát và thứ phát được sử dụng để mô tả các trường hợp tăng áp lực mạch phổi không hoặc có tìm thấy nguyên nhân gây bệnh [17].

Năm 1958, Heath và Edwards đã mô tả các biến đổi về mô bệnh học trong tăng áp lực mạch phổi tiên phát và bệnh nhân hội chứng Eisenmenger.

Sau đó 12 năm, hai tác giả là C.A. Wagenvoort và Noeke Wagenvoort đã mô tả chi tiết các đặc điểm giải phẫu bệnh của 156 bệnh nhân tăng áp lực mạch phổi tiên phát tại châu Âu. Các tổn thương giải phẫu bệnh bao gồm: xơ hóa lớp áo trong, phì đại lớp áo giữa, huyết khối tại chỗ và tổn thương dạng lưới (plexiform). Hệ thống phân loại mức độ nặng của bệnh tăng áp lực mạch phổi theo giai đoạn tổn thương giải phẫu bệnh được xây dựng. Cách phân loại này được ứng dụng trong gần 30 năm sau đó [18].

Tuy nhiên các nghiên cứu tiếp theo đã cho thấy phân loại dựa trên đặc điểm giải phẫu bệnh không phản ánh tương xứng sự thay đổi về huyết động và lâm sàng, nên việc áp dụng phân loại này trong thực hành lâm sàng tỏ ra không phù hợp [19]. Vì vậy, năm 1998 tại hội nghị Thế giới lần thứ 2 về tăng áp lực mạch phổi, Tổ chức Y tế Thế giới đã nêu lên một phân loại tăng áp lực mạch phổi mới (phân loại Evian), trên nguyên lí các bệnh có chung đặc điểm lâm sàng xếp vào cùng nhóm. Phân loại mới này của Tổ chức Y tế Thế giới được chấp nhận sử dụng rộng rãi, ứng dụng trong các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, cũng như trong thực hành lâm sàng điều trị tăng áp lực mạch phổi [20].

Phân loại Evian được tiếp tục cập nhật năm 2003, 2008, 2013 tại các kì Hội nghị Tăng áp lực mạch phổi Thế giới. Năm 2015, Hội Tim mạch và Hội Hô hấp châu Âu cũng đưa ra khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị tăng áp lực mạch phổi, trong đó nêu rõ phân loại lâm sàng về tăng áp lực mạch phổi. Theo cách phân loại mới nhất này chia các bệnh cảnh lâm sàng tăng áp lực mạch phổi thành năm nhóm dựa trên những điểm tương đồng trong biểu hiện lâm sàng, đặc điểm giải phẫu bệnh, đặc điểm huyết động và chiến lược điều trị. Phân loại này được mô tả chi tiết trong bảng 1.1.

Bảng 1.1: Phân loại lâm sàng chi tiết tăng áp lực mạch phổi [16, 21, 22]

1. Tăng áp lực động mạch phổi (TALĐMP)	
1.1.	TALĐMP vô căn
1.2.	TALĐMP có tính di truyền <ul style="list-style-type: none"> • Đột biến gen BMPR2 • Đột biến gen khác
1.3.	TALĐMP liên quan với thuốc và độc chất
1.4.	TALĐMP có liên quan với: <ul style="list-style-type: none"> • Bệnh mô liên kết • Nhiễm HIV • Tăng áp lực tĩnh mạch cửa • Bệnh tim bẩm sinh • Do nhiễm sán: Schistosomiasis
I'. Bệnh tĩnh mạch phổi tắc nghẽn và/hoặc huyết khối tắc nghẽn mao mạch phổi	
I'.1.	Vô căn
I'.2.	Có tính di truyền <ul style="list-style-type: none"> • Đột biến gen EIF2AK4 • Các đột biến gen khác
I'.3.	Do thuốc, độc chất, tiếp xúc với phóng xạ
I'.4.	Các tình trạng bệnh liên quan: <ul style="list-style-type: none"> • Bệnh mô liên kết • Nhiễm HIV
I''. Tăng áp lực mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh	
2. Tăng áp lực mạch phổi do bệnh tim trái	
2.1.	Suy chức năng tâm thu thất trái
2.2.	Suy chức năng tâm trương thất trái
2.3.	Bệnh van tim
2.4.	Tắc nghẽn bẩm sinh/mắc phải buồng nhận hoặc đường ra thất trái/ Bệnh cơ tim
2.5.	Tắc tĩnh mạch phổi mắc phải/bẩm sinh
3. Tăng áp lực mạch phổi do bệnh phổi và/hoặc tình trạng thiếu oxy	
3.1.	Bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính
3.2.	Bệnh phổi kẽ
3.3.	Bệnh phổi khác có rối loạn thông khí tắc nghẽn và hạn chế phổi hợp
3.4.	Rối loạn hô hấp khi ngủ
3.5.	Rối loạn giảm thông khí phế nang
3.6.	Sống ở địa hình độ cao trong thời gian dài
3.7.	Các bệnh lý phổi tiến triển

4. Tăng áp lực mạch phổi do thuyên tắc huyết khối phổi mãn tính và các tình trạng tắc nghẽn động mạch phổi khác	
4.1.	Tăng áp lực mạch phổi do thuyên tắc huyết khối phổi mãn tính
4.2.	Các tình trạng tắc nghẽn động mạch phổi khác <ul style="list-style-type: none"> • Sarcoma mạch • Các khối u khác trong lòng mạch • Viêm động mạch • Hẹp động mạch phổi bẩm sinh • Nhiễm ký sinh trùng (nang ấu trùng sán)
5. Tăng áp lực mạch phổi do nguyên nhân đa nhân tố hoặc nguyên nhân không rõ ràng	
	<ul style="list-style-type: none"> • Rối loạn huyết học: Thiếu máu tan máu mãn tính, đa u tủy xương, cắt lách • Rối loạn hệ thống: Bệnh nhiễm bột (sarcoidosis), nhiễm mô bào phổi, bệnh u nguyên bào xơ thần kinh, bệnh u cơ trơn mạch bạch huyết • Rối loạn chuyển hóa: bệnh dự trữ glycogen, bệnh Gaucher, rối loạn chức năng tuyến giáp • Các nguyên nhân khác: bệnh vi mạch phổi huyết khối dạng u, viêm trung thất xơ hóa, suy thận mạn (có/không lọc máu), tăng áp lực mạch phổi từng phần.

1.1.3. Dịch tễ học

Năm 1973, lần đầu tiên Tổ chức Y tế Thế giới (WHO-World Health Organization) đã nhóm họp để bàn về những hiểu biết hiện tại về đặc điểm lâm sàng, dịch tễ học, mô bệnh học của tăng áp lực mạch phổi tiên phát. Với đặc điểm là một bệnh lí hiếm gặp nên WHO đã lựa chọn phương pháp nghiên cứu về căn bệnh này dựa trên thực hiện các nghiên cứu đa trung tâm. Trong thời gian từ 1981-1985, Viện sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ (National Institute of Health – NIH) đã tiến hành nghiên cứu tiên cứu đa trung tâm đầu tiên tại 32 bệnh viện tại Hoa Kỳ thu thập thông tin trên 187 bệnh nhân [23]. Đối tượng nghiên cứu bao gồm TALĐMP tiên phát, TALĐMP có tính di truyền và TALĐMP liên quan với dùng thuốc giảm cân. Tuổi trung bình tại thời điểm vào nghiên cứu là 36 ± 15 tuổi, giới nữ chiếm đa số. Đặc điểm phân bố về chủng tộc: 85,4% người Caucasian, 12,3% người Mỹ gốc Phi và 2,3 % người

Hispanic. Thời gian trung bình từ khi khởi phát triệu chứng tới khi được chẩn đoán là 2 năm. Khó thở là biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất, sau đó là mệt và ngất. Bệnh nhân trong nghiên cứu được thông tim chẩn đoán có TALĐMP mức độ nặng. Điều trị chung bao gồm: lợi tiểu, digoxin, thở oxy hỗ trợ, một số ít ca dùng thuốc chống đông warfarin. Tại thời điểm đó chưa có thuốc giãn mạch điều trị đặc hiệu TALĐMP; một số ít bệnh nhân được điều trị với thuốc chẹn kênh canxi và/hoặc hydralazine. Thời gian sống trung bình là 2,8 năm; tỷ lệ sống còn sau 1 năm, 3 năm và 5 năm lần lượt là: 68%, 48% và 34% [3]. Nghiên cứu NIH đã xây dựng phương trình tương quan để dự đoán sống còn liên quan với các đặc điểm huyết động ở thời điểm ban đầu: áp lực nhĩ phải trung bình (ALNPTb), chỉ số tim (CI-cardiac index) và áp lực động mạch phổi trung bình (ALĐMPtb) được áp dụng trong nhiều năm sau đó. Tuy nhiên phương trình NIH ước tính thấp hơn thực tế tỷ lệ sống còn trong giai đoạn hiện nay nên không còn được áp dụng [24].

Sau nghiên cứu NIH, trong 30 năm, y học đã có tiến bộ đáng kể trong hiểu biết về cơ chế sinh lý bệnh và phương pháp điều trị TALĐMP. Phân loại hiện tại về TALĐMP (Nhóm I) theo WHO cũng chi tiết hơn rất nhiều, có thêm nhiều phân nhóm. Hiệp hội thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA-Food and Drug Administration) cũng đã phê chuẩn 12 thuốc giãn mạch điều trị TALĐMP [25]. Do những thay đổi này, các nghiên cứu số bộ trong giai đoạn mới được thực hiện để đưa ra các số liệu cập nhật về dịch tễ và tiên lượng của TALĐMP.

Tại Bắc Mỹ, hiện tại chưa có số liệu thống kê về tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ hiện mắc. Tại Pháp và Scotland, nghiên cứu chỉ ra tỷ lệ mới mắc là 2,5 -7,1 ca trong một triệu người trưởng thành; tỷ lệ hiện mắc dao động từ 5 - 52 ca trong một triệu người trưởng thành [1, 10]. Phần lớn các nghiên cứu về TALĐMP, khoảng 50% số bệnh nhân có chẩn đoán TALĐMP vô căn hoặc có tính di truyền, số bệnh nhân còn lại có chẩn đoán TALĐMP liên quan với các bệnh lý

khác. Trong số TALĐMP liên quan với bệnh lý khác, thường gặp nhất là bệnh mô liên kết, sau đó là bệnh tim bẩm sinh [4, 5, 10]. Xơ cứng bì là bệnh hay gặp nhất trong nhóm bệnh mô liên kết có liên quan với TALĐMP. So sánh nghiên cứu số bộ về TALĐMP, tỷ lệ hiện mắc do dùng thuốc giảm cân và ở nhóm nhiễm HIV trong nghiên cứu của Pháp cao hơn của Mỹ 9,5% so với 3-5,3% và 6,2% so với 1-2,3%. Tại Trung Quốc, đặc điểm dịch tễ về TALĐMP có điểm khác biệt khi nguyên nhân liên quan với bệnh tim bẩm sinh là phổ biến nhất [26].

Phân tích các nghiên cứu số bộ hiện nay về TALĐMP cho thấy có sự thay đổi về đặc điểm dịch tễ học trong 30 năm qua [27]. Tuổi trung bình của bệnh nhân TALĐMP vô căn hoặc có tính di truyền trong các nghiên cứu của châu Âu là 45-65 tuổi, cao hơn khá nhiều so với nghiên cứu NIH. Có một số lý do có thể lý giải cho sự khác biệt lớn này: (1) khác biệt về tiêu chuẩn lựa chọn: các nghiên cứu gần đây lấy cả bệnh nhân mới mắc và hiện mắc [2, 10]; (2) việc sử dụng rộng rãi siêu âm Doppler tim như một công cụ sàng lọc nên phát hiện được nhiều bệnh nhân TALĐMP ở lứa tuổi lớn; (3) lựa chọn nhầm các bệnh nhân thuộc nhóm tăng áp lực mạch phổi khác vào nhóm TALĐMP tham gia nghiên cứu nếu chỉ căn cứ dựa trên áp lực mao mạch phổi bất lúc nghỉ [28]. Các nghiên cứu số bộ hiện tại về TALĐMP cũng có tỷ lệ giới nữ chiếm ưu thế, tỷ lệ nữ so với nam trong nghiên cứu PHC là 3:1; nghiên cứu REVEAL là 4,8:1; và trong nghiên cứu Mayo là 3,2:1 [27, 29].

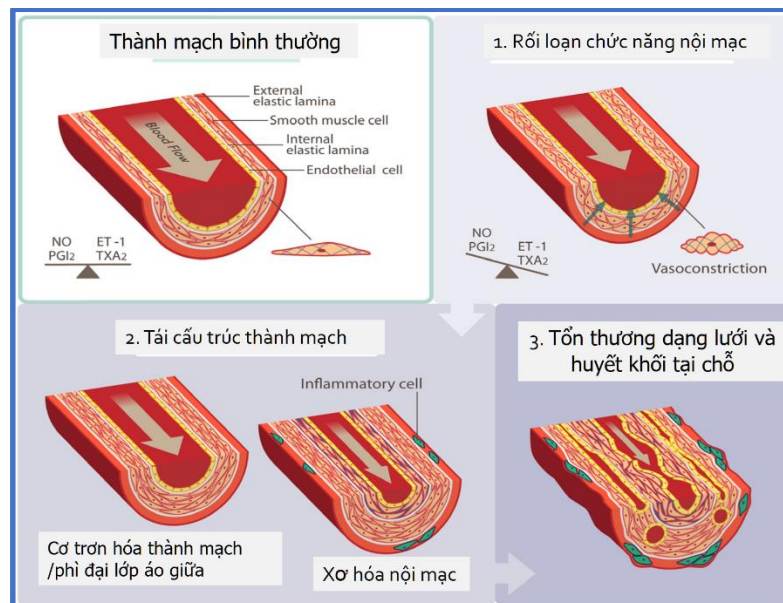
Vẫn có sự chậm trễ trong chẩn đoán TALĐMP thể hiện ở thời gian trung bình từ khi biểu hiện triệu chứng tới khi được chẩn đoán, dao động từ 18-32 tháng (nghiên cứu NIH: 2 năm) [2, 30]. Tương tự như nghiên cứu NIH, đa số bệnh nhân khi bắt đầu tham gia nghiên cứu có triệu chứng cơ năng phân độ III/IV theo WHO (56 - 91%). Có 4,5% - 10% có đáp ứng giãn mạch cấp dương tính, đa số là bệnh nhân TALĐMP vô căn. Trái ngược với nghiên cứu NIH, các bệnh

nhân trong các nghiên cứu gần đây về TALĐMP mang khá nhiều bệnh lý nội khoa kèm theo như: tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh mạch vành, có thể làm ảnh hưởng tới tỷ lệ chẩn đoán chính xác TALĐMP [31].

1.2. Cơ chế sinh lý bệnh của tăng áp lực động mạch phổi

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 bộ ba quá trình: Đáp ứng co mạch quá mức, sự hình thành vi huyết khối và sự tái cấu trúc thành động mạch phổi [32]. 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 [31].



Hình 1.1: Biến đổi cấu trúc thành động mạch phổi trong TALĐMP [33]

1.2.1.1. Đáp ứng co mạch quá mức

Xảy ra ở giai đoạn sớm của tăng áp lực động mạch phổi. Cơ chế của đáp ứng co mạch quá mức là do sự mất cân bằng giữa các tác nhân gây co mạch và tác nhân gây giãn mạch: tăng quá cao nồng độ các chất gây co mạch, thiếu hụt các chất trung gian gây giãn mạch. Có sự rối loạn điều hòa ba con đường chính trong cơ chế gây co mạch quá mức: prostacyclins, endothelin-1 và nitric oxit.

Hai mươi năm trước, Giaid và cộng sự đã mô tả giảm sút nồng độ enzyme tổng hợp nitric oxit ở bề mặt tế bào biểu mô của bệnh nhân TALĐMP so với nhóm đối chứng [34], làm giảm sút sinh khả dụng của nitric oxit (NO) - hoạt chất gây giãn mạch mạnh và chất truyền tin thứ hai của NO là GMP vòng (cGMP). Điều trị tiếp cận theo con đường nitric oxit tập trung vào các biện pháp làm tăng nồng độ NO bao gồm ức chế sự thoái giáng của cGMP thông qua ức chế enzyme phosphodiesterase -5 hoặc tăng tạo cGMP thông qua kích thích các guanylate cyclase hòa tan.

Cũng tương tự, người ta quan sát thấy nồng độ của các prostacyclin hoạt mạch và chất truyền tin thứ hai của nó là AMP vòng (cAMP) cũng giảm sút ở bệnh nhân TALĐMP. Điều này được lý giải bởi giảm sút nồng độ enzyme sinh tổng hợp prostacyclin (synthase) ở phổi của bệnh nhân [35].

Endothelin 1 là một trong những chất gây co mạch nội sinh mạnh nhất. Ở bệnh nhân TALĐMP quan sát thấy nồng độ của endothelin-1 ở nhu mô phổi và nồng độ protein lưu hành trong máu tăng cao hơn so với nhóm chứng [36]. Mức độ tăng của nồng độ endothelin-1 này tương xứng với mức độ nặng của tình trạng TALĐMP. Chất endothelin-1 gây tác dụng thông qua thụ thể endothelin-A (ET_A) (tập trung trên bề mặt tế bào cơ trơn) và endothelin-B (ET_B) (tập trung trên bề mặt tế bào nội mạc và tế bào cơ trơn). Tác dụng gây co mạch chủ yếu thông qua thụ thể ET_A, còn thụ thể ET_B được xem là một thụ thể có tác dụng trung hòa các endothelin -1 di chuyển trong máu. Tuy nhiên

việc phát triển các dược chất đối kháng chọn lọc thụ thể ET_A cũng chưa chứng minh được mang lại hiệu quả lâm sàng cao hơn so với các chất đối kháng thụ thể endothelin không chọn lọc.

Vai trò của cả 3 con đường liên quan tới đáp ứng co mạch trong cơ chế bệnh sinh TALĐMP được nhấn mạnh qua những thành công về mặt lâm sàng trong điều trị hướng đích hạ áp lực mạch phổi [37], giúp làm cải thiện đáng kể triệu chứng cơ năng và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân TALĐMP.

1.2.1.2. Sự hình thành vi huyết khối

Sự hình thành vi huyết khối đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của bệnh lý TALĐMP. Quá trình này thường gặp ở bệnh nhân lớn tuổi diễn biến TALĐMP qua nhiều năm. Một số bất thường về đông máu được ghi nhận ở bệnh nhân TALĐMP bao gồm sự thiếu hụt protein C và protein S (dẫn đến làm giảm sút con đường đông máu nội sinh) và tăng hoạt động của yếu tố von Willebrand (dẫn tới tăng hoạt tính tiền đông). Tuy nhiên, do có nhiều yếu tố đông máu bản chất protein hình thành trong pha cấp; đồng thời đáp ứng viêm là một khái niệm mới đang được quan tâm trong cơ chế bệnh sinh của TALĐMP; vì vậy cũng chưa thật rõ những thay đổi quan sát được của hệ thống đông máu có thực sự là yếu tố bệnh nguyên.

Hiện tại chỉ có 1 nghiên cứu tiền cứu đánh giá vai trò của việc sử dụng thuốc chống đông coumadin ở bệnh nhân TALĐMP vô căn chỉ ra cải thiện tỷ lệ sống còn. Ở các nhóm TALĐMP do các nguyên nhân khác, việc sử dụng thuốc chống đông mang lại các kết quả khác nhau [38]. Vì vậy hiện tại chỉ khuyến cáo sử dụng thuốc chống đông đối với bệnh nhân có TALĐMP vô căn nếu không có nguy cơ biến chứng chảy máu đáng kể.

1.2.1.3. Quá trình tái cấu trúc

Tái cấu trúc là đặc điểm giai đoạn bệnh tiến triển nặng trong cơ chế bệnh sinh của TALĐMP. Quá trình này được đặc trưng bởi sự kích thích phân chia quá mức tế bào cơ trơn thành mạch, giảm hoạt động chết tế bào có chương trình, tương tự quá trình tân sản trong bệnh lý ung thư.

Trên cơ sở cơ chế bệnh sinh, một số nghiên cứu nhỏ về sử dụng chất ức chế tyrosin kinase có vai trò chống phân triển tế bào và đảo ngược quá trình tái cấu trúc của thuốc (đặc biệt là imatinib) ở bệnh nhân TALĐMP cho kết quả khả quan: ngừng được việc cần truyền liên tục thuốc giãn mạch phổi ở một số bệnh nhân giai đoạn nặng [39]; cải thiện phân độ triệu chứng cơ năng và chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân điều trị với imatinib [40]. Tuy nhiên giả thuyết này chưa được minh chứng về mặt giải phẫu bệnh. Đồng thời điều trị với chất ức chế tyrosin kinase bị hạn chế do tính không đặc hiệu và có khá nhiều tác dụng phụ.

Nghiên cứu về đặc điểm giải phẫu bệnh của lưới mạch máu phổi của bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi thấy hình ảnh của thâm nhiễm tế bào viêm gợi ý quá trình viêm có thể đóng góp vào cơ chế của quá trình tái cấu trúc [41]. Các nghiên cứu sâu hơn về vai trò của yếu tố viêm cho thấy sự tăng nồng độ các cytokine gây viêm và vai trò của một mạng lưới phức hợp gồm nhiều yếu tố bao gồm: yếu tố phát triển, chất vận chuyển thần kinh thể dịch, tế bào viêm, chymokine và các kênh kali hoạt động phụ thuộc điện học [42, 43].

Thụ thể protein hình thái xương type 2 (BMPR2), một thành viên trong gia đình các thụ thể của yếu tố phát triển, nằm tập trung ở bề mặt của tế bào nội mạc và tế bào cơ trơn mạch máu, được xem là có vai trò chính kích hoạt quá trình tái cấu trúc mạch máu. Các đột biến của protein BMPR2 dẫn tới tăng thời gian sống của tế bào, tăng phân chia dẫn tới quá trình tái cấu trúc thành mạch. Nghiên cứu chỉ rõ có 70% các trường hợp TALĐMP vô căn và 30% các trường hợp TALĐMP có tính chất gia đình có mang đột biến của gen BMPR2.

Trên cơ sở hiểu biết về các cơ chế gây quá trình tái cấu trúc thành mạch máu, các nhà khoa học đang tiến hành trên các mô hình thực nghiệm việc chuyển nhiễm đối với gen BMPR2 trong trường hợp có đột biến gen, bước đầu ghi nhận kết quả điều trị quá trình tái cấu trúc thành mạch và cải thiện huyết động [44, 45]. Tuy nhiên, hướng tiếp cận nhằm “đảo ngược quá trình tái cấu trúc” thành mạch liệu có khả thi trên bệnh lý tăng áp lực mạch phổi ở người vẫn cần thời gian để làm rõ. Cho tới thời điểm đó, cơ chế tái cấu trúc thành mạch vẫn là một điểm yếu chưa được hiểu biết một cách đầy đủ trong điều trị lâu dài ở bệnh nhân TALDMP, khiến cho bệnh vẫn được coi là một bệnh lý mãn tính, có tính chất tiến triển và chưa chữa được [46].

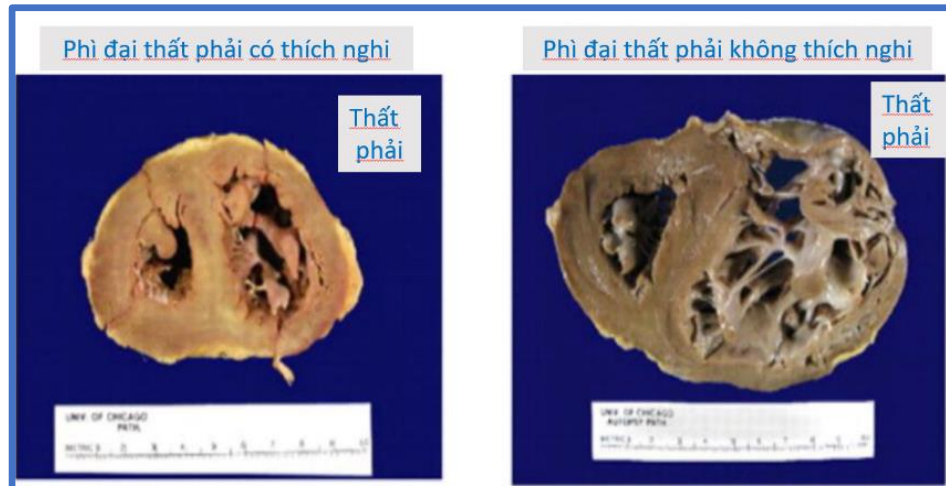
1.2.2. Ảnh hưởng của tăng áp lực động mạch phổi trên thất phải

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 [47]. 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 [47, 48].

Ở một số bệnh nhân đặc biệt là bệnh nhân bị bệnh tim bẩm sinh có tăng áp lực động mạch phổi 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 tăng áp lực động mạch phổi 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.

Cơ chế của sự dịch chuyển từ dạng phì đại thất phải có thích nghi sang giai đoạn phì đại thất phải không thích nghi, dẫn tới hậu quả suy thất phải vẫn

chưa được hiểu rõ và đang được nghiên cứu tiếp. Cần thực hiện thêm nhiều nghiên cứu để trả lời câu hỏi này do tiên lượng lâu dài của TALĐMP phụ thuộc phần lớn vào đáp ứng của thất phải với tình trạng tăng hậu gánh [31].



Hình 1.2: Đặc điểm phì đại thất phải trong tăng áp lực động mạch phổi [47].

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

Quy trình chẩn đoán bệnh tăng áp lực động mạch phổi bao gồm nhiều thăm dò khác nhau nhằm chẩn đoán chính xác tăng áp lực động mạch phổi; nguyên nhân gây tăng áp lực động mạch phổi, mức độ nặng về mặt chức năng và huyết động. Ứng dụng trong thực hành lâm sàng, quy trình chẩn đoán sẽ đi từ nghi ngờ trên lâm sàng bệnh nhân có tăng áp lực động mạch phổi, tiếp đó là khẳng định chẩn đoán, chẩn đoán nguyên nhân và xác định mức độ nặng.

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. Ở những bệnh nhân đã có bệnh lý tim phổi từ trước hoặc các tình trạng bệnh có liên quan với tăng áp lực động mạch phổi (bệnh mô liên kết, xơ gan, nhiễm HIV, tim bẩm sinh) nếu xuất hiện triệu chứng khó thở

hoặc các triệu chứng khác liên quan với suy chức năng thất phải nên được làm các thăm dò chẩn đoán tăng áp lực động mạch phổi.

Các triệu chứng là biểu hiện của rối loạn chức năng thất phải ở các mức độ khác nhau. Khó thở là triệu chứng cơ năng hay gặp nhất. Các triệu chứng khác có thể gặp bao gồm: mệt, đau thất ngực, choáng ngất, phù chân, cổ chướng. Các dấu hiệu thực thể phản ánh thay đổi về cấu trúc và chức năng thất phải. Biểu hiện tại tim bao gồm: vùng cạnh ngực trái nhô cao, tiếng T2 mạnh, tách đôi ở đáy tim, tiếng thổi toàn tâm thu do hở van ba lá, tiếng thổi tâm trương do hở van động mạch phổi và tiếng ngựa phi phải. Các dấu hiệu ngoài tim bao gồm: tĩnh mạch cổ nổi, gan to, phù, cổ chướng. Thường không có triệu chứng thực thể tại phổi.

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. Tương ứng với cận lâm sàng, những bệnh nhân này sẽ đi được quãng đường đi bộ ngắn hơn, áp lực nhĩ phải cao hơn, chỉ số tim thấp, tăng chỉ số sức cản mạch phổi và tiêu thụ oxy đỉnh thấp so với những bệnh nhân TALĐMP nhẹ [49].

Bảng 1.2: Phân độ triệu chứng cơ năng ở BN TALĐMP [16]

ĐỘ I	Có tăng áp lực mạch phổi nhưng không có hạn chế hoạt động thể lực. Các hoạt động thể lực thông thường không gây khó thở, mệt, đau ngực hay gần ngất
ĐỘ II	Có tăng áp lực mạch phổi gây hạn chế nhẹ hoạt động thể lực. Bệnh nhân thấy thoải mái khi nghỉ ngơi. Khi hoạt động thể lực thông thường gây khó thở, mệt hoặc đau ngực hoặc gần ngất
ĐỘ III	Bệnh nhân có tăng áp lực mạch phổi, có hạn chế nhiều về hoạt động thể lực. Bệnh nhân thấy thoải mái khi nghỉ ngơi. Hoạt động thể lực nhẹ hơn mức bình thường cũng khiến bệnh nhân mệt, khó thở hoặc đau ngực hoặc gần ngất
ĐỘ IV	Bệnh nhân có tăng áp lực mạch phổi và có triệu chứng cả khi nghỉ ngơi. Bệnh nhân có triệu chứng của suy tim phải. Khó thở mệt cả khi nghỉ ngơi. Triệu chứng tăng lên khi gắng sức ở bất kỳ mức độ nào

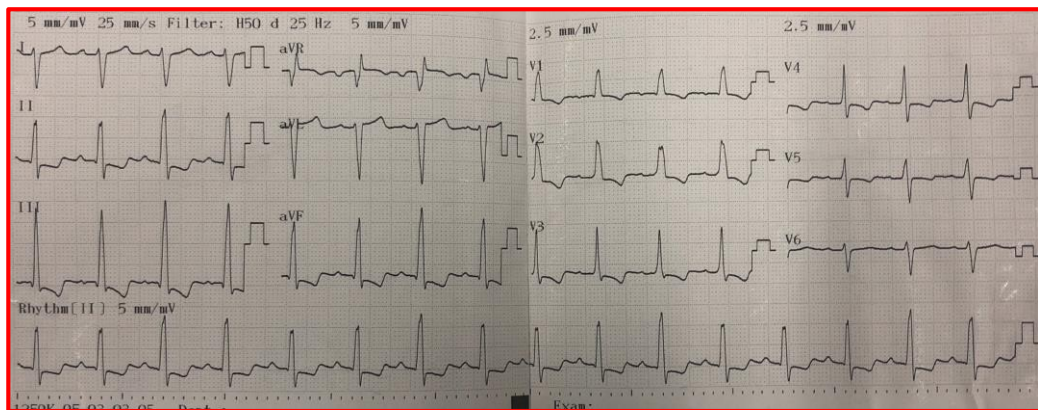
1.3.2. Đặc điểm cận lâm sàng

1.3.2.1. Điện tâm đồ

Điện tâm đồ 12 chuyển đạo là một thăm dò cơ bản trong quá trình chẩn đoán TALĐMP. Xét nghiệm này có độ nhạy, độ đặc hiệu thấp (55% và 70%) trong chẩn đoán loại trừ tăng áp lực động mạch phổi nên không được khuyến cáo là thăm dò sàng lọc đối với TALĐMP.

Các biểu hiện trên điện tâm đồ bao gồm: trục phải, phì đại thất phải, giãn nhĩ phải. Nhịp nhanh xoang, rung nhĩ hoặc các rối loạn nhịp nhĩ thường hay gặp ở bệnh nhân có giãn nhĩ phải gây cho bệnh nhân cảm giác hồi hộp. Các rối loạn nhịp thất nguy hiểm thường ít khi xảy ra.

Rung nhĩ là một yếu tố có ảnh hưởng trong TALĐMP, làm giảm cung lượng tim, tăng triệu chứng khó thở và các biểu hiện của suy tim trên bệnh nhân. Tối ưu nhất là có thể chuyển nhịp xoang cho các bệnh nhân này nhằm cải thiện huyết động [50]

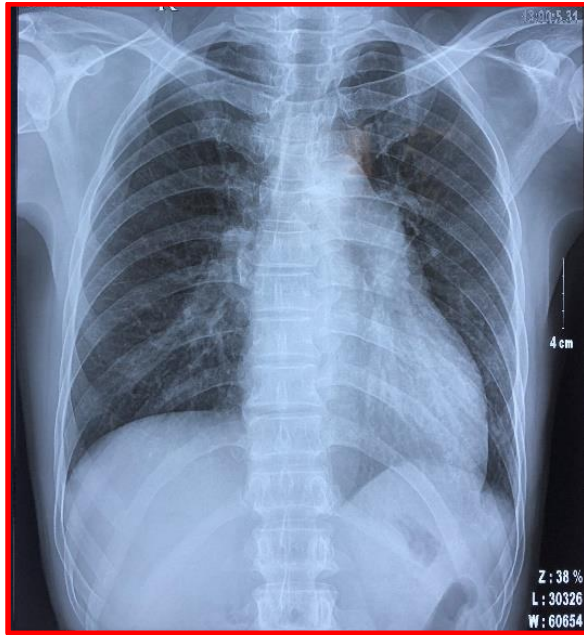


Hình 1.3: Điện tâm đồ ở bệnh nhân TALĐMP (BN trong NC).

1.3.2.2. X quang tim phổi

Hình ảnh X quang tim phổi cung cấp thông tin về đặc điểm tổn thương nhu mô phổi, tình trạng giãn các buồng tim và kích thước của thân và các nhánh động mạch phổi. Hình ảnh phim X quang phổi bình thường không loại trừ TALĐMP.

Các đặc điểm có thể gặp trên phim X quang tim phổi bao gồm: giãn các động mạch phổi trung tâm (đường kính ĐMP dưới phải > 16mm). Hình ảnh cắt cụt của các mạch máu phổi phía ngoại vi trong những trường hợp tăng áp lực động mạch phổi nặng (hội chứng Eisenmenger).



Hình 1.4: X quang tim phổi bệnh nhân TALĐMP (BN trong NC)

1.3.2.3. Xét nghiệm huyết thanh

Các dấu ấn bao gồm: NT- proBNP, Troponin T và nồng độ acid uric máu. Nồng độ NT-proBNP trong giới hạn bình thường không loại trừ TALĐMP. 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 [51]. 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 [16].

Vai trò của giá trị Troponin T trong TALĐMP cần được làm rõ. Người ta nhận thấy tăng nồng độ Troponin T liên quan với tiên lượng không tốt do quá tải thể tích và áp lực kéo dài gây tổn thương cơ tim mãn tính [16].

Nồng độ acid uric tăng cũng có tương quan với tiên lượng bệnh, tuy nhiên nó không có vai trò trong chẩn đoán cũng như gợi ý biện pháp điều trị cụ thể.

Xét nghiệm tế bào máu ngoại vi: bình thường trong trường hợp TALĐMP vô căn. Bệnh lý tim bẩm sinh luồng thông hai chiều hoặc đảo chiều phải trái có tình trạng thiếu oxy máu mãn tính gây tình trạng đa hồng cầu.

Bệnh nhân có tiền sử huyết khối động mạch hoặc tĩnh mạch cần loại trừ hội chứng kháng phospholipid và lupus ban đỏ hệ thống. Nên sàng lọc tìm kháng thể kháng nhân do hầu hết các bệnh mô liên kết (xơ cứng bì, lupus ban đỏ, viêm khớp dạng thấp, ...) đều có khả năng gây tăng áp lực động mạch phổi [51].

1.3.2.4. 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 theo thời gian.

Để đánh giá mức độ tăng áp lực ĐMP, theo thói quen, mọi người hay nhìn vào giá trị áp lực động mạch phổi tâm thu đánh giá dựa trên đo vận tốc dòng hở tối đa qua van ba lá. Tuy nhiên giá trị này có thể ước tính thấp hơn hoặc cao hơn so với thực tế trong trường hợp van ba lá hở nhiều, sử dụng giá trị áp lực nhĩ phải bằng một trị số gán, và sai số phép đo được lũy tiến bình phương. Đồng thời một giá trị áp lực ĐMP tâm thu đơn độc đo trên siêu âm chưa phản ánh hết được mức độ bệnh lý tăng áp lực động mạch phổi. Cần phối hợp thêm nhiều thông số đánh giá kích thước thất phải, chức năng tâm thu thất phải, các thông số về vận tốc và huyết động của các dòng chảy trong các buồng tim phải.

Ở bệnh nhân TALĐMP 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.

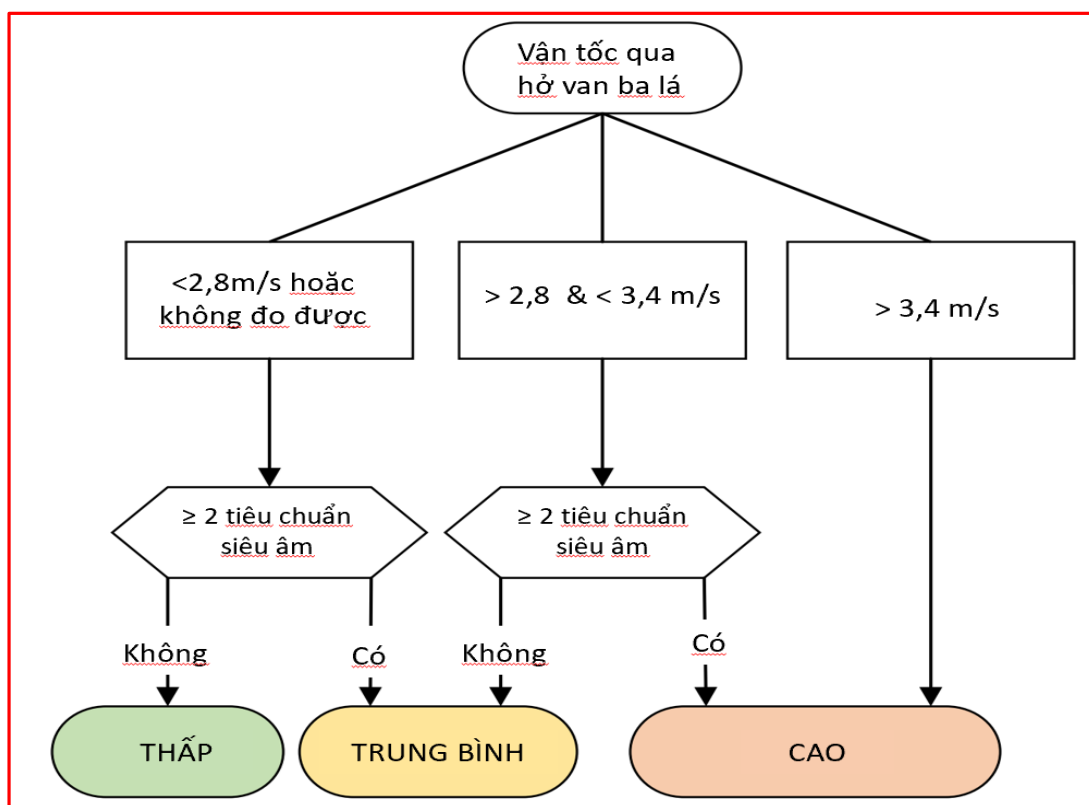
Khi có tình trạng suy chức năng thất phải, chỉ số biên độ di động của vòng van ba lá trong thì tâm thu (TAPSE) thường giảm hơn bình thường. Một số nghiên cứu cho thấy giá trị TAPSE tại thời điểm đánh giá ban đầu có giá trị dự đoán sống còn ở bệnh nhân mắc tăng áp lực động mạch phổi. Tuy nhiên vì giá trị TAPSE ít thay đổi theo thời gian (mặc dù suy thất phải vẫn tiếp tục tiến triển) nên không được sử dụng để theo dõi sự biến đổi chức năng thất phải theo thời gian [52, 53].

Siêu âm Doppler giúp ước tính áp lực tâm thu thất phải thông qua đo đặc vận tốc tối đa của dòng phụt ngược qua hở van ba lá, sử dụng phương trình Bernoulli. Mặc dù giá trị đo trên Doppler có tương quan với áp lực thất phải tâm thu, nhưng độ chính xác thấp (sai số ± 30 mmHg) nên không thể sử dụng thay thế cho thăm dò thông tim trong trường hợp cần đánh giá chính xác áp lực ĐMP [54, 55].

Các phương pháp siêu âm mới đánh giá chức năng thất phải như đánh giá phân suất tổng máu thất phải trên siêu âm 3D, đánh giá sức căng thất phải bằng siêu âm tim đánh dấu mô có vai trò hỗ trợ trong việc đánh giá toàn diện và chính xác chức năng thất phải, khắc phục những hạn chế của siêu âm 2D liên quan đến đặc điểm riêng biệt về cấu trúc và hình dáng giải phẫu của tâm thất phải. Vai trò của siêu âm tim gắng sức thể lực trong phát hiện tăng áp lực mạch phổi chưa rõ ràng do thiếu các tiêu chuẩn cụ thể và số liệu khẳng định tiên cứu [16].

Bảng 1.3. Các tiêu chuẩn siêu âm tim sử dụng đánh giá khả năng mắc TAP [16]

A: Tâm thất	B: Động mạch phổi	C: TMCD và nhĩ phải
Tỷ lệ đường kính đáy thất phải/thất trái > 1,0	Thời gian tăng tốc qua ĐRTP < 105ms và/ hoặc có notching giữa tâm thu	ĐK TMCD >21mm, giảm đi khi hít vào <50% khi làm sniff test hoặc < 20% khi thở vào bình thường
Vách liên thất phẳng (chỉ số lệch thất trái > 1,1 trong thì tâm thu và/hoặc tâm trương)	Vận tốc dòng hở phổi đầu tâm trương > 2,2 m/s	Diện tích nhĩ phải cuối tâm thu > 18 cm ²
	ĐK ĐMP > 25mm	

Hình 1.5. Sơ đồ đánh giá khả năng mắc TAP dựa trên siêu âm [16, 56]

Siêu âm tim giúp chẩn đoán nguyên nhân gây tăng áp lực động mạch phổi. Siêu âm Doppler tim hai bình diện và siêu âm cản âm giúp phát hiện bệnh tim bẩm sinh. Nếu có biểu hiện tăng lưu lượng dòng máu lên phổi hoặc giãn thân ĐMP, trong trường hợp có TALĐMP đáng kể mà không phát hiện được luồng thông bất thường, nên chỉ định làm siêu âm tim qua thực quản có cản âm hoặc chụp cộng hưởng từ để loại trừ thông liên nhĩ thể xoang tĩnh mạch và/hoặc tĩnh mạch phổi đổ về bất thường.

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

1.3.3. Thông tim thăm dò huyết động

1.3.3.1. Thông tim đánh giá áp lực và sức cản mạch phổi

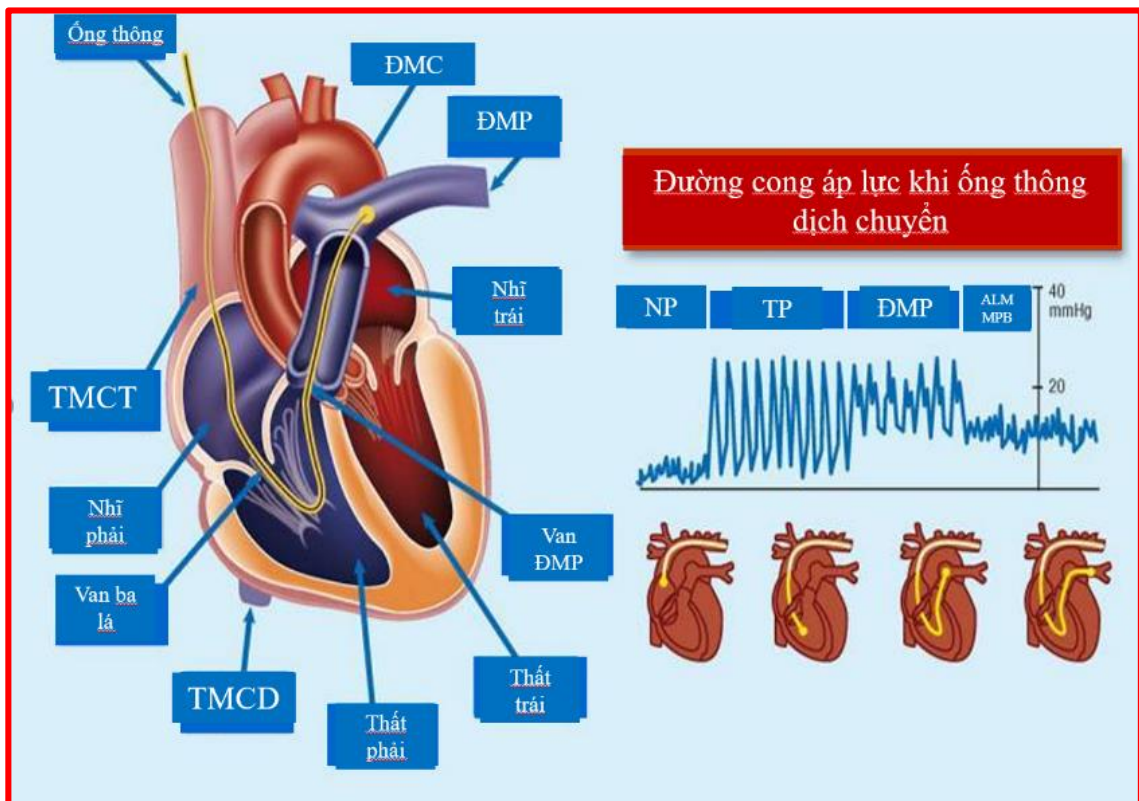
Thông tim là thăm dò giúp khẳng định chẩn đoán tăng áp lực động mạch phổi. Thông tim còn cho phép đánh giá mức độ nặng của bệnh và cung cấp các giá trị huyết động có vai trò tiên lượng bệnh [3, 57]. Nếu được thực hiện ở trung tâm có kinh nghiệm, thủ thuật thông tim có độ an toàn khá cao, tỷ lệ xảy ra tai biến chỉ là 1,1% và gây tử vong là 0,055% [58].

Thông tim phải đo áp lực nhĩ phải, áp lực ĐMP trung bình, áp lực mao mạch phổi bít hay áp lực cuối tâm trương nhĩ trái, áp lực động mạch chủ. Trong quá trình đo áp lực các mẫu máu sẽ được lấy ở các vị trí buồng tim tương ứng để đo bão hòa oxy. Trên cơ sở các giá trị áp lực trung bình và độ bão hòa oxy, cung lượng tim sẽ được tính toán bằng phương pháp Fick gián tiếp dựa trên nguyên lý gán giá trị oxy tiêu thụ. Sức cản mạch phổi và sức cản mạch hệ thống sẽ được tính dựa trên giá trị cung lượng tuần hoàn phổi và tuần hoàn hệ thống dựa theo công thức Poiseuille: $P = Q \times R$, trong đó P là chênh lệch áp lực giữa

hai đầu của hệ tuần hoàn (mmHg), Q là lưu lượng tuần hoàn (l/phút), R là sức cản mạch máu (đơn vị Wood).

Thông tim giúp đánh giá có luồng thông trái phải bất thường trong tim dựa trên chỉ số: “bước nhảy oxy” - tức là sự chênh lệch độ bão hòa oxy > 5-7% giữa hai vị trí buồng tim liền kề. Khi bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi xác định do nguyên nhân tim bẩm sinh mà không có bước nhảy oxy chứng tỏ luồng thông không đáng kể hoặc cân bằng luồng thông hai chiều hoặc đảo chiều phải trái [51].

Giá trị bình thường của áp lực ĐMP trung bình là 14 ± 3 mmHg. Giá trị bình thường của áp lực mao mạch phổi hít là 6-12 mmHg. Giá trị này được đo ở cuối thì thở ra. Giá trị bình thường của sức cản mạch phổi là 0,3 -1,6 đơn vị Wood.



Hình 1.6: Minh họa đường cong áp lực trong thông tim phải

1.3.3.2. Đáp ứng giãn mạch phổi

Đáp ứng giãn mạch phổi giúp đánh giá tính đáp ứng của hệ mạch máu phổi với các chất gây giãn mạch phổi. Đáp ứng giãn mạch phổi dương tính được định nghĩa: khi sử dụng các chất gây giãn mạch phổi thì giá trị ALĐMP trung bình giảm ≥ 10 mmHg, đưa giá trị ALĐMP trung bình < 40 mmHg, đồng thời không làm ảnh hưởng tới cung lượng tim. Bệnh nhân có đáp ứng giãn mạch phổi dương tính sẽ đáp ứng tốt với điều trị thuốc chẹn kênh canxi liều cao. Tỷ lệ đáp ứng giãn mạch phổi dương tính gặp ở 10 -15% bệnh nhân mắc TALĐMP vô căn. Trong số đáp ứng giãn mạch phổi cấp tính dương tính, có khoảng 50% duy trì đáp ứng lâu dài với thuốc chẹn kênh canxi [59].

Ngoài ra, đáp ứng giãn mạch phổi còn được sử dụng trong các trường hợp tăng áp lực động mạch phổi trung bình - nặng do nguyên nhân tim bẩm sinh 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 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 tăng áp lực động mạch phổi cố định.

Một số thuốc được lựa chọn để đánh giá đáp ứng giãn mạch phổi như adenosin, epoprostenol hay nitric oxit. Adenosin và epoprostenol là các chất có tác dụng giãn mạch phổi ở liều thấp. Khi sử dụng liều cao, hai thuốc này còn đồng thời làm tăng co bóp cơ tim, tăng cung lượng tim dẫn tới giảm tương đối sức cản mạch phổi, có thể gây sai số trong đánh giá đáp ứng giãn mạch phổi. Nitric oxit là chất được sử dụng để đánh giá đáp ứng của hệ mạch máu phổi rất tốt và ít gây ảnh hưởng lên co bóp cơ tim ở mọi giới hạn liều [60]. Ngoài ra trong thực tế trong một số phòng can thiệp khi không có sẵn các thuốc nêu trên, có thể sử dụng thay thế bằng thở oxy liều cao hoặc hít khí iloprost để đánh giá đáp ứng giãn mạch phổi.

Bảng 1.4: Một số thuốc sử dụng trong đánh giá đáp ứng giãn mạch phổi [51]

Thuốc	Đường dùng	Liều	Ưu điểm	Nhược điểm
Epoprostenol	Tĩnh mạch	2ng/kg/phút Tăng liều mỗi 15-30 phút, liều tối đa 10ng/kg/phút	Ảnh hưởng áp lực ĐMP và cung lượng tim. Có thể dùng để điều trị lâu dài	Tụt huyết áp Tác dụng phụ khá nhiều
Adenosine	Tĩnh mạch	50 µg/kg/phút, tăng liều 50 µg/kg/phút mỗi 2 phút. Liều tối đa 500 µg/kg/phút	Ảnh hưởng áp lực ĐMP và cung lượng tim. Khởi phát và hết tác dụng nhanh	Nhịp chậm
Nitric oxit	Hít	5 -20 ppm trong 10 phút	Chỉ ảnh hưởng áp lực ĐMP. Khởi phát và hết tác dụng nhanh	Tác dụng tăng áp lực mạch phổi hồi ứng trong một số trường hợp
Iloprost	Hít	2,5 -5,0 µg/ liều hít	Ảnh hưởng chọn lọc trên áp lực ĐMP và rất ít ảnh hưởng đến cung lượng tim. Có thể dùng để điều trị lâu dài	Liều sử dụng phụ thuộc kinh nghiệm bác sỹ, cách hướng dẫn hít thở và kiểu thở của bệnh nhân

1.3.4. Các thăm dò gắng sức

Các thăm dò gắng sức được sử dụng để đánh giá khả năng hoạt động thể lực của bệnh nhân TALĐMP; có vai trò trong theo dõi đáp ứng điều trị, tiến triển bệnh và tiên lượng.

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. Yếu tố về mặt nhân trắc học của từng bệnh nhân: dáng đi, độ dài sải bước chân, tuổi, trọng lượng cơ thể có ảnh hưởng đến quãng đường đi được. Một lưu ý khi thực hiện test đi bộ 6 phút là không được khuyến khích động viên bệnh nhân trong suốt quá trình làm test vì sẽ ảnh hưởng đáng kể đến quãng đường đi được [61]. Theo nghiên cứu của tác giả Casanova tại Tây Ban Nha năm 2011, đánh giá quãng đường đi bộ trung bình của người bình thường khỏe mạnh là 571 ± 90 (mét), dao động từ 380 – 782 mét, nam giới đi được quãng đường dài hơn nữ giới khoảng 30 mét [62]. Trên bệnh nhân TALĐMP, theo khuyến cáo năm 2015 của Hội Tim mạch và Hô hấp châu Âu, khi lấy chỉ số quãng đường đi bộ 6 phút là một yếu tố tiên lượng ước tính tử vong 1 năm, nguy cơ được coi là thấp khi quãng đường đi được lớn hơn 440 mét, nguy cơ trung bình với quãng đường 165 – 440 mét và nguy cơ cao nếu quãng đường đi được < 165 mét [16].

Thăm dò gắng sức tim phổi (CPET) sử dụng thăm chạy hoặc xe đạp lực kế đo lường mức độ trao đổi oxy là thăm dò giúp đánh giá không xâm lấn mức độ nặng của hạn chế hoạt động thể lực, có thể thực hiện lặp lại để đánh giá sự thay đổi phân độ triệu chứng cơ năng trong quá trình tiến triển của bệnh [63].

1.3.5. Các thăm dò khác

1.3.5.1. Đo chức năng hô hấp

Đo chức năng hô hấp để đánh giá bệnh lý phổi kèm theo. Chức năng hô hấp ở bệnh nhân TALĐMP thường không bị ảnh hưởng. Những trường hợp TALĐMP nặng, dung tích toàn phổi có thể giảm khoảng 20%. Những trường hợp này cần chẩn đoán phân biệt có kèm theo bệnh phổi kẽ.

Đo chức năng hô hấp để đánh giá khả năng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính Tăng áp lực ĐMP ở những bệnh nhân này thuộc nhóm 3 theo phân loại tăng áp lực mạch phổi của Hội Tim mạch và Hô hấp châu Âu 2015.

Bệnh nhân TALĐMP vô căn, khả năng khuếch tán carbon mono oxit (DLCO) giảm còn khoảng 60-80% so với mức dự đoán. Bệnh nhân TALĐMP liên quan với xơ cứng bì có giảm nặng giá trị DLCO.

Kết quả đo chức năng hô hấp có thể thấy tình trạng giảm bão hòa oxy máu mức độ nhẹ -trung bình liên quan tới sự mất cân đối giữa thông khí và tưới máu hoặc do giảm cung lượng tim gây giảm bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn. Bệnh nhân TALĐMP trung bình, nặng do luồng thông đảo chiều phải - trái trong tim hoặc luồng thông bất thường ở phổi có độ bão hòa oxy máu động mạch giảm nhiều [51].

1.3.5.2. Xạ hình thông khí - tưới máu phổi (lung scintigraphy)

Thăm dò xạ hình thông khí tưới máu phổi được chỉ định để loại trừ thuyên tắc huyết khối phổi mãn tính gây tăng áp lực mạch phổi. Bệnh nhân TALĐMP thường có kết quả xạ hình thông khí tưới máu phổi bình thường, những trường hợp TALĐMP trung bình - nặng thấy bất thường tưới máu phổi dạng đám lan tỏa.

Tăng áp lực động mạch phổi liên quan với bệnh lý tắc nghẽn tĩnh mạch phổi (PVOD) có biểu hiện khiếm khuyết tưới máu phổi đáng kể nhưng không thấy huyết khối ĐMP trên chụp cắt lớp vi tính có cản quang.

Có thể phổi hợp chụp xạ hình tưới máu phổi với cắt lớp vi tính độ phân giải cao có tiêm cản quang để phát hiện thuyên tắc mạch phổi đoạn xa. Ngày nay, sự phát triển của chụp cắt lớp vi tính 256 dãy đã dần thay thế phương pháp đánh giá phổi hợp nêu trên.

1.3.5.3. Chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao [51]

Chụp cắt lớp vi tính (CLVT) ngược độ phân giải cao giúp loại trừ các bệnh lý nhu mô phổi và thuyên tắc huyết khối phổi mãn tính. Trong bệnh lý giãn mao mạch phổi huyết khối, có hình ảnh đặc trưng là dày lan tỏa vách liên thùy hai bên, mờ dạng nốt ranh giới không rõ ở trung tâm tiểu thùy. Giãn mao mạch phổi huyết khối có thể tồn tại đơn lẻ hoặc đi cùng với bệnh lý tắc nghẽn tĩnh mạch phổi do huyết khối.

Chụp CLVT độ phân giải cao còn loại trừ bệnh lý phổi kẽ, bệnh khí phế thũng. Nhu mô phổi sẽ bình thường trên phim chụp trong trường hợp TALĐMP mà không có bệnh lý phổi kèm theo.

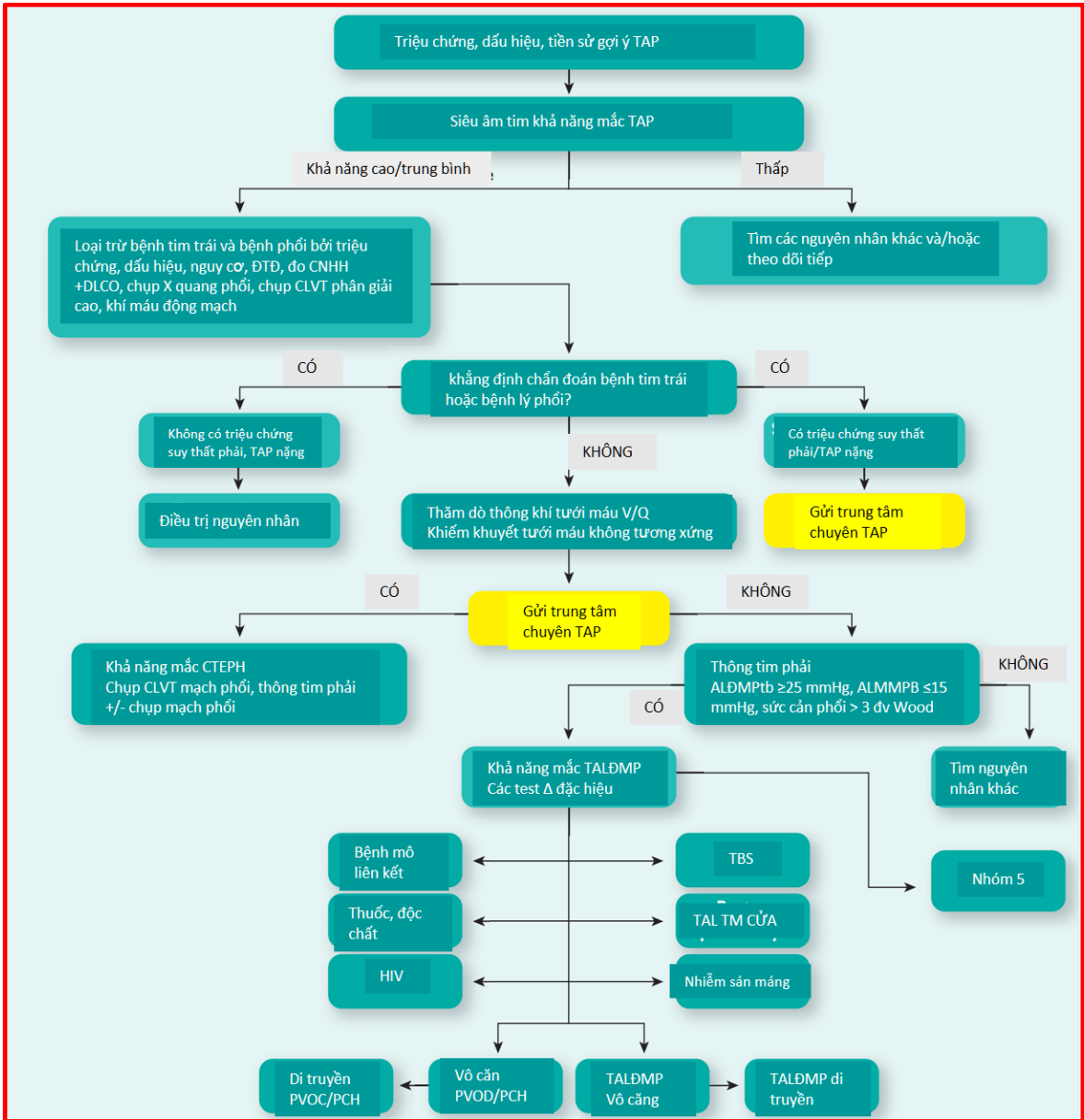
1.3.5.4. Chụp cộng hưởng từ tim

Với những tiến bộ trong kỹ thuật chụp cộng hưởng (CHT) từ tim có thể đánh giá về huyết động tuần hoàn phổi và xác định những thay đổi về hình thái thất phải. Hiện nay, chụp CHT tim được xem là tiêu chuẩn để so sánh các phương pháp đánh giá cấu trúc và chức năng thất phải khác thông qua chỉ số thể tích thất phải và phân suất tổng máu thất phải. Có thể sử dụng CHT tim để theo dõi định kỳ bệnh nhân TALĐMP, đánh giá đáp ứng điều trị [64].

Phân suất tổng máu thất phải đo trên CHT tim được nghiên cứu để đánh giá sống còn ở bệnh nhân TALĐMP [65]. Một nghiên cứu đa trung tâm khác mới đây đã mô tả tính khả thi của việc sử dụng CHT tim đánh giá thay đổi về kích thước và chức năng thất phải sau 12 tháng điều trị đặc hiệu bằng các thuốc giãn mạch. Kết quả này hứa hẹn khả năng tăng cường áp dụng quy trình chụp CHT tim trong nghiên cứu và thực hành lâm sàng đánh giá chức năng thất phải [66].

1.3.6. Quy trình chẩn đoán tăng áp lực động mạch phổi.

1.3.6.1. Chẩn đoán xác định, chẩn đoán nguyên nhân TALĐMP



Hình 1.7: Sơ đồ quy trình chẩn đoán tăng áp lực động mạch phổi [16]

Một bệnh nhân có các biểu hiện lâm sàng nghi ngờ TALĐMP sẽ được gửi đi làm siêu âm tim đánh giá bước đầu giá trị áp lực động mạch phổi. Khi có các dấu hiệu gợi ý tăng áp lực mạch phổi trên siêu âm tim, các thăm dò tiếp theo được tiến hành nhằm chẩn đoán loại trừ nguyên nhân gây tăng áp lực mạch

phổi không thuộc nhóm 1 như: nguyên nhân tim trái (Nhóm 2); nguyên nhân bệnh phổi (Nhóm 3), thuyên tắc huyết khối ĐMP mãn tính (Nhóm 4). Thông tim đánh giá áp lực và sức cản mạch phổi để khẳng định chẩn đoán TALĐMP. Khi bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định TALĐMP, các thăm dò cũng được tiến hành nhằm chẩn đoán nguyên nhân gây tăng áp lực động mạch phổi. Trình tự thực hiện các thăm dò được điều chỉnh tùy thuộc vào bệnh cảnh lâm sàng [21].

1.3.6.2. Chẩn đoán giai đoạn bệnh, đánh giá nguy cơ và yếu tố tiên lượng

Sau khi đã chẩn đoán xác định và chẩn đoán nguyên nhân TALĐMP, đánh giá mức độ nặng của bệnh là bước tiếp nối sang chiến lược điều trị. Đánh giá phân độ nguy cơ của bệnh nhân là cần thiết để lựa chọn điều trị TALĐMP, giống như đối với các bệnh mãn tính khác: suy tim, hen phế quản, ung thư. Khuyến cáo năm 2015 của Hội Tim mạch và Hội Hô hấp châu Âu đưa ra mốc thời gian khám định kỳ 3-6 tháng cho bệnh nhân TALĐMP tại các trung tâm chuyên về tăng áp lực mạch phổi đối với bệnh nhân ổn định [16].

Câu hỏi cần trả lời tại mỗi lần bệnh nhân đến tái khám: (1) Có bằng chứng của bệnh nặng lên so với lần khám trước không; (2) Yếu tố làm nặng bệnh nếu có; (3) mức độ suy giảm chức năng thất phải; (4) Tình trạng hiện tại của bệnh nhân vẫn đạt tiêu chuẩn xếp vào nhóm nguy cơ thấp không?

Để trả lời các câu hỏi trên, cần thiết phải có sự tiếp cận bệnh nhân toàn diện. Không nhất thiết phải đánh giá tất cả các thông số như bảng đánh giá tiên lượng ở mỗi lần thăm khám, tuy nhiên nên đánh giá phân độ triệu chứng cơ năng, khả năng gắng sức bằng một biện pháp nhất định, chức năng thất phải bằng siêu âm tim hoặc định lượng ProBNP.

Bảng 1.5: Đánh giá nguy cơ ở bệnh nhân TALĐMP [16]

Yếu tố tiên lượng (ước tính tử vong 1 năm)	Nguy cơ thấp < 5%	Nguy cơ trung bình 5 -10%	Nguy cơ cao >10%
Lâm sàng suy tim phải	Không	Không	Có
Triệu chứng nặng lên	Không	Chậm	Nhanh
Ngất	Không	Thỉnh thoảng	Tái phát nhiều
Phân độ cơ năng theo WHO	I, II	III	IV
Quãng đường đi bộ 6 phút	> 440m	165 - 440 m	<165m
Thăm dò gắng sức tim phổi	VO ₂ đỉnh > 15ml/phút/kg Đốc VE/VCO ₂ < 36	VO ₂ đỉnh 11-15ml/phút/kg Đốc VE/VCO ₂ 36 – 44.9	VO ₂ đỉnh <11ml/phút/kg Đốc VE/VCO ₂ ≥ 45
NT ProBNP	< 300 ng/l	300 -1400 ng/l	>1400ng/l
Thăm dò hình ảnh (SÂT, CHT)	S nhĩ phải < 18 cm ² Không có dịch màng tim	S nhĩ phải 18 -26 cm ² Không/ có rất ít dịch màng tim	S nhĩ phải > 26 cm ² Tràn dịch màng tim
Huyết động	ALNP < 8 mmHg CI ≥ 2,5 l/p/m ² Bảo hòa oxy tĩnh mạch > 65%	ALNP 8 -14 mmHg CI 2,0 - 2,4 l/p/m ² Bảo hòa oxy tĩnh mạch 60- 65%	ALNP >14 mmHg CI < 2,0 l/p/m ² Bảo hòa oxy tĩnh mạch < 60%

Các giá trị tham chiếu đánh giá nguy cơ chủ yếu dựa trên ý kiến chuyên gia. Các giá trị này có thể có vai trò tiên lượng và định hướng điều trị, tuy nhiên cần cá thể hóa trên từng bệnh nhân cụ thể.

Trên cơ sở đánh giá chi tiết toàn diện bệnh nhân sẽ được phân loại nguy cơ thấp, trung bình hay cao sẽ diễn tiến bệnh nặng lên hoặc tử vong. Các yếu tố không liên quan đến các biện pháp điều trị hạ áp lực ĐMP có ảnh hưởng tới biểu hiện bệnh và tiên lượng gồm: tuổi, giới, thời điểm chẩn đoán, bệnh kèm theo và bệnh nguyên gây TALĐMP [67].

Hiện tại có một số phương pháp để đánh giá nguy cơ trong tăng áp lực động mạch phổi: Các biến số nguy cơ (theo Hội Tim mạch và Hội Hô hấp châu Âu 2015) [16], phương trình nguy cơ trong nghiên cứu số bộ tại Pháp [10, 68], thang điểm nguy cơ trong nghiên cứu số bộ REVEAL của Mỹ [69] và phương trình NIH [3]. Hầu hết các công cụ đánh giá này chủ yếu được thiết kế để đánh giá tại thời điểm chẩn đoán ban đầu, không dùng để đánh giá lặp lại. Cách đánh giá nguy cơ theo khuyến cáo của Hội Tim mạch và Hội Hô hấp châu Âu có thể áp dụng tại thời điểm ban đầu và nguy cơ tiến triển bệnh ở những lần khám lại, giúp xác định đáp ứng điều trị và lựa chọn hướng điều trị tiếp theo. Tuy nhiên công cụ đánh giá này chưa được chứng minh mối tương quan giữa phân tầng nguy cơ và tiên lượng bệnh [70].

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 lực 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.

Đối với hầu hết bệnh nhân sẽ là phối hợp thuốc tác dụng theo con đường endothelin và con đường nitric oxit. Khi liệu pháp phối hợp thuốc ban đầu

không đạt được mục tiêu đưa bệnh nhân về mức nguy cơ thấp, nên cân nhắc phối hợp thuốc thứ ba tác dụng theo con đường prostacyclin.

Sử dụng các thuốc điều trị hướng đích phối hợp với một tiếp cận điều trị tổng thể nhằm đảm bảo bệnh nhân TALĐMP nhận được lợi ích tối đa từ các phương pháp điều trị hiện tại.

1.4.1. Các biện pháp điều trị chung

1.4.1.1. Thở oxy hỗ trợ

Tình trạng giảm bão hòa oxy ở bệnh nhân TALĐMP là nguyên nhân chính gây co thắt mạch phổi làm tăng hơn nữa sức cản mạch phổi. Đối với những trường hợp TALĐMP trung bình, nặng mức độ cơ năng NYHA III-IV, nên thở oxy hỗ trợ, đảm bảo bão hòa oxy lúc nghỉ > 90%. Những bệnh nhân được khuyến hoạt động thể lực nhẹ nhàng và thở oxy hỗ trợ vào buổi đêm. Tuy nhiên hiệu quả lâu dài của thở oxy ở đối tượng bệnh nhân này chưa được chứng minh qua các nghiên cứu ngẫu nhiên [71].

1.4.1.2. Thuốc chống đông

Vấn đề sử dụng thuốc chống đông ở bệnh nhân TALĐMP còn nhiều tranh cãi. Trên cơ sở khả năng gặp biến chứng chảy máu ở một số phân nhóm TALĐMP khi sử dụng chống đông, các khuyến cáo hiện tại, dựa trên ý kiến chuyên gia chỉ khuyến cân nhắc dùng thuốc chống đông ở bệnh nhân TALĐMP vô căn, có tính gia đình và liên quan với dùng thuốc gây chán ăn [72], hoặc trường hợp có biến chứng huyết khối động mạch phổi, rung nhĩ.

Việc cân nhắc trong sử dụng thuốc chống đông ở bệnh nhân TALĐMP thể hiện qua số liệu của nghiên cứu COMPERA và nghiên cứu REVEAL: chỉ 50% - 60% bệnh nhân TALĐMP vô căn; 40% bệnh nhân TALĐMP có liên quan với các bệnh lý khác được sử dụng thuốc chống đông [5, 38]. Trong nghiên cứu COMPERA, tỷ lệ sống còn sau 3 năm ở bệnh nhân TALĐMP vô căn có sử dụng thuốc chống đông tốt hơn so với bệnh nhân không dùng thuốc

[38]. Đây là nghiên cứu số bộ tiên cứu lớn nhất đánh giá việc sử dụng thuốc chống đông ở bệnh nhân TALĐMP qua một thời gian theo dõi dài, ủng hộ cho khuyến cáo sử dụng thuốc chống đông ở bệnh nhân TALĐMP vô căn. Đích INR (international normalized ratio) khuyến cáo dao động từ 1,5 – 2,5 [73].

1.4.1.3. Thuốc lợi tiểu

Thuốc lợi tiểu được sử dụng ở bệnh nhân TALĐMP có quá tải về thể tích giúp cải thiện triệu chứng. Tuy nhiên cần sử dụng thận trọng ở liều thấp, đặc biệt trong những trường hợp TALĐMP nặng, không có lỗ thông trong tim do thất trái bị đè ép làm cung lượng tim thấp, bệnh nhân sẽ gặp tác dụng phụ choáng thiu do huyết áp giảm thấp [16, 21]. Việc hạn chế dịch đưa vào cơ thể được chỉ định khi có phù, ứ trệ tuần hoàn ngoại vi rõ.

1.4.1.4. Digoxin và các thuốc tim mạch khác

Các trường hợp nhịp tim nhanh ở bệnh nhân TALĐMP vô căn hoặc do bệnh mô liên kết có thể sử dụng thuốc chẹn kênh canxi nhóm diltiazem. Khi nhịp tim nhanh kèm suy tim rõ hoặc có rung nhĩ nên sử dụng digoxin. Giảm tần số thất giúp làm cải thiện cung lượng tim tức thì ở bệnh nhân TALĐMP vô căn, tuy nhiên hiệu quả khi sử dụng thuốc lâu dài chưa được biết rõ [74].

Hiện tại chưa có bằng chứng thuyết phục chứng minh hiệu quả và tính an toàn của thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể, thuốc chẹn beta giao cảm và ivabradine ở bệnh nhân TALĐMP [16, 21].

1.4.1.5. Vấn đề thiếu máu và bù sắt

Thiếu máu khá thường gặp: 43% ở bệnh nhân TALĐMP vô căn, 46% bệnh nhân TALĐMP liên quan với xơ cứng bì, 56% ở bệnh nhân có hội chứng Eisenmenger [75].

Các dữ liệu hiện nay đều chỉ ra tình trạng thiếu sắt liên quan đến giảm hoạt động thể lực, tăng nguy cơ tử vong. Vì vậy cần định kỳ kiểm tra nồng độ

sắt huyết thanh ở bệnh nhân TALĐMP, cân nhắc bù sắt nếu có tình trạng thiếu sắt [16].

1.4.2. Điều trị đặc hiệu

1.4.2.1. Đánh giá nguy cơ trong TALĐMP

a. Lí do và cách đánh giá nguy cơ:

Ở bệnh nhân được chẩn đoán TALĐMP, việc lựa chọn phương pháp điều trị ban đầu một cách phù hợp sẽ đảm bảo cho bệnh nhân có kết quả điều trị lâu dài tối ưu. Bệnh nhân sau đó cần được theo dõi chặt chẽ và điều chỉnh phác đồ điều trị theo đáp ứng lâm sàng.

Khái niệm về điều trị theo mục tiêu (goal oriented) đã được biết đến qua một loạt các nghiên cứu lâm sàng trong một số năm qua. Gần đây hơn nữa, theo Hội Tim mạch và Hội Hô hấp Châu Âu khuyến cáo tiếp cận điều trị bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi dựa trên đánh giá các yếu tố nguy cơ [16].

Phân độ cơ năng là một yếu tố có giá trị giúp tiên lượng biến cố ở bệnh nhân TALĐMP. Mục tiêu điều trị là đưa bệnh nhân về phân độ cơ năng I/II theo Tổ chức Y tế Thế giới. Tuy nhiên bệnh nhân triệu chứng cơ năng độ II vẫn diễn biến bệnh nặng dần. Trong phân tích từ nghiên cứu số bộ tại Pháp, có khoảng 20% bệnh nhân triệu chứng cơ năng II tử vong sau 3 năm theo dõi [76]. Một số thử nghiệm khác về điều trị TALĐMP cũng ghi nhận một tỷ lệ nhất định bệnh nhân triệu chứng cơ năng mức I/II có tiến triển bệnh nặng dần lên trong quá trình điều trị.

Thay vì sử dụng từng yếu tố đơn lẻ trong tiên lượng, khuyến cáo gần đây nhấn mạnh việc đánh giá toàn diện nhiều yếu tố nguy cơ để tiên lượng khả năng diễn biến xấu đi hoặc tử vong [16, 70]. Các yếu tố nguy cơ bao gồm: sự tiến triển của triệu chứng, phân độ cơ năng theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới, đánh giá khả năng hoạt động thể lực, các thông số về huyết động, các chỉ

số khác đánh giá chức năng thất phải [16]. Dựa trên các yếu tố nguy cơ này sẽ phân loại từng bệnh nhân vào nhóm nguy cơ thấp, trung bình và nặng, tương ứng tỷ lệ tử vong ước tính sau 1 năm là $< 5\%$, $5 - 10\%$ hoặc $> 10\%$ [16, 21].

b. Tầm quan trọng của đánh giá nguy cơ thường xuyên

Trong quá trình điều trị, khi bệnh nhân được đánh giá thuộc nhóm nguy cơ thấp là tín hiệu tốt chứng tỏ việc điều trị đúng hướng. Tuy nhiên là bác sỹ lâm sàng vẫn luôn phải thận trọng do những biến đổi trong hệ mạch phổi và thất phải vẫn tiếp tục diễn ra mặc dù chưa biểu hiện lâm sàng rõ rệt. Điều này được minh họa trong nghiên cứu của Van de Veerdonk và cộng sự: đánh giá thay đổi về lâm sàng và huyết động thất phải ở nhóm bệnh nhân lâm sàng ổn định, có tiến triển bệnh nặng lên dẫn tới tử vong hoặc phải ghép phổi sau hơn 5 năm [77]. Trong nghiên cứu này, sự tiến triển của bệnh được báo trước bởi những thay đổi về cấu trúc và chức năng thất phải. Tình trạng suy thất phải vẫn có thể âm thầm tiến triển mặc dù đặc điểm về triệu chứng cơ năng, khả năng gắng sức hay huyết động khi thăm khám vẫn ổn định [77].

Khi hiểu rằng các thay đổi về giải phẫu bệnh hệ ĐMP vẫn luôn diễn biến ở bệnh nhân TALĐMP, thì việc sử dụng thuật ngữ “ổn định” tỏ ra không phù hợp ngay cả đối với nhóm nguy cơ thấp. Bệnh nhân TALĐMP đều dung nạp kém với các tình trạng bệnh cấp tính có thể gặp trong cuộc sống như: nhiễm trùng, thực hiện các tiểu phẫu. Vì vậy không nên coi bệnh nhân mắc TALĐMP là “thực sự ổn định”.

Đối với tất cả các bệnh nhân kể cả nhóm phân loại nguy cơ thấp, cần đánh giá định kỳ các yếu tố nguy cơ nhằm phát hiện sớm nhất những thay đổi của từng thông số cụ thể hoặc các yếu tố tiên triệu khác. Mọi biểu hiện của bệnh có xu hướng tiến triển tăng lên của phân nhóm nguy cơ cao hơn cần được đánh giá chi tiết và điều chỉnh phác đồ điều trị một cách phù hợp [67].

1.4.2.2. Các thuốc điều trị

a. Thuốc chẹn kênh canxi

Chỉ định trong trường hợp bệnh nhân TALĐMP vô căn đáp ứng giãn mạch dương tính. Tuy nhiên không đến một nửa trong số bệnh nhân trên dung nạp với thuốc chẹn kênh canxi liều cao điều trị lâu dài [60, 78].

Thường ưu tiên lựa chọn thuốc chẹn kênh canxi nhóm diltiazem ở bệnh nhân TALĐMP có tần số tim cao, không có biểu hiện suy tim ú huyết trên lâm sàng. Ở bệnh nhân TALĐMP do nguyên nhân xơ cứng bì có thể lựa chọn thuốc amlodipine hoặc nifedipine vì có tác dụng điều trị triệu chứng Raynaud.

Liều điều trị TALĐMP của nhóm thuốc chẹn kênh canxi khá cao mặc dù chưa có khuyến cáo về liều điều trị tối ưu. Liều tối đa: amlodipine 20mg/ngày, nifedipine 120 -240mg/ngày hoặc diltiazem 240 -720 mg/ngày. Để hạn chế tác dụng gây tụt huyết áp, thường khởi đầu ở liều thấp: 30mg nifedipine tác dụng kéo dài, chia 2 lần/ngày hoặc 60 mg diltiazem, chia 2-3 lần/ngày hoặc 2,5mg amlodipine, một lần/ngày; tăng liều thận trọng tới liều tối đa có thể dung nạp được. Những bệnh nhân có đáp ứng với điều trị thuốc chẹn kênh canxi thể hiện cải thiện lâm sàng rõ rệt sau vài tháng bắt đầu điều trị. Những trường hợp chưa đáp ứng đầy đủ có thể cân nhắc phối hợp các thuốc hạ áp lực ĐMP khác [16].

b. Thuốc đối kháng thụ thể endothelin.

Bosentan:

Là chất đối kháng thụ thể endothelin kép, đã được đánh giá ở bệnh nhân TALĐMP vô căn, liên quan với bệnh mô liên kết và bệnh nhân có hội chứng Eisenmenger thông qua 6 thử nghiệm lâm sàng (Study-351; BREATHE-1; BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY và COMPASS 2) chứng minh khả năng cải thiện hoạt động thể lực, phân độ cơ năng, huyết động, các biến số trên siêu âm Doppler tim và kéo dài thời gian diễn biến nặng lên về lâm sàng [16, 79].

Liều khởi đầu là 62,5mg, 2 lần/ngày trong 4 tuần đầu sau đó tăng lên 125mg/lần, 2 lần/ngày.

Tác dụng phụ gây tăng nồng độ transaminase gan gặp ở 10% số bệnh nhân dùng thuốc, phụ thuộc liều và hồi phục sau ngừng thuốc. Cần theo dõi chức năng gan định kỳ hàng tháng ở bệnh nhân sử dụng bosentan [16, 79].

Tác dụng phụ gây phù mạch, hồi hộp, đau ngực ít gặp. Bosentan được chuyển hóa qua con đường CYP3A4 và CYP2C9 nên có thể gặp tương tác với các thuốc dùng kèm. Nồng độ Hemoglobin có thể giảm sút nhẹ trong thời gian dùng thuốc.

Macitentan và Ambrisentan là hai thuốc khác trong nhóm đối kháng thụ thể endothelin cũng đã được đánh giá hiệu quả qua các thử nghiệm lâm sàng và được chấp thuận trong điều trị bệnh nhân TALĐMP [16, 79, 80, 81]. Tại ở Việt Nam, Macitentan đã được dùng cho bệnh nhân bị TALĐMP tham gia vào một số thử nghiệm đa trung tâm từ năm 2013 tại Hà Nội và thành phố Hồ Chí Minh cho thấy hiệu quả cải thiện đáng kể trên lâm sàng. Ngoài các thử nghiệm lâm sàng, hai thuốc này chưa có mặt trên thị trường dược phẩm tại Việt Nam [82].

c. Chất ức chế phosphodiesterase -5

Sildenafil:

Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên sử dụng sildenafil ở bệnh nhân TALĐMP khẳng định hiệu quả trên cải thiện khả năng gắng sức, triệu chứng cơ năng và đặc điểm huyết động [16, 83].

Ở người trưởng thành, liều sử dụng: 20mg/lần, ba lần/ngày. Tác dụng tối đa đạt được sau dùng thuốc 60 phút.

Tương tác thuốc đáng lưu ý nhất là tác dụng gây tụt huyết áp rất mạnh khi dùng cùng nitrat hoặc nicoradil, nên chống chỉ định phối hợp điều trị sildenafil và nitrat. Một điểm cần lưu ý khi sử dụng đồng thời sildenafil và

bosentan: tương tác thuốc khi sử dụng cùng bosentan thông qua cytochrome P450 3A4: giảm nồng độ sildenafil, tăng nồng độ bosentan.

Các tác dụng không mong muốn khác: sung huyết mũi, một số trường hợp có chảy máu mũi, bưng mắt, đau đầu. Một tác dụng phụ khá hiếm gặp là bệnh thần kinh võng mạc không do thiếu máu (NION - non ischemic optic neuropathy), có thể gây mất thị lực đột ngột [50].

Tadalafil:

Thuốc đối kháng thụ thể phosphodiesterase-5 chọn lọc tác dụng kéo dài, sử dụng 1 lần/ngày. Nghiên cứu ngẫu nhiên trên 406 bệnh nhân TALĐMP (53% đang sử dụng bosentan) điều trị tadalafil 2,5mg; 10mg; 20mg; 40mg cho thấy ở liều cao nhất thuốc có tác dụng làm cải thiện khả năng hoạt động thể lực, triệu chứng lâm sàng, đặc điểm huyết động và kéo dài thời gian tới khi bệnh diễn biến nặng lên [16] [84]. Tác dụng phụ tương tự như sildenafil.

Riociguat:

Là một thuốc mới được chấp thuận trong điều trị hạ áp lực ĐMP vô căn, có tính chất di truyền và liên quan với bệnh mô liên kết từ năm 2013. Thuốc cũng tác dụng thông qua con đường nitric oxit nhưng theo cơ chế kích thích trực tiếp guanin cyclase hòa tan (sGC stimulator) làm tăng tạo cGMP, khác với các thuốc ức chế PDE-5 khác có tác dụng làm chậm thoái giáng cGMP.

Nghiên cứu đa trung tâm trên 443 bệnh nhân (44% và 6% bệnh nhân đang sẵn điều trị với thuốc đối kháng thụ thể endothelin và prostanoid) sử dụng riociguat 2,5mg; 3 lần/ngày mang kết quả khả quan về cải thiện hoạt động thể lực, đặc điểm huyết động, phân độ triệu chứng cơ năng theo WHO và làm chậm thời gian diễn biến nặng lên của bệnh. Tác dụng cải thiện khả năng gắng sức cũng thấy ở bệnh nhân chỉ dùng riociguat đơn trị liệu [85]. Chống chỉ định phối hợp riociguat và thuốc đối kháng PDE-5 do làm tụt huyết áp. Ngát là tác dụng phụ thường gặp nhất khi dùng thuốc (4% so với 1% khi dùng giả dược) [16].

d. Các chất giống prostacyclin và chất chủ vận của prostacyclin

Epoprostenol:

Epoprostenol là một prostacyclin tổng hợp được bào chế dưới dạng bột, thời gian bán thải từ 3 -5 phút, bền vững ở nhiệt độ phòng trong 8 tiếng nên thuốc được sử dụng đường truyền tĩnh mạch trung tâm liên tục qua một đường hầm dưới da. Điều trị khởi đầu bằng liều rất thấp 2 - 4ng/kg/phút, tăng liều từ từ tới 20ng/kg/phút sau 3 tháng.

Trong 3 nghiên cứu ngẫu nhiên, ngắn hạn và không làm mù ở bệnh nhân TALĐMP vô căn và TALĐMP liên quan với xơ cứng bì cho thấy thuốc làm cải thiện triệu chứng, khả năng hoạt động thể lực và huyết động, giúp cải thiện sống còn và chất lượng cuộc sống ở các bệnh nhân TALĐMP.

Ngừng đột ngột khi đang truyền epoprostenol có thể gây cơn tăng áp lực ĐMP hồi ứng, suy tim mất bù và thậm chí tử vong. Vì vậy những bệnh nhân khi bắt đầu sử dụng thuốc epoprostenol cần được tạo một đường hầm trong da để truyền tĩnh mạch liên tục, có thiết bị đặc biệt để mang thuốc và một tờ ghi rõ hướng dẫn sử dụng luôn mang theo, số điện thoại của nhân viên y tế chuyên về TALĐMP, có kinh nghiệm sử dụng epoprostenol để liên lạc trong trường hợp cần thiết.

Tác dụng phụ có thể gặp khi dùng thuốc bao gồm: bưng mắt, đau đầu, mẩn ngứa, tiêu chảy. Tác dụng phụ liên quan đến đường sử dụng thuốc: nhiễm khuẩn huyết do sử dụng đường truyền liên tục.

Iloprost:

Iloprost là một chất giống prostacycline có tính bền vững được bào chế dưới dạng hít khí dung và dạng truyền tĩnh mạch.

Các thử nghiệm ngẫu nhiên đã chứng minh Iloprost dạng khí dung 6 - 9 lần/ngày có hiệu quả làm cải thiện khả năng gắng sức, triệu chứng cơ năng, sức

cản mạch phổi và các biến cố lâm sàng ở bệnh nhân TALĐMP vô căn và thuyên tắc huyết khối ĐMP mãn tính [86]. Nhược điểm là thuốc phải sử dụng nhiều lần trong ngày nên ảnh hưởng đến việc tuân trị đặc biệt bệnh nhân đang đi làm. Iloprost dạng truyền tĩnh mạch được chứng minh trong một số nghiên cứu nhân mở là có hiệu quả về cải thiện hoạt động thể lực và huyết động tương tự epoprostenol.

Tác dụng không mong muốn của Iloprost là bùng mắt và gây mỏi hàm.

Selexipag:

Là hoạt chất dạng uống tác dụng chọn lọc trên thụ thể prostacyclin, mới được nghiên cứu và chấp thuận sử dụng năm 2015.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên pha ba trên 1156 bệnh nhân chỉ ra sử dụng selexipag đơn thuần hoặc phối hợp trên nền đang sử dụng thuốc đối kháng thụ thể endothelin và/hoặc thuốc ức chế PDE-5 có khả năng làm giảm biến cố tử vong đến 40% (bao gồm tử vong do mọi nguyên nhân, nhập viện vì bệnh nặng lên, bệnh tiến triển nặng cần phá vách liên nhĩ hoặc ghép tim phổi) [87].

Một số thuốc khác thuộc nhóm giống prostacycline: Beraprost và Treprostinil được chỉ định, sử dụng ở một số khu vực trên thế giới có chế phẩm này.

1.4.2.3. Chiến lược điều trị theo giai đoạn bệnh

Các khuyến cáo cập nhật về TALĐMP hiện tại đưa ra hướng dẫn lựa chọn điều trị ban đầu tương đối lỏng, chủ yếu dựa trên phân độ triệu chứng cơ năng. Do đặc điểm là bệnh có tỷ lệ hiện mắc và mới mắc thấp nên chưa thực hiện được các nghiên cứu đối đầu giữa các thuốc trong cùng nhóm vì vậy khuyến cáo lựa chọn nhóm thuốc hơn là từng thuốc cụ thể. Ngoài ra lựa chọn điều trị trong thực tế vẫn chủ yếu dựa trên kinh nghiệm cá nhân, đặc điểm y tế tại từng địa phương, khả năng chi trả của người bệnh và bảo hiểm.

a. Lựa chọn điều trị ban đầu:

Đối với bệnh nhân phân độ cơ năng II-III, mức nguy cơ thấp: khuyến cáo bắt đầu điều trị với thuốc dạng uống nhóm ức chế PDE-5 hoặc nhóm đối kháng thụ thể endothelin.

Sử dụng thuốc ở bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh đẻ cần áp dụng các biện pháp tránh thai đáng tin cậy và thử thai hàng tháng do thuốc có khả năng gây thai bất thường. Cần kiểm tra chức năng gan hàng tháng khi dùng bosentan và mỗi ba tháng khi dùng ambrisentan và macitentan do tác dụng phụ gây viêm gan. Trên thế giới, ambrisentan và macitentan được ưu tiên sử dụng hơn so với bosentan do chỉ cần dùng 1 lần/ngày và ít gây tác dụng phụ viêm gan hơn [73].

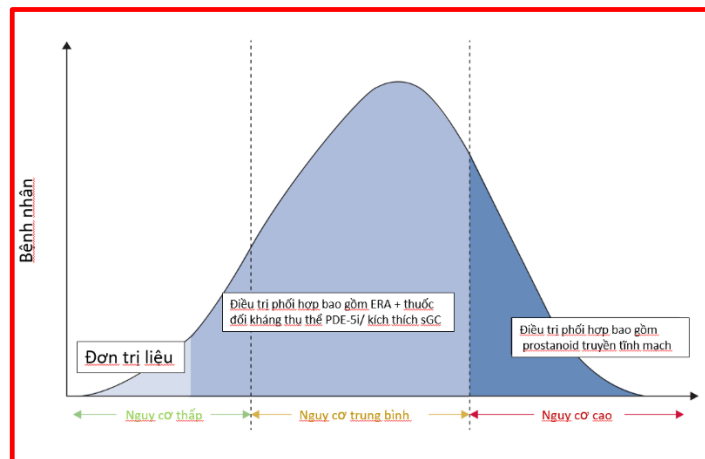
Chưa có khuyến cáo cụ thể về chỉ định riociguat là lựa chọn điều trị đầu tiên ở bệnh nhân phân độ cơ năng NYHA II-III [73]. Theo kết quả của nghiên cứu PATENT-1, thuốc có hiệu quả khi sử dụng đơn trị liệu hoặc phối hợp [85].

Bệnh nhân có phân độ triệu chứng cơ năng độ IV và/hoặc có phân độ nguy cơ cao: lựa chọn điều trị ban đầu là thuốc nhóm giống prostanoid: epoprostenol và treprostinil truyền tĩnh mạch hoặc iloprost dạng hít khí dung [73].

b. Chiến lược phối hợp thuốc điều trị:

Phối hợp hai thuốc sớm:

Trước đây, bệnh nhân nguy cơ thấp hoặc trung bình sẽ bắt đầu bằng đơn trị liệu với một trong hai nhóm thuốc: nhóm ức chế PDE-5 hoặc nhóm đối kháng thụ thể endothelin. Theo các khuyến cáo gần đây, xu hướng phối hợp điều trị từ đầu hoặc từ đơn trị liệu nhanh chóng chuyển sang phối hợp điều trị được nhấn mạnh do hiệu quả hiệp đồng của thuốc theo hai cơ chế bệnh sinh khác nhau [67]. Hai thử nghiệm đa trung tâm AMBITION và SERAPHIN đã chứng minh hiệu quả cải thiện biến cố lâu dài khi dùng phối hợp thuốc ức chế PDE-5 và thuốc đối kháng thụ thể endothelin so với đơn trị liệu [81, 88].



Hình 1.8: Thời điểm phối hợp thuốc trong điều trị TALĐMP [67]

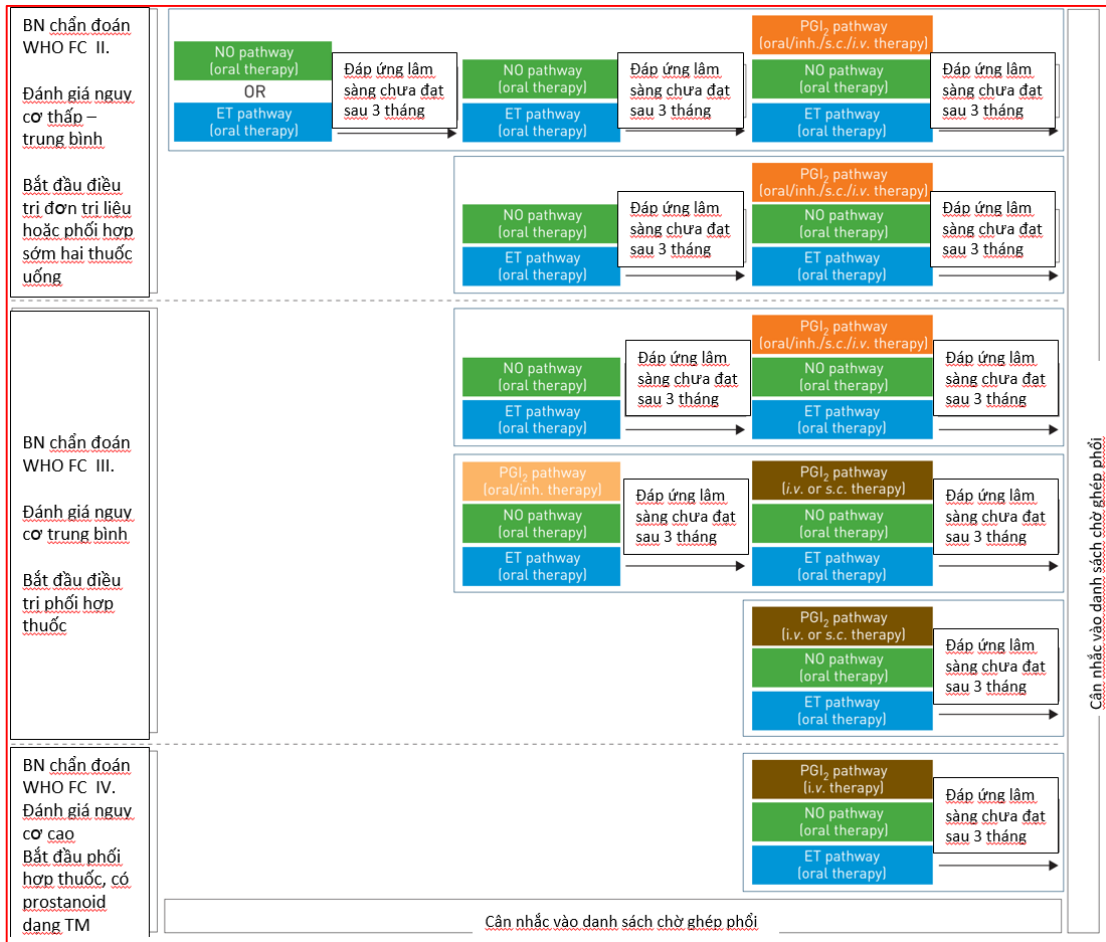
Phối hợp ba thuốc trong đó có thuốc nhóm prostanoid dạng uống:

Nghiên cứu GRIPHON là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đầu tiên cho thấy hiệu quả của phối hợp ba thuốc trong đó có selexipag (thuốc nhóm prostanoid dạng uống) làm chậm tiến triển TALĐMP ở bệnh nhân phân loại cơ năng độ II. Trong thực tế lâm sàng, thời điểm quyết định phối hợp ba thuốc phụ thuộc vào việc đánh giá tổng thể các yếu tố nguy cơ. Nếu bệnh nhân đang điều trị phối hợp hai thuốc nhưng chưa đạt được đích điều trị (trạng thái nguy cơ thấp), nên cân nhắc phối hợp sớm thuốc thứ 3, ưu tiên nhóm giống prostanoid đường uống, do tính thuận tiện trong sử dụng.

Phối hợp ba thuốc trong đó có nhóm prostanoid dạng truyền tĩnh mạch:

Chỉ định đối với bệnh nhân TALĐMP nặng, nguy cơ cao. Hiệu quả được chứng minh qua các nghiên cứu hồi cứu việc sử dụng phối hợp epoprostenol với bosentan và sildenafil làm cải thiện quãng đường đi bộ 6 phút và đặc điểm huyết động sau 4 tuần điều trị: 89% bệnh nhân có cải thiện mức độ triệu chứng cơ năng từ phân độ III/IV xuống phân độ II/III, hiệu quả được duy trì khi theo dõi lâu dài (1-3 năm); đạt tỷ lệ sống còn 100% sau 3 năm [89].

Với những bệnh nhân đang điều trị liệu pháp phối hợp ba thuốc trong đó có prostanoid dạng uống, nếu tình trạng không cải thiện, nên cân nhắc chuyển sang phối hợp ba thuốc trong đó có prostanoid dạng truyền tĩnh mạch [67].



Hình 1.9: Quan điểm về phối hợp thuốc trong TALĐMP [90]

1.4.3. Điều trị can thiệp

1.4.3.1. Phá vách liên nhĩ hoặc tạo luồng thông Potts

Là thủ thuật tạo ra một lỗ thông chủ động trên vách liên nhĩ giúp giảm áp cho thất phải, tăng tiền gánh thất trái và cung lượng tim. Thủ thuật được chỉ định trong trường hợp TALĐMP nặng, không có lỗ thông trong tim, bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng NYHA IV, không đáp ứng với điều trị nội khoa tối ưu, bệnh nhân thường có triệu chứng choáng thu liên quan với cung lượng tim thấp do thất trái bị đè ép quá mức, hoặc bệnh nhân trong danh sách chờ ghép tim/phổi [91, 92].

Mặc dù phá vách liên nhĩ làm giảm bão hòa oxy hệ thống do chủ động tạo ra luồng thông phải trái, nhưng thủ thuật này lại giúp cải thiện khả năng vận

chuyển oxy của tuần hoàn hệ thống do làm tăng cung lượng tim, đồng thời làm giảm kích thích giao cảm quá mức, cải thiện quãng đường đi bộ 6 phút [91, 92]. Để đảm bảo an toàn và thành công về mặt thủ thuật, nên tránh làm thủ thuật ở bệnh nhân có áp lực nhĩ phải > 20 mmHg và bão hòa oxy máu lúc nghỉ < 85%, thở khí phòng. Để tránh suy thất trái cấp do tăng thể tích tuần hoàn đột ngột, kích thích lỗ thông liên nhĩ tạo ra cũng nên vừa phải và trong một số trường hợp nên truyền thuốc vận mạch để tập dượt cho thất trái trước thủ thuật. Chỉ định phá vách liên nhĩ vẫn dựa trên kinh nghiệm lâm sàng, vai trò của phá vách liên nhĩ về lâu dài chưa được chứng minh qua các thử nghiệm ngẫu nhiên, nên chưa được đưa vào khuyến cáo trong phác đồ điều trị bệnh nhân TALĐMP [91, 92].

Có thể phá vách liên nhĩ bằng bóng theo con đường can thiệp qua da hoặc con đường phẫu thuật, tuy nhiên con đường can thiệp được ưu tiên lựa chọn hơn do nguy cơ thấp hơn [93].

Cũng trên cơ sở làm giảm gánh nặng cho thất phải bằng cách tạo ra luồng thông phải trái như thủ thuật phá vách liên nhĩ, phương pháp tạo ra luồng thông giữa động mạch chủ xuống và động mạch phổi trái hay luồng thông Potts (Potts shunt) cũng mới được nghiên cứu thực hiện ở bệnh nhân TALĐMP nặng không đáp ứng với điều trị nội khoa tối ưu hoặc trong danh sách chờ ghép phổi [94, 95]. Hướng tiếp cận này dựa trên thực tế quan sát các ca bệnh nhân còn ống động mạch có biến chứng TALĐMP nặng - hội chứng Eisenmenger, thường có tuổi thọ khá tốt so với các nhóm TALĐMP khác [95].

Ưu điểm về mặt lý thuyết của tạo luồng thông Potts so với phá vách liên nhĩ là bảo vệ được tuần hoàn não và mạch vành không bị pha trộn máu do tạo luồng thông sau vị trí xuất phát của các mạch tưới máu não. Luồng thông Potts có thể được tạo bằng phương pháp phẫu thuật hoặc can thiệp. Tính hiệu quả và

an toàn của kỹ thuật rất tiên bộ này cần được nghiên cứu thêm để ứng dụng trong điều trị bệnh nhân TALĐMP nặng [96].

1.4.3.2. Ghép phổi

Với những trường hợp TALĐMP nặng, triệu chứng lâm sàng NYHA III - IV không đáp ứng với điều trị nội khoa nên được xếp vào danh sách chờ ghép phổi [97]. Tuy nhiên với đặc điểm chung là khan hiếm về tạng ghép nên số người trong danh sách đợi ghép vẫn còn dài, nhiều bệnh nhân đã diễn biến nặng đến tử vong trước khi có tạng phù hợp để ghép.

Tỷ lệ sống 5 năm sau ghép phổi là 45 – 50%, chất lượng cuộc sống tương đối tốt [98]. Các số liệu mới đây chỉ ra tỷ lệ sống còn sau 5 năm tăng lên 52 - 75% và tỷ lệ sống sau 10 năm là 45 – 66% [99, 100, 101].

Nguyên nhân gây TALĐMP là một yếu tố cần cân nhắc đến khi lựa chọn bệnh nhân ghép phổi vì liên quan đến tiên lượng sau ghép. Thứ tự tiên lượng từ tốt tới không tốt: TALĐMP do nguyên nhân tim bẩm sinh, TALĐMP vô căn, TALĐMP liên quan với bệnh mô liên kết và TALĐMP do thuyên tắc huyết khối ĐMP mãn tính.

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

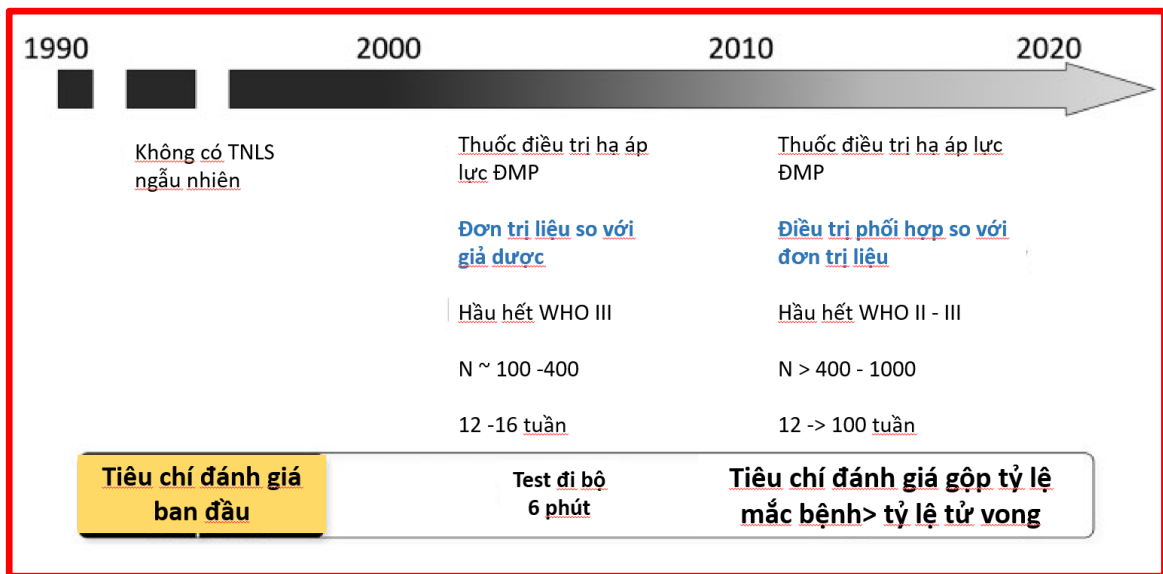
Với đặc điểm là một bệnh hiếm với tỷ lệ hiện mắc TALĐMP chỉ khoảng 15 ca trong 1 triệu dân thì dạng nghiên cứu số bộ, thực hiện các nghiên cứu thuần tập đa trung tâm là thích hợp để có một cái nhìn theo dõi dọc về bệnh. Nghiên cứu số bộ đầu tiên về TALĐMP NIH tại Hoa Kỳ năm 1981 công bố tỷ lệ tử vong của bệnh sau 3 năm là 50%. Các thử nghiệm lâm sàng gần đây công bố kết quả khả quan hơn trong điều trị TALĐMP khi các thuốc mới điều trị giảm áp lực ĐMP lần lượt được nghiên cứu và được chấp nhận đưa vào sử dụng. Tỷ lệ sống còn sau 1, 2, 3 năm trong nghiên cứu số bộ tại Pháp năm 2002-2003 lần lượt là: 82,9%; 67,1% và 58,2%; tỷ lệ sống còn sau 1 và 3 năm trong nghiên cứu số bộ REVEAL tại Hoa Kỳ năm 2006-2007 là 87,7% và 72,1% [102]. Tuy nhiên các con số này có thể không đánh giá thật chính xác sự cải

thiện về tỷ lệ tử vong theo thời gian trong thực tế, do các bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu số bộ trong thời gian gần đây có xu hướng ở giai đoạn bệnh sớm hơn, biểu hiện lâm sàng nhẹ hơn so với những bệnh nhân trong nghiên cứu kinh điển NIH. Đồng thời các đặc điểm về tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân như: nguyên nhân gây TALĐMP, thời điểm chọn vào tham gia nghiên cứu cũng có ảnh hưởng đến sự khác biệt về tỷ lệ sống còn giữa các nghiên cứu số bộ. Những bệnh nhân mới mắc là bệnh nhân được chẩn đoán tại thời điểm tham gia vào nghiên cứu, có tỷ lệ tử vong cao ngang với nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu kinh điển NIH do chưa từng nhận được điều trị trước đó. Nhóm hiện mắc là nhóm các bệnh nhân đã được chẩn đoán TALĐMP và đã và đang được điều trị thuốc hạ áp lực ĐMP [68]. Những bệnh nhân này thường có tỷ lệ sống còn tốt hơn so với nhóm mới mắc [69]. Điều này có thể lý giải do trong nhóm hiện mắc, những bệnh nhân nặng thực sự có thể đã tử vong trước thời điểm được chuyển tới để đăng ký tham gia vào thử nghiệm, những bệnh nhân còn sống thường là những bệnh nhân có tiên lượng sống còn tốt hơn. Một điểm cần lưu ý là nghiên cứu số bộ REVEAL định nghĩa bệnh nhân mới mắc là bệnh nhân được chẩn đoán mới trong vòng 90 ngày cho tới khi tham gia vào nghiên cứu. Điều này sẽ làm cho ước tính sống còn ở nghiên cứu này được ước lượng tốt hơn so với thực tế cho những bệnh nhân mới mắc thực sự vì tử vong không được phép xảy ra trong giai đoạn 90 ngày này [102].

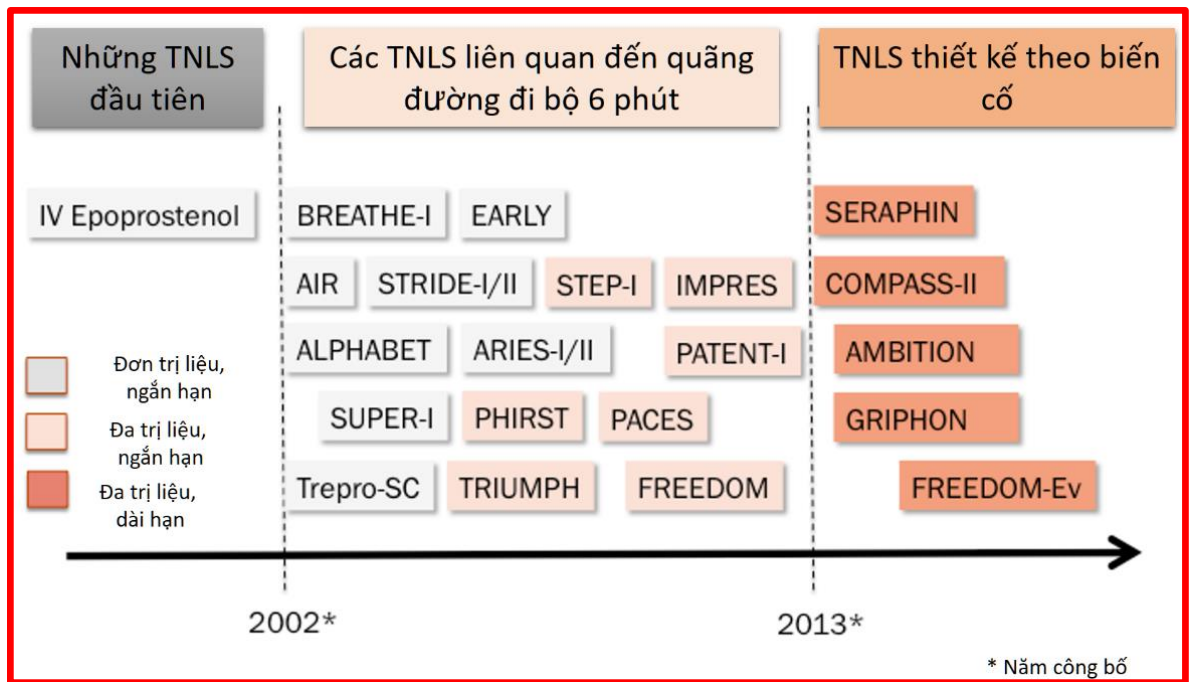
Qua mỗi nghiên cứu số bộ, các nhà nghiên cứu đều cố gắng xây dựng một công thức đánh giá tỷ lệ sống còn dựa trên các phân tích về tương quan đơn biến và đa biến, từ đó đưa ra các thông số có giá trị dự báo tiên lượng. Một số yếu tố được quan sát thấy trong hầu hết các công thức tính toán bao gồm: giới, quãng đường đi bộ 6 phút, phân độ cơ năng và cung lượng tim [68]. Kinh điển trong nghiên cứu NIH các giá trị áp lực ĐMP trung bình, áp lực nhĩ phải trung bình và chỉ số tim là các yếu tố có giá trị dự báo tử vong [3]. Trong nghiên

cứu số bộ tại Pháp có thêm yếu tố áp lực tâm nhĩ phải, còn trong nghiên cứu REVEAL tại Hoa Kỳ lại thêm yếu tố proBNP và DLCO [69, 103].

Cùng một cách tiếp cận với các tình trạng bệnh mãn tính như suy tim, khái niệm diễn biến lâm sàng xấu đi được sử dụng để miêu tả các biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân chứng tỏ bệnh nặng lên bao gồm: tái nhập viện, tiến triển nặng lên của triệu chứng, đòi hỏi phải thay đổi điều trị, ghép tim phổi, phá vách liên nhĩ hoặc tử vong [104]. Với hướng tiếp cận này, đã có những thay đổi trong thiết kế thử nghiệm lâm sàng về TALĐMP, chuyển từ các thử nghiệm ngắn hạn, quy mô nhỏ trong đó diễn biến lâm sàng nặng lên là tiêu chí đánh giá phụ sang các thử nghiệm có quy mô lớn, trong đó diễn biến lâm sàng nặng lên được coi là tiêu chí đánh giá chính hiệu quả của phương pháp điều trị.



Hình 1.10: Sự dịch chuyển trong thiết kế nghiên cứu TALĐMP [105]



Hình 1.11: Các thử nghiệm về TALDMP trên Thế giới theo thời gian

1.6. Xu thế nghiên cứu tương lai về TALĐMP trên Thế giới

Các xu thế nghiên cứu tiếp theo trên thế giới sẽ là sự phát triển song hành của sự hiểu biết sâu hơn về cơ chế bệnh sinh, hướng tiếp cận chẩn đoán, chiến lược điều trị, phát minh các loại thuốc điều trị mới, đường dùng thuốc mới cũng như các biện pháp điều trị khác ngoài thuốc. Chìa khóa thành công trong phát triển các dược chất điều trị hạ áp lực ĐMP chính là hiểu biết ngày càng sâu sắc về cơ chế phân tử, di truyền trong đặc điểm sinh bệnh học bệnh TALĐMP. Các hướng mới trong nghiên cứu các chế phẩm sinh học phục vụ điều trị bao gồm: điều hòa các rối loạn chức năng ty thể; tác động lên quá trình viêm và phản ứng miễn dịch, làm biến đổi tái cấu trúc mạch máu, hướng tới sự thích nghi của thất phải và các thuốc điều hòa hormone giới. Đồng thời cũng có sự quan tâm đặc biệt tới việc cá thể hóa điều trị TALĐMP đối với từng nhóm bệnh nhân TALĐMP do các nguyên nhân khác nhau [105, 106].

Bên cạnh đó các vấn đề được đề cập gồm: điều trị toàn diện, phục hồi chức năng thể lực, tuân thủ điều trị, tương quan giữa chi phí và hiệu quả điều trị thông qua các nghiên cứu về chất lượng cuộc sống của bệnh nhân cũng là một xu thế trong sự phát triển chung của nghiên cứu về TALĐMP đặc biệt là các trường hợp TALĐMP ở giai đoạn trung bình đến nặng.

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:

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

Trong đó: n: cỡ mẫu nghiên cứu

α : mức ý nghĩa thống kê ($\alpha = 0,05$)

$Z_{1-\alpha/2}$: độ tin cậy mong muốn = 1,96

p: tỷ lệ đối tượng có áp lực động mạch phổi tăng mức trung bình đến nặng trong số những bệnh nhân chẩn đoán tăng áp lực động mạch phổi thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu (dựa trên nghiên cứu thử tại Viện Tim mạch Việt Nam – Bệnh viện Bạch Mai và tại Trung tâm Tim mạch Bệnh viện - Đại học Y Hà Nội lấy $p = 0,6$ (60%).

Sai số được phép: $\Delta = 0,1$ (10%).

Thay vào công thức ta có:

$$n = 1,96^2 \times \frac{0,6 \times (1 - 0,6)}{0,1^2}$$

Hay: $n = 92$ bệnh nhân

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 tất cả 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 lựa chọn bệnh nhân hồi cứu và tiến cứu:

- Thời điểm bắt đầu thu thập bệnh nhân từ tháng 11/2015 là thời điểm nghiên cứu được chấp nhận thực hiện (quyết định thông qua tên đề tài và Thầy hướng dẫn).
- Thời điểm kết thúc lấy bệnh nhân tháng 6/2018,
- Lấy bệnh nhân đủ tiêu chuẩn theo trình tự thời gian đến đủ cỡ mẫu.
- Bệnh nhân hồi cứu- tiến cứu: đang được quản lý theo dõi từ trước tháng 11/2015, được làm thông tim đầy đủ trước đó, còn giữ đầy đủ hồ sơ.

- Bệnh nhân tiến cứu: Bệnh nhân mới phát hiện bệnh lần đầu sau tháng 11/2015.

2.2.3.3. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân:

- Bệnh nhân không đạt các tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu nêu trên.
- Hoặc: mất liên lạc/ không quản lý, điều trị, theo dõi lâu dài bệnh lí tăng áp lực động mạch phổi tại hai cơ sở nghiên cứu nêu trên.

2.2.4. Phương pháp thu thập số liệu

Các chỉ số nghiên cứu được thu thập theo bệnh án nghiên cứu thiết kế sẵn dành cho từng bệnh nhân bao gồm các thời điểm: Thời điểm ban đầu: tham gia nghiên cứu: hồ sơ bệnh án của bệnh nhân đã hoặc đang nằm điều trị tại viện có chẩn đoán đủ tiêu chuẩn; hồi cứu các thông tin hồ sơ liên quan đến quá trình phát hiện bệnh lần đầu tiên và quá trình điều trị; theo dõi tái khám, ghi nhận biến cố xảy ra cho tới khi ngừng lấy bệnh nhân nghiên cứu.

Công cụ thu thập số liệu bao gồm:

- Hồ sơ bệnh án nội trú của Viện Tim mạch Việt Nam - Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.
- Các kết quả cận lâm sàng của bệnh nhân đã từng làm trong quá khứ liên quan đến chẩn đoán và điều trị bệnh TALĐMP.
- Các kết quả khám lâm sàng, siêu âm Doppler tim, xét nghiệm máu,.. của các lần khám lại ngoại trú.
- Các biến cố ghi nhận trong quá trình theo dõi bệnh nhân từ thời điểm lấy vào nghiên cứu tới khi ngừng lấy bệnh nhân.
- Mẫu bệnh án nghiên cứu thu thập thông tin từ hồ sơ bệnh án.

2.2.5. Các biến số nghiên cứu

2.2.5.1. Các thông số cơ bản ban đầu

- Đặc điểm về nhân chủng học: tuổi, giới
- Hoàn cảnh, thời điểm phát hiện bệnh

- Triệu chứng lâm sàng: cơ năng: NYHA, quãng đường đi bộ 6 phút, SpO₂, mức độ suy tim, tiếng tim: T2 tách đôi, tím, ho máu, thỉu/ngất.
- Đặc điểm cận lâm sàng: điện tim, X quang tim phổi, siêu âm tim, thông tim
- Đặc điểm huyết thanh: công thức máu, GOT, GPT, Acid uric, ProBNP, Troponin T.
- Các thăm dò khác phục vụ chẩn đoán loại trừ

2.2.5.2. **Đánh giá mức độ khó thở theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO):**

Phân độ triệu chứng cơ năng theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới [107]

<i>Phân loại</i>	<i>Mô tả</i>
Độ I	Không hạn chế hoạt động thể lực. Các hoạt động thể lực bình thường không gây khó thở, mệt, đau ngực hay thỉu cho bệnh nhân.
Độ II	Hạn chế hoạt động thể lực mức độ nhẹ. Dễ chịu khi nghỉ ngơi. Các hoạt động thể lực bình thường gây khó thở, mệt, đau ngực hay thỉu cho bệnh nhân.
Độ III	Hạn chế đáng kể hoạt động thể lực. Dễ chịu khi nghỉ ngơi. Các hoạt động thể lực nhẹ dưới bình thường gây khó thở, mệt, đau ngực hay thỉu cho bệnh nhân.
Độ IV	Có triệu chứng với mọi mức độ hoạt động thể lực. Khó thở, mệt ngay cả khi nghỉ. Bệnh nhân có triệu chứng của suy tim phải.

2.2.5.3. **Đánh giá quãng đường đi bộ 6 phút [15, 108]**

Bệnh nhân được tiến hành làm test đi bộ 6 phút để đánh giá quãng đường đi được.

- Hành lang thực hiện test đi bộ 6 phút:
 - o Hành lang dài 30m (trước Phòng C6 - C8), tầng 2 Nhà C - Viện Tim mạch Việt Nam - Bệnh viện Bạch Mai.

- Hành lang dài 30m Nhà A2 - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.



Hình 2.1. Thực hiện test đi bộ 6 phút tại BVĐHYHN (BN NC số 40)

- Hướng dẫn bệnh nhân về cách thức tiến hành thăm dò sắp thực hiện.
- Trước thử nghiệm, tiến hành đếm mạch, đo huyết áp, đo SpO₂, chỉ số khó thở theo Borg.
- Bệnh nhân được tiến hành thử nghiệm đi bộ 6 phút tại hành lang.
- Khi hoàn thành thử nghiệm, tiến hành đếm lại mạch, đo huyết áp, SpO₂, đánh giá mức độ khó thở theo Borg tại thời điểm 0 phút, 1 phút và 2 phút.
- Đánh giá quãng đường đi bộ trong 6 phút của bệnh nhân.
- Phân độ nguy cơ dựa vào quãng đường đi được: thấp - trung bình – cao theo khuyến cáo của Hội Tim mạch và Hô hấp châu Âu 2015 [16].

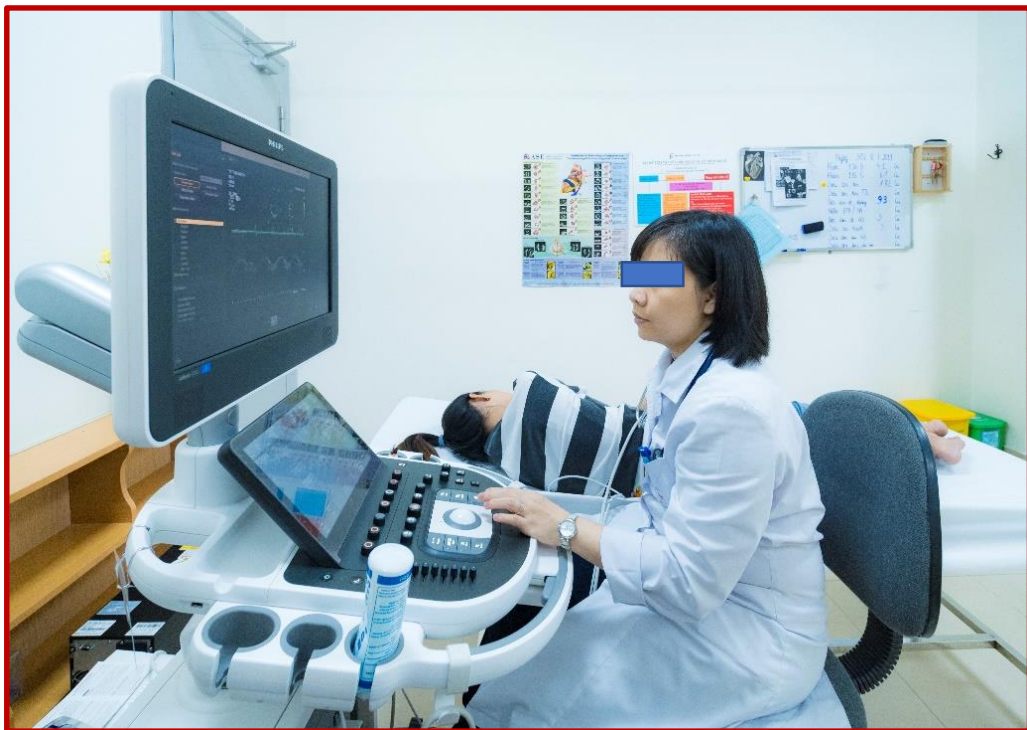
2.2.5.3. Siêu âm Doppler tim

Phương tiện, quy trình

*Máy siêu âm tim:

- Máy Philips iE33 với đầu dò S5-1 tại Viện Tim mạch Việt Nam – Bệnh viện Bạch Mai.

- Máy Philips Affinity 50, 70 tại Trung tâm Tim mạch – Bệnh viện Đại học Y Hà Nội với đầu dò siêu âm tim thành ngực S4-2 và S5-1.
- Máy siêu âm có các tính năng đánh giá siêu âm tim TM, 2D, Doppler liên tục, Doppler xung, Doppler màu, Doppler mô và các phần mềm đo đặc trưng ứng
- Bệnh nhân được làm siêu âm tim qua thành ngực và được mắc điện tim trong quá trình làm siêu âm tim.



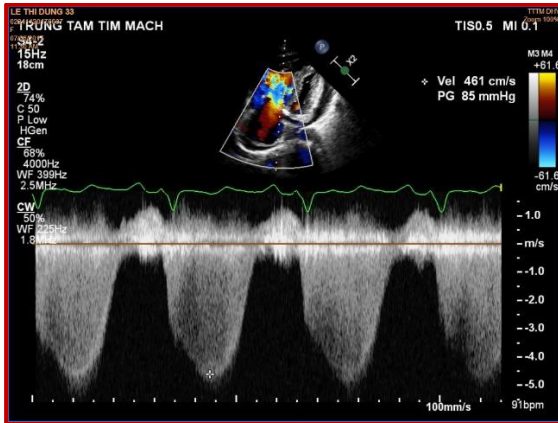
Hình 2.2. Đánh giá siêu âm tim cho bệnh nhân TALĐMP
(hình ảnh sử dụng bệnh nhân trong nghiên cứu)

* Các thông số đánh giá: sử dụng theo các thông số và khuyến cáo đo đặc của Hội Siêu âm Tim Hoa Kỳ về đánh giá siêu âm tim ở bệnh nhân có TALĐMP [109].

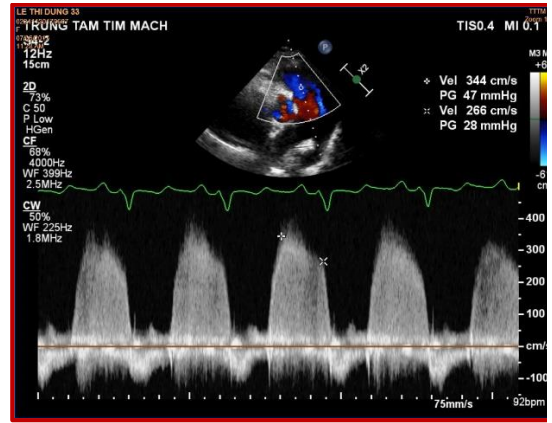
- Đánh giá các dị tật tim bẩm sinh, luồng thông (nếu có)
- Diện tích nhĩ phải

- Đường kính thất phải: ngang đáy, ngang giữa, dọc: đo ở mặt cắt 4 buồng từ mỏm; phân suất thay đổi diện tích thất phải (FAC).
- Tỷ lệ kích thước thất phải/thất trái, chỉ số lệch thất trái (đo ở mặt cắt trục ngắn cạnh ức).
- Dịch màng tim: có/không
- Mức độ hở van ba lá, hở van ĐMP.
- Đo đường kính TMCD, thay đổi khi theo hô hấp
- Áp lực động mạch phổi tâm thu/ trung bình/tâm trương
- TAPSE
- Thời gian tăng tốc qua van ĐMP (PVAT)
- Thời gian thì tâm thu, thời gian thì tâm trương.
- Doppler mô tại vòng van ba lá đo các thông số:
 - # Thời gian co đẳng tích (IVCT),
 - # Thời gian giãn đẳng tích (IVRT),
 - # Thời gian tổng máu (RVET),
 - # Vận tốc S'

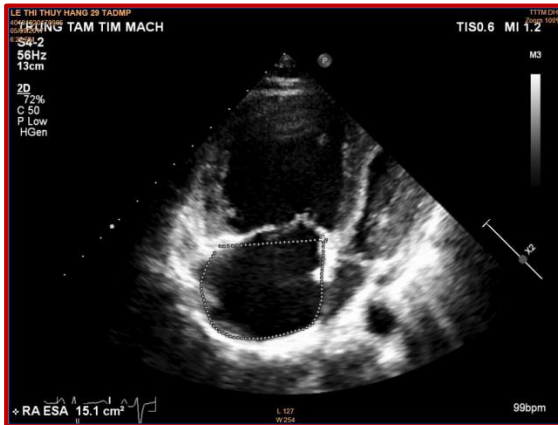
* Minh họa siêu âm tim ở bệnh nhân TALĐMP (hình ảnh BN NC số 53)



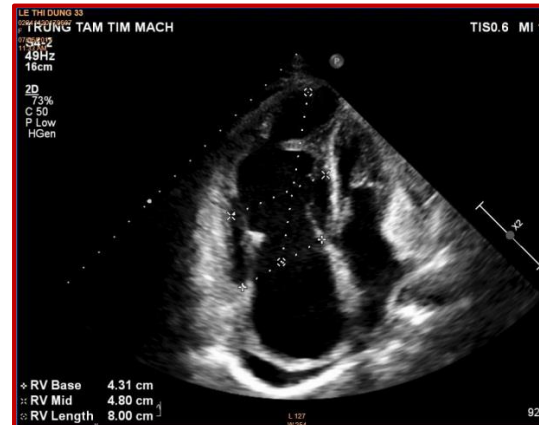
Hình 2.3. Đánh giá chênh áp tối đa qua hở van ba lá



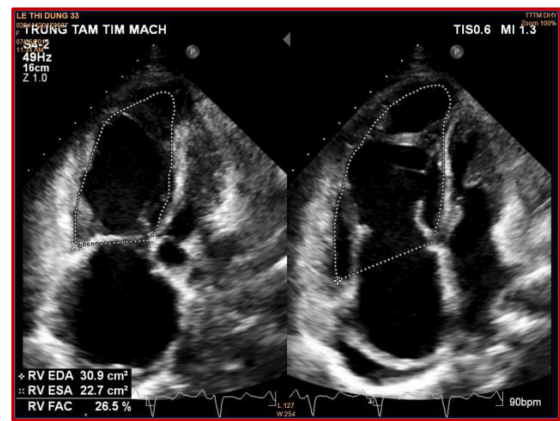
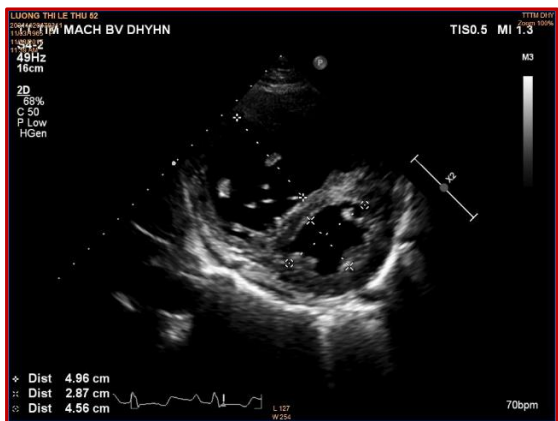
Hình 2.4. Đánh giá chênh áp tâm trương qua hở van ĐMP



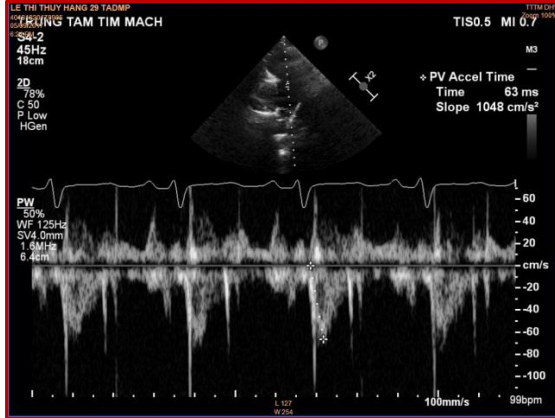
Bảng 2.5. Đánh giá diện tích nhĩ phải



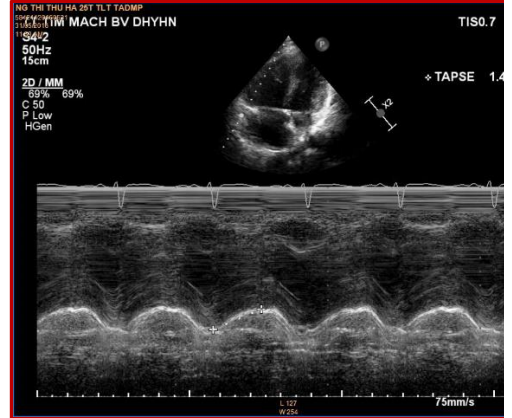
Bảng 2.6. Đánh giá kích thước thất phải ở mặt cắt 4 buồng từ mồm



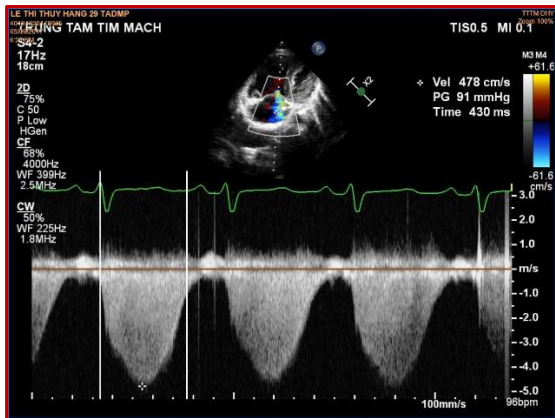
Hình 2.7. Đánh giá chỉ số lệch thất trái (EI)



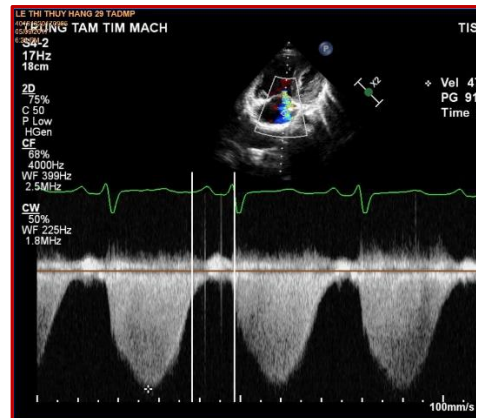
Hình 2.8. Đánh giá phân suất thay đổi diện tích thất phải



Hình 2.9. Đánh giá thời gian tăng tốc qua van ĐMP



Hình 2.10. Đánh giá chỉ số TAPSE

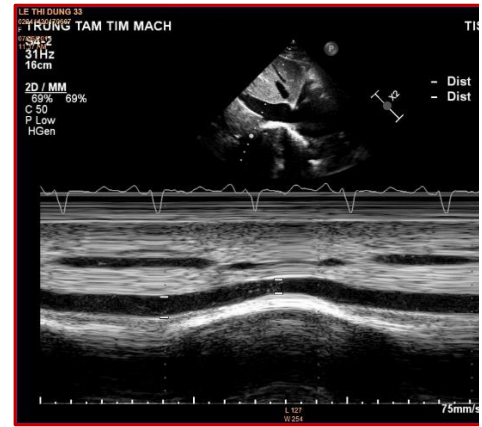


Hình 2.11. Đánh giá thời gian tâm thu

Hình 2.12. Đánh giá thời gian tâm trương



Hình 2.13. Đánh giá Doppler mô qua vòng van ba lá



Hình 2.14. Đánh giá thay đổi ĐK tĩnh mạch chủ dưới theo hô hấp

Giá trị áp lực nhĩ phải (ALNP) được ước lượng dựa trên đánh giá đường kính TMCD và sự thay đổi của đường kính TMCD theo hô hấp khi hướng dẫn bệnh nhân hít vào nhanh (sniff test).

Bảng 2.1. Đánh giá áp lực nhĩ phải trên siêu âm tim [110]

Đk TMCD (mm)	Thay đổi theo hô hấp (sniff test)	ALNP ước tính (mmHg)
< 21	> 50%	3 (0 - 5)
< 21	< 50%	8 (5 - 10)
> 21	> 50%	8 (5 - 10)
> 21	< 50%	15 (10 - 20)

2.2.5.4. Thông tim đánh giá áp lực và sức cản mạch phổi

Bệnh nhân được tiến hành thông tim ở phòng thông tim thăm dò huyết động tại Viện Tim mạch Quốc gia Việt Nam hoặc Trung tâm Tim mạch bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Quy trình thông tim:

* Thông tim phải:

Theo đường tĩnh mạch đùi bên phải.

Đo áp lực (tâm thu/trung bình/tâm trương) và lấy máu tại các vị trí buồng tim để đo bão hòa oxy máu tại các vị trí tương ứng: nhĩ phải cao, động mạch phổi và tận cùng của động mạch phổi hay chính là áp lực mao mạch phổi bất. Trong trường hợp có lỗ thông liên nhĩ hoặc tồn tại lỗ bầu dục, áp lực mao mạch phổi bất được đánh giá thông qua áp lực cuối tâm trương nhĩ trái bằng cách đưa ống thông từ nhĩ phải qua lỗ thông sang nhĩ trái.

* Áp lực và bão hòa oxy động mạch chủ được đánh giá ngay tại vị trí chọc động mạch đùi phải.

Hình 2.15 minh họa quá trình thông tim đo áp lực và lấy máu đo bão hòa oxy tại các vị trí buồng tim.

Tính toán giá trị áp lực và sức cản mạch phổi:

Tính toán cung lượng tim: Dựa trên nguyên lí Fick đánh giá tiêu thụ oxy.

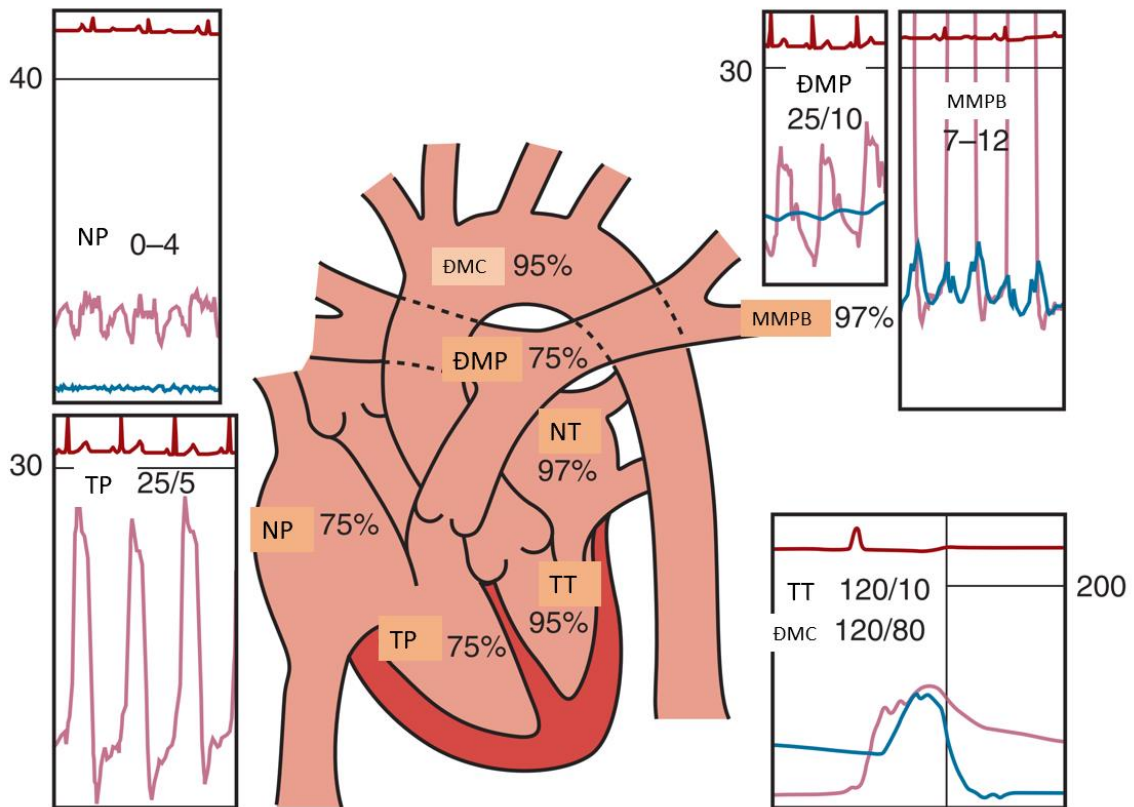
Cung lượng tim bằng tỷ lệ giữa nồng độ oxy tiêu thụ và chênh lệch bão hòa oxy giữa hai đầu của hệ tuần hoàn. Giá trị oxy tiêu thụ không được đo trực tiếp mà thông qua trị số gán dựa trên yếu tố về tuổi, giới, chiều cao, cân nặng của mỗi bệnh nhân.

Tính sức cản tuần hoàn:

Sức cản hệ tuần hoàn được biểu thị là tỷ số giảm áp lực giữa hai điểm của hệ tuần hoàn khi dòng máu đi qua. Đơn vị tính sức cản là đơn vị Woods (đv Woods), nếu đổi ra đơn vị $\text{dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ thì nhân với hệ số 80.

Công thức tính sức cản tuần hoàn: $R = \frac{\Delta P}{Q}$; trong đó ΔP là chênh lệch áp

lực giữa hai đầu của hệ tuần hoàn (đo được khi thông tim); Q là lưu lượng tuần hoàn tính toán được dựa trên phương pháp Fick.



Hình 2.15: Minh họa các giá trị áp lực và bão hòa oxy máu ở một trường hợp thông tim bình thường [111]

Các đường cong biểu diễn áp lực có thang đo tại các vị trí buồng tim; giá trị bão hòa oxy được ghi tại vị trí các cấu trúc tim tương ứng. NP: Nhĩ phải, TP: thất phải, ĐMP: động mạch phổi, MMPB: mao mạch phổi bất, TT: Thất trái, ĐMC: động mạch chủ, NT: nhĩ trái.

Đánh giá luồng thông (shunt):

Khi TALĐMP là vô căn hay do bệnh mô liên kết, các vách tim kín, lưu lượng tuần hoàn phổi bằng lưu lượng tuần hoàn hệ thống và không có sự pha trộn máu giữa hai hệ tuần hoàn.

Trong trường hợp TALĐMP do nguyên nhân bệnh tim bẩm sinh sẽ có sự pha trộn máu giữa hệ tiểu tuần hoàn và hệ đại tuần hoàn tùy thuộc vào luồng thông phải trái hai hay trái phải hay hai chiều mà có sự thay đổi độ bão hòa oxy

khi máu chảy qua các vị trí buồng tim, phát hiện được trên thông tim qua bước nhảy bão hòa oxy:

Bảng 2.2: Giá trị bão hòa oxy phát hiện luồng shunt trong tim [111]

Vị trí có lỗ thông	Bước nhảy bão hòa oxy
Tầng nhĩ	$\geq 7\%$
Tầng thất	$\geq 5\%$
Tầng đại động mạch	$\geq 5\%$

Đáp ứng giãn mạch phổi:

Đáp ứng giãn mạch phổi chủ yếu dùng để đánh giá tình trạng tăng áp lực ĐMP ở các bệnh nhân có luồng thông trong tim đã tăng cố định chưa hay vẫn chủ yếu tăng do lưu lượng để xét khả năng đóng lỗ thông bằng can thiệp hay phẫu thuật. Trong nghiên cứu của chúng tôi, những trường hợp TALĐMP nặng, có luồng thông trong tim sẽ được cho thở oxy toàn phần hoặc sử dụng bóng để bít tạm thời trong tối thiểu 15 phút và đánh giá lại áp lực xem áp lực ĐMP có giảm không, đo lại bão hòa oxy xét khả năng đóng lỗ thông vĩnh viễn.

2.2.6. Theo dõi bệnh nhân TALĐMP đang điều trị theo thời gian

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu sẽ được điều trị hạ áp lực động mạch phổi theo tình trạng bệnh, thực tế khả năng chi trả và hoàn cảnh kinh tế, các thuốc tim mạch điều trị kèm theo và điều trị bệnh nền (đối với bệnh mô liên kết) theo chuyên khoa.

Tùy tình trạng bệnh đánh giá là ổn định hay mất ổn định mà các lần khám lại sẽ được hẹn và các thăm dò sẽ được chỉ định làm: đánh giá triệu chứng cơ năng, siêu âm tim, ProBNP.

Phân tích các đặc điểm khác biệt về biểu hiện bệnh, diễn biến tự nhiên của nhóm TALĐMP do bệnh tim bẩm sinh và nhóm TALĐMP không có luồng thông trong tim (vô căn, bệnh mô liên kết).

Phân tích đặc điểm về điều trị ở các nhóm bệnh TALĐMP theo nguyên nhân.

Ghi nhận biến cố tử vong bệnh nhân trong thời gian tham gia nghiên cứu.

Bảng 2.3. Các đặc điểm bệnh nhân thể hiện tình trạng bệnh [112]

Ổn định	Không ổn định
Triệu chứng lâm sàng tăng lên và/hoặc không xấu đi	Triệu chứng lâm sàng tăng lên hoặc diễn biến xấu đi
Không có bằng chứng của suy tim phải	Có bằng chứng suy tim phải
Triệu chứng cơ năng I, II	Triệu chứng cơ năng IV
Quãng đường đi bộ > 400m	Quãng đường đi bộ < 300m
Kích thước và chức năng thất phải bình thường	Thất phải giãn/ suy thất phải
Áp lực nhĩ phải bình thường/ cung lượng tim bình thường	Áp lực nhĩ phải tăng/ cung lượng tim giảm
ProBNP bình thường, ổn định/ giảm	ProBNP tăng
Đang điều trị thuốc uống	Phải truyền thuốc hạ áp lực ĐMP

2.2.7. Một số khái niệm liên quan đến việc chia nhóm để phân tích số liệu:

* Nhóm *hiện mắc* và nhóm *mới mắc*:

- **Thời điểm chẩn đoán TALĐMP** mức độ trung bình – nặng: là thời điểm được thông tin lần đầu tiên khẳng định chẩn đoán.
- Nhóm *hiện mắc*: tương đương nhóm bệnh nhân hồi cứu -tiền cứu.
- Nhóm *mới mắc*: tương đương nhóm tiến cứu.

* **Nhóm nguyên nhân TALĐMP:**

- **Tim bẩm sinh:** Bệnh nhân có khuyết tật vách tim bao gồm thông liên thất, thông liên nhĩ, còn ống động mạch đơn thuần hoặc nhóm dị tật phối hợp nếu có từ 2 trong số 3 dị tật nêu trên
- **Bệnh mô liên kết:** Bệnh nhân không có luồng thông trong tim, được chẩn đoán xác định tại chuyên khoa Dị ứng có bệnh lí mô liên kết và được điều trị đồng thời bao gồm: xơ cứng bì và lupus ban đỏ hệ thống.
- **Vô căn:** Bệnh nhân không có khuyết tật vách trong tim, không tìm được nguyên nhân nào khác gây TALĐMP.

Phân nhóm điều trị:

- **Sửa chữa/đóng dị tật tim bẩm sinh:** có dị tật tim bẩm sinh, thông tim thăm dò chỉ ra ALĐMP và sức cản mạch phổi chưa tăng cố định, được điều trị đóng thành công lỗ thông.
- **Tử vong:** Bệnh nhân tử vong trong thời gian theo dõi và lấy bệnh nhân nghiên cứu.
- **Nhóm còn lại, không can thiệp hay phẫu thuật:** bao gồm bệnh nhân TBS không có chỉ định đóng lỗ thông và bệnh nhân TALĐMP vô căn, do bệnh mô liên kết.

2.3. Xử lý số liệu thống kê

Thu thập số liệu được thực hiện theo các biểu mẫu thống nhất. Nhập số liệu trên phần mềm Microsoft Access, xử lý số liệu trên phần mềm thống kê Stata 14.0.

Biến liên tục được trình bày dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn. Kiểm định khác biệt sử dụng Student t test (phân bố chuẩn) hoặc Mann Whitney U test với phân bố không chuẩn.

Biến định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm hoặc giá trị tần số tuyệt đối. Sử dụng kiểm định χ^2 đánh giá sự khác biệt.

Phân tích sống còn bằng phương pháp Kaplan Meier.

Đánh giá sự khác biệt về sống còn giữa các nhóm bằng kiểm định log-rank.

Sử dụng mô hình hồi quy Cox trong phân tích đa biến để tìm ra các yếu tố tiên lượng độc lập biến cố tử vong trong nhóm TALĐMP trung bình – nặng.

Đánh giá diện tích dưới đường cong (AUC) để tìm ra các giá trị cut off (giá trị tham chiếu) của một số thông số được lựa chọn có liên quan đến biến cố tử vong.

Giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

2.4. Khía cạnh đạo đức nghiên cứu

Mục đích của nghiên cứu nhằm cung cấp một cái nhìn tổng quát và toàn diện về bệnh lí TALĐMP giai đoạn tăng trung bình – nặng; đặc điểm diễn biến bệnh, tình hình điều trị và các yếu tố có giá trị gợi ý tiên lượng, hướng tới cung cấp chăm sóc tốt hơn cho nhóm bệnh nhân này.

Đề cương nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Trường Đại học Y Hà Nội, số 116B/HĐĐDDHYHN, chủ tịch Hội đồng là GS.TS. Tạ Thành Văn, kí ngày 05/6/2017.

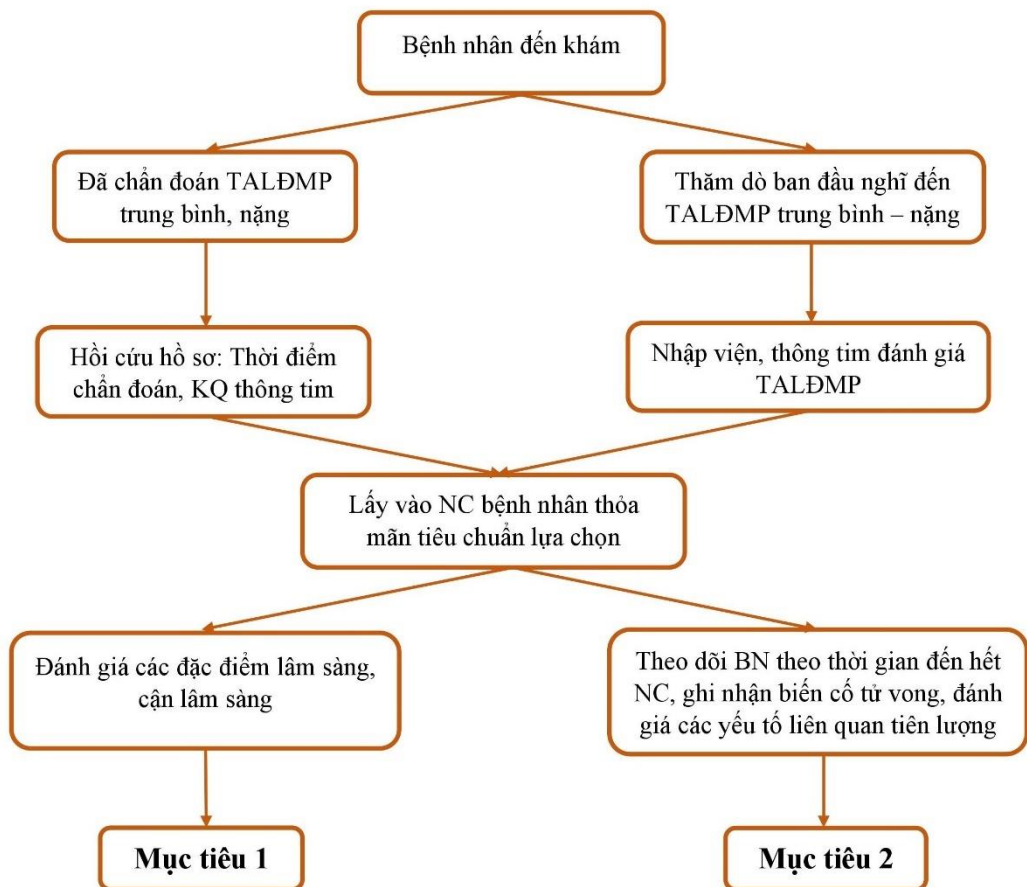
Người làm nghiên cứu chủ yếu theo dõi quan sát và ghi nhận tình hình diễn biến thực của bệnh từ đó rút ra các tổng kết, phân tích. Nghiên cứu vẫn tuân thủ các nguyên tắc về điều trị chuẩn cho các bệnh nhân thuộc bệnh lí này.

Bệnh nhân trước khi tham gia nghiên cứu được nghe giải thích đầy đủ tự nguyện tham gia nghiên cứu. Tất cả các thông tin liên quan đến bệnh nhân được sử dụng trong nghiên cứu được giữ bí mật tuyệt đối về danh tính, phục vụ cho mục tiêu nghiên cứu khoa học và giảng dạy sau này.

Bệnh nhân không phải trả thêm bất cứ khoản phí nào ngoài phạm vi điều trị như đối với các bệnh nhân khác khi tham gia vào nghiên cứu.

TÓM TẮT SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện theo trình tự sau:



CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên 100 bệnh nhân điều trị nội trú và ngoại trú tại Viện Tim mạch Việt Nam - Bệnh viện Bạch Mai và Trung tâm Tim mạch - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Các kết quả nghiên cứu thu được như sau:

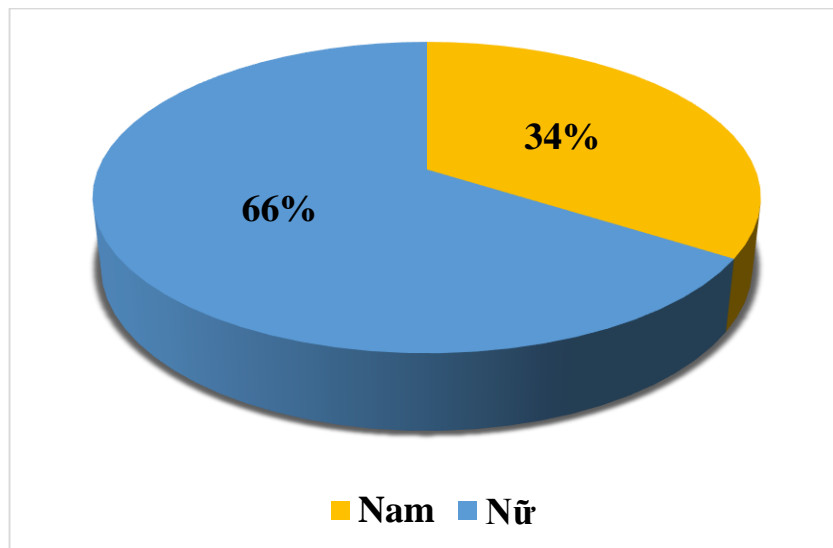
3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng chung

Bảng 3.1: Tuổi trung bình theo giới

Tuổi (năm)	Tổng (n=100)	Nam (n=34)	Nữ (n=66)	p
Trung bình \pm SD	33,9 \pm 11,4	36,8 \pm 12,3	32,4 \pm 10,6	0,102
Nhỏ nhất	18	18	20	
Lớn nhất	67	67	60	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tuổi trung bình giữa hai giới trong nhóm nghiên cứu. Tuổi bệnh nhân trong nghiên cứu dao động từ 18 đến 67 tuổi.



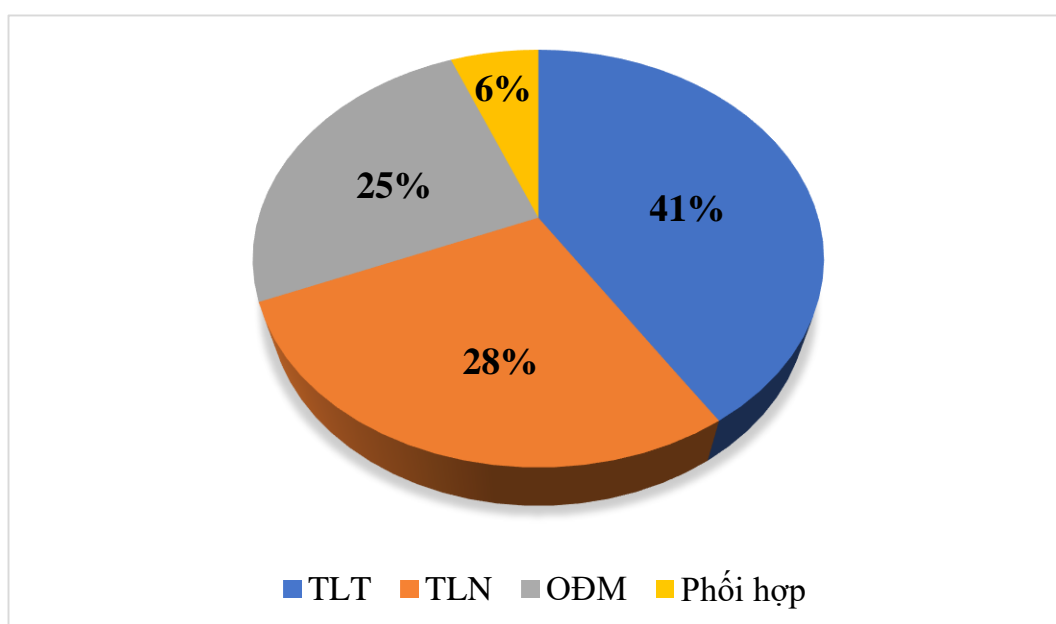
Biểu đồ 3.1: Phân bố bệnh nhân theo giới

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu, số bệnh nhân là nữ giới chiếm tỷ lệ cao hơn, tỷ lệ Nữ/Nam = 2/1.

Bảng 3.2: Phân loại TALĐMP theo nguyên nhân và thời điểm chẩn đoán

	Hiện mắc	Mới mắc	Tổng
Tim bẩm sinh	50 (60%)	33 (40%)	83 (100%)
Vô căn	8 (53%)	7 (53%)	15 (100%)
Mô liên kết	0 (0%)	2 (100%)	2 (100%)
Tổng	58 (58%)	42 (42%)	100 (100%)

Nhận xét: Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu thuộc nhóm tim bẩm sinh (83%), nguyên nhân vô căn và do bệnh mô liên kết chiếm tỷ lệ nhỏ.

**Biểu đồ 3.2: Phân loại dị tật trong nhóm TALĐMP do tim bẩm sinh**

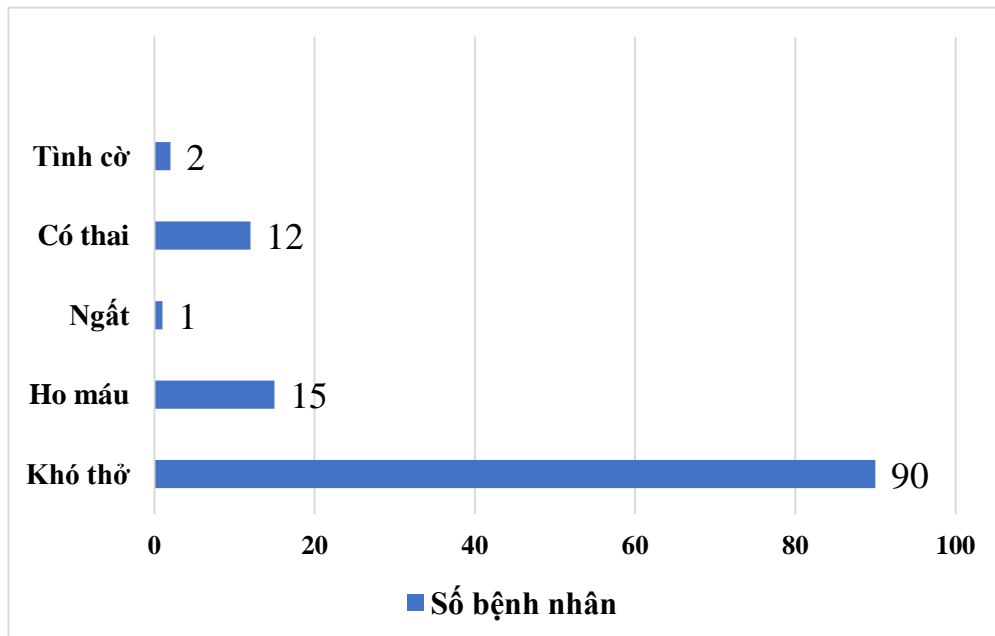
Nhận xét: Trong số các bệnh nhân TALĐMP do nguyên nhân tim bẩm sinh, chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm thông liên thất (41%), tiếp đến là nhóm thông liên nhĩ và nhóm còn ống động mạch chiếm tỷ lệ gần như nhau (28% và 25%). Có

6% bệnh nhân thuộc nhóm dị tật phổi hợp: thông liên thất và thông liên nhĩ hoặc thông liên thất kèm theo còn ống động mạch.

Bảng 3.3: Đặc điểm về thời gian mắc bệnh TALDMP theo nguyên nhân

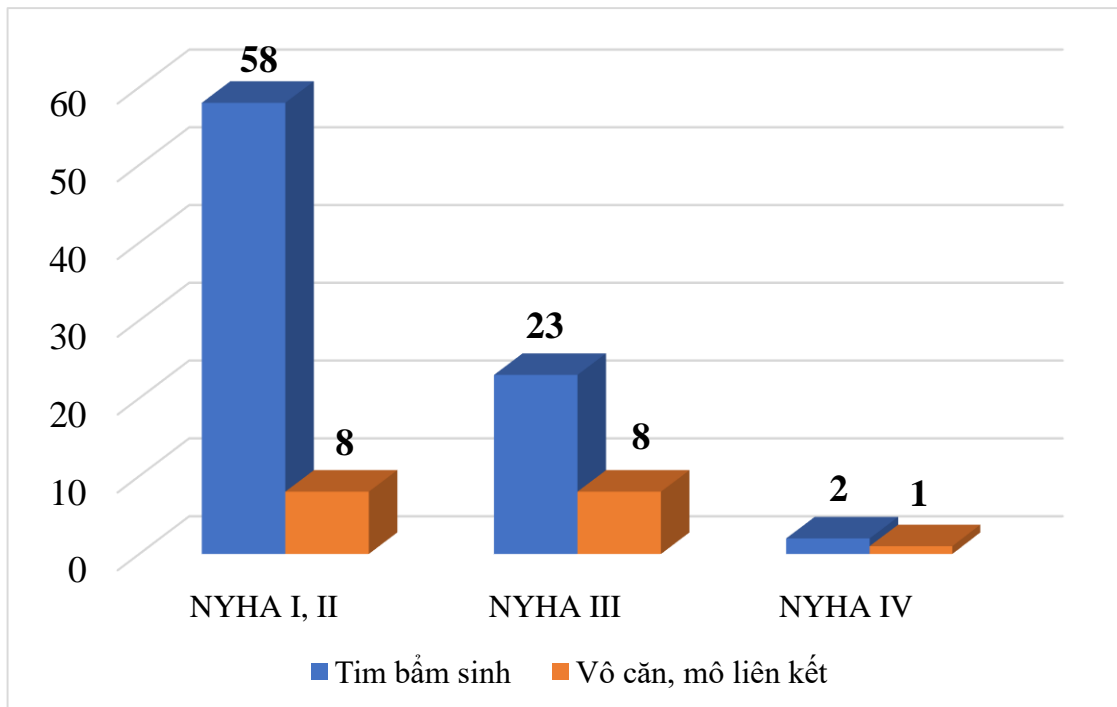
Thời gian mắc bệnh (năm)	Tổng (n=100)	Vô căn, mô liên kết (n=17)	Tim bẩm sinh (n=83)	p
Trung bình \pm SD	5,8 \pm 4,7	2,9 \pm 2,2	6,4 \pm 4,9	0,002
Nhỏ nhất	0	0	1	
Lớn nhất	20	7	20	

Nhận xét: Thời gian từ khi chẩn đoán bệnh đến thời điểm tham gia vào nghiên cứu ở nhóm tim bẩm sinh cao hơn so với nhóm vô căn và mô liên kết một cách có ý nghĩa thống kê ($p=0,002$).



Biểu đồ 3.3: Hoàn cảnh nhập viện lần đầu chẩn đoán bệnh

Nhận xét: Khó thở là nguyên nhân thường gặp nhất khiến bệnh nhân phải nhập viện lần đầu tiên và được chẩn đoán ra bệnh (90%). Các hoàn cách phát hiện bệnh khác ít gặp hơn là ho máu, có thai, tình cờ hoặc là ngất/thiu.



Biểu đồ 3.4: Đặc điểm triệu chứng cơ năng tại thời điểm chẩn đoán TALĐMP

Nhận xét: Bệnh nhân tim bẩm sinh có phân độ cơ năng tại thời điểm chẩn đoán đa số là NYHA I, II (chiếm $58/83 = 70\%$); trong khi ở nhóm TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết có phân độ cơ năng tại thời điểm chẩn đoán nặng hơn, có $9/17 = 53\%$ mức cơ năng NYHA III, IV.

Bảng 3.4: Đặc điểm lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán bệnh theo nhóm nguyên nhân gây TALĐMP

	Tổng (n=100)	Vô căn, mô liên kết (n=17)	Tim bẩm sinh (n=83)	P
Tần số tim (ck/phút)				
Trung bình ± SD	89,8 ± 14,6	94,6 ± 12,6	88,8 ± 14,9	0,121
Nhỏ nhất	58	75	58	
Lớn nhất	122	122	121	
Quãng đường đi bộ 6 phút (m)				
Trung bình ± SD	417,7 ± 97,5	462 ± 76,4	415,6 ± 98,6	0,484
Nhỏ nhất	120	408	120	
Lớn nhất	602	516	602	
Độ bão hòa oxy, SpO2 (%)				
Trung bình ± SD	89,9 ± 8,2	95,1 ± 2,8	89 ± 8,5	0,009
Nhỏ nhất	61	88	61	
Lớn nhất	100	100	99	
Tiếng T2 tách đôi (n (%))	96 (96%)	17 (100%)	79 (95,18%)	1,000
Suy tim phải (n (%))	45 (45%)	13 (76,47%)	32 (38,55%)	0,004

Nhận xét: Độ bão hòa oxy máu thấp gặp ở nhóm tim bẩm sinh nhiều hơn so với nhóm vô căn và bệnh mô liên kết, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,009$. Biểu hiện suy tim phải gặp nhiều hơn ở nhóm vô căn và bệnh mô liên kết so với nhóm tim bẩm sinh, sự khác biệt cũng có ý nghĩa thống kê với $p = 0,004$.

Bảng 3.5: Đặc điểm thai sản ở nhóm bệnh nhân nữ trong nghiên cứu

	Nữ giới (n=66)	Vô căn, mô liên kết (n=13)	Tim bẩm sinh (n=53)	P
Có lập gia đình	51 (77,3%)	9 (69,2%)	42 (79,3%)	0,471
Có con	49 (74,2%)	10 (76,9%)	39 (73,6%)	1,000
Sinh con trước Δ TALĐMP	40 (60,6%)	10 (76,9%)	30 (56,6%)	0,219
Có thai sau Δ TALĐMP	13 (19,7%)	0 (0%)	13 (24,5%)	0,038

Nhận xét: Việc mang thai ở bệnh nhân nữ TALĐMP trung bình – nặng chỉ gặp ở nhóm bệnh tim bẩm sinh (chiếm 24,5%), không gặp trường hợp nào ở nhóm vô căn và bệnh mô liên kết, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,038$.

- Các đặc điểm về thai kì liên quan với TALĐMP trung bình – nặng trong nghiên cứu được mô tả chi tiết như sau:

- Có 8 trường hợp sinh con sống nhưng chỉ có 7 trường hợp trẻ phát triển bình thường, 7 trường hợp mẹ sống. Một trường hợp con phát hiện bất thường hệ thần kinh lúc trẻ 9 tháng tuổi: teo não. Mẹ của em bé bị teo não là trường hợp 27 tuổi, thông liên thất hội chứng Eisenmenger rõ, đã được tư vấn rõ nguy cơ của mẹ và con nhưng vẫn quyết tâm mang thai bằng mọi giá và được quản lý theo dõi dùng thuốc về tim mạch trong suốt 31 tuần thai kỳ. Một trường hợp mẹ tử vong ngay sau khi mổ lấy thai tại phòng hồi tỉnh. Đây là trường hợp mang thai 32 tuần và không được chẩn đoán theo dõi hay dùng thuốc hạ áp lực ĐMP cho tới khi thai 31 tuần triệu chứng khó thở nhiều mới đi khám và phát hiện thông liên thất tăng áp lực ĐMP. Sáu bệnh nhân có con sống, mẹ ổn định ra viện có chẩn đoán bệnh tim của mẹ cụ thể là: 2 ca đã bít thông liên nhĩ, áp lực ĐMP vẫn cao dai dẳng, 4 ca tim bẩm sinh có TALĐMP nhiều, chiều luồng thông trái phải chiếm ưu thế, ổn định sau để được can thiệp hoặc phẫu thuật đóng lỗ thông.

- Có 3 bệnh nhân đẻ non ở tuần 24 -26, em bé không nuôi được.
- Có 2 bệnh nhân phát hiện có thai khi 6 - 7 tuần tuổi và đã bỏ thai chủ động.

3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.6: Đặc điểm điện tâm đồ theo nguyên nhân TALĐMP

	Tổng (n=100)	Vô căn, mô liên kết (n=17)	Tim bẩm sinh (n=83)	p
Nhịp				
Xoang	96 (96%)	17 (100%)	79 (95,2%)	0,47
Rung nhĩ	4 (4%)	0 (0%)	4 (4,8%)	
Trục điện tim				
Trục phải	78 (78%)	16 (94,1%)	62 (74,7%)	0,287
Trục trung gian	17 (17%)	1 (5,9%)	16 (19,3%)	
Trục trái	5 (5%)	0 (0%)	5 (6%)	

Nhận xét: Không có sự khác biệt đáng kể về thay đổi đặc điểm điện tim ở nhóm tim bẩm sinh so với nhóm vô căn và mô liên kết. Đa số bệnh nhân vẫn giữ nhịp xoang và có trục phải.

Bảng 3.7: Đặc điểm X-quang tim phổi theo nguyên nhân TALĐMP

Đặc điểm X quang (n (%))	Tổng (n=61)	Vô căn, mô liên kết (n=12)	Tim bẩm sinh (n=49)	p
Bóng tim to	49 (80,3%)	11 (91,6%)	38 (77,6%)	0,254
Cung ĐMP nổi	60 (98,3%)	11 (91,6%)	48 (97,9%)	0,352
Giảm lưới mạch máu phổi ngoại vi	15 (24,6%)	0 (0%)	15 (30,6%)	0,022

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có hình ảnh x quang phổi với giảm lưới mạch máu phổi ngoại vi ở nhóm tim bẩm sinh cao hơn nhóm vô căn và bệnh mô liên kết một cách có ý nghĩa thống kê ($p = 0,022$). Tỷ lệ quan sát thấy bóng tim to gặp ở đại đa số bệnh nhân TALĐMP vô căn và bệnh mô liên kết (91,6%), cao hơn so với nhóm tim bẩm sinh (77,6%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,254$).

Bảng 3.8: 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	0,859
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	0,992
Nhỏ nhất	87	104	87	
Lớn nhất	218	203	218	
Hematocrit (%)	46,8 ± 8	46,9 ± 6,6	46,8 ± 8,3	0,715
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	0,604
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	0,044
Nhỏ nhất	9	14	9	
Lớn nhất	968	72	968	
Pro BNP	336,2 ± 586,1	601,6 ± 909,8	271,9 ± 464,2	0,002
Nhỏ nhất	1,44	39,8	1,44	
Lớn nhất	3745	3745	2303	
Troponin T	0 ± 0,1	0 ± 0	0 ± 0,1	0,509
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

Nhận xét: Nồng độ ProBNP trung bình của nhóm bệnh nhân TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết cao hơn so với nhóm tim bẩm sinh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p= 0,002). Không có sự khác biệt về các giá trị huyết học giữa nhóm TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết với nhóm tim bẩm sinh.

Bảng 3.9: Kích thước dị tật tim trên siêu âm ở nhóm tim bẩm sinh

	Thông liên thất (n= 39)	Thông liên nhĩ (n= 24)	Còn ống động mạch (n= 25)
X ± SD (mm)	17,6 ± 4,6	27,5 ± 5,8	11,2 ± 2,5
Nhỏ nhất	7	15	7
Lớn nhất	25	40	16

Nhận xét: Hầu hết các bệnh nhân tim bẩm sinh gây TALĐMP trung bình nặng đều có lỗ thông kích thước lớn theo từng loại dị tật.

Bảng 3.10: Đặc điểm chiều luồng thông trên siêu âm tim ở bệnh nhân TBS

N (%)	Chung	TLT	TLN	COĐM
Hai chiều	68 (77)	35 (90)	19 (80)	14 (56)
Phải - Trái	5 (6)	2 (5)	1 (4)	2 (8)
Trái – Phải	15 (17)	2 (5)	4 (16)	9 (36)
Tổng	88 (100)	39 (100)	24 (100)	25 (100)

Nhận xét: Ở nhóm TLT và TLN đa số bệnh nhân có luồng thông hai chiều. Nhóm bệnh nhân còn ống động mạch có một tỷ lệ đáng kể (9 bệnh nhân chiếm 36%) vẫn là luồng shunt trái phải.

Bảng 3.11: Đặc điểm chung về siêu âm Doppler tim theo nhóm 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	
ALĐMPtb (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	
ALĐMPtt (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	15 (16,85%)	7 (41,18%)	8 (11,11%)	0,003

Nhận xét: Kích thước thất trái ở nhóm TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết nhỏ hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm tim bẩm sinh ($p < 0,001$). Áp lực ĐMP trung bình ở nhóm tim bẩm sinh cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm vô căn và bệnh mô liên kết ($p = 0,004$). Tỷ lệ có tràn dịch màng tim ở nhóm vô căn và mô liên kết cao hơn hẳn so với nhóm TBS có ý nghĩa thống kê ($p = 0,003$).

Bảng 3.12: Đặc điểm kích thước buồng tim phải trên siêu âm Doppler 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	

Nhận xét: Diện tích nhĩ phải ở nhóm vô căn và bệnh mô liên kết lớn hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm tim bẩm sinh ($p=0,015$). Thất phải giãn to thể hiện ở kích thước thất phải đo ở mặt cắt trục dọc (ĐKTP_{td}) ở nhóm vô căn và nhóm mô liên kết khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm tim bẩm sinh ($p=0,039$). Tỷ lệ đường kính thất phải/thất trái (tỷ lệ ĐK TP/TT) và chỉ số lệch thất trái (LEI_{tt}) đều lớn hơn ở nhóm vô căn và mô liên kết so với nhóm tim bẩm sinh, với $p=0,018$ và $p=0,083$.

Bảng 3.13: 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	

Nhận xét: Các chỉ số đánh giá chức năng tâm thu thất phải đều cho thấy chức năng thất phải ở nhóm TALĐMP vô căn và bệnh mô liên kết giảm hơn so với nhóm TALĐMP do tim bẩm sinh, trong đó một số chỉ số khác biệt có ý nghĩa thống kê là vận tốc vòng van ba lá (S'vBL) với p= 0,05 và chỉ số Tei_TP với p = 0,037.

3.1.3. Đặc điểm về thông tim, thăm dò huyết động

Bảng 3.14: 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	
ALĐMPtt_{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	
ALĐMPtb_{cath} (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	
ALĐMCtt_{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	
ALĐMCtb_{cath} (mmHg)	86,8 ± 10,5	83,3 ± 7	87,5 ± 10,9	0,097
Nhỏ nhất	62	75	62	
Lớn nhất	117	100	117	

Nhận xét: Giá trị áp lực nhĩ phải trung bình ở nhóm bệnh nhân TALĐMP vô căn và bệnh mô liên kết cao hơn so với nhóm TBS, khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p = 0,046$. Các giá trị áp lực ĐMP trung bình và tâm thu ở nhóm TBS cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm vô căn và bệnh mô liên kết và đều thuộc mức tăng nặng ($p = 0,002$ và $p = 0,006$).

Bảng 3.15: So sánh giá trị áp lực động mạch phổi và áp lực nhĩ phải đo trên siêu âm và trên thông tim

	Siêu âm	Thông tim	P
ALĐMPtb (mmHg) (n=66)	63,85 ± 16,73	69,41 ± 17,59	0,009
ALNP (mmHg) (n = 75)	8,56 ± 1,9	7,92 ± 7,14	0,0006

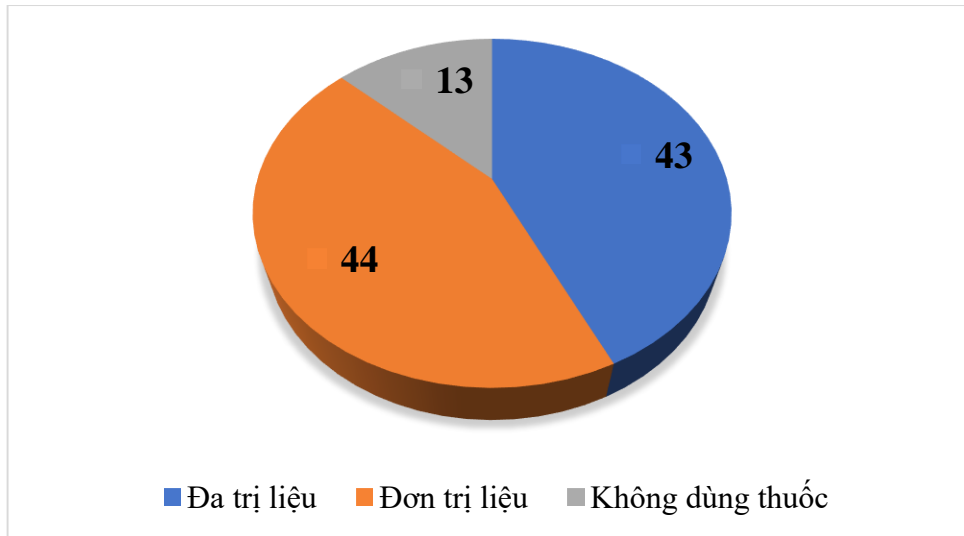
Nhận xét: Giá trị áp lực ĐMP trung bình đo trên thông tim cao hơn so với đo trên siêu âm một cách có ý nghĩa thống kê ($p= 0,009$). Ngược lại giá trị áp lực nhĩ phải đo trên thông tim thấp hơn so với giá trị áp lực nhĩ phải ước tính trên siêu âm dựa trên đường kính TMCD và mức độ xẹp của TMCD thay đổi theo hô hấp ($p= 0,0006$).

Bảng 3.16: 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_i) (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	

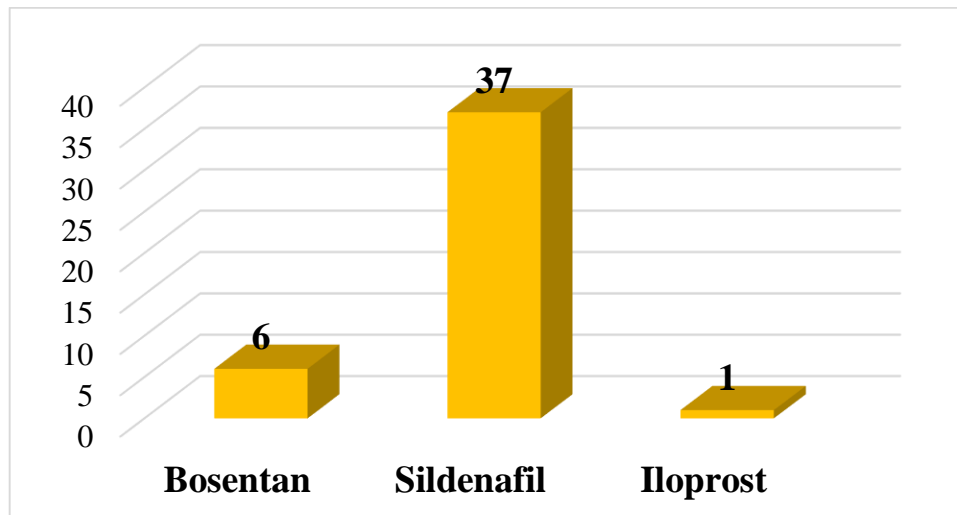
Nhận xét: Chỉ số tim (CI) và tỷ lệ Qp/Qs của nhóm TALĐMP do tim bẩm sinh cao hơn so với nhóm TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết một cách có ý nghĩa thống kê với $p = 0,05$ và $p= 0,028$.

3.1.4. Đặc điểm liên quan đến dùng thuốc hạ áp lực ĐMP



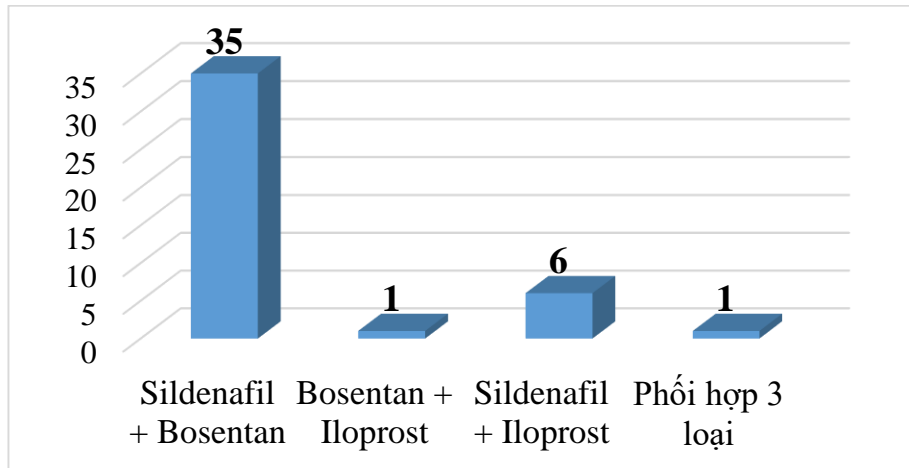
Biểu đồ 3.5: Đặc điểm dùng thuốc hạ áp lực ĐMP

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu, đa số bệnh nhân được dùng thuốc hạ áp lực ĐMP hướng đích, trong đó tỷ lệ dùng đa trị liệu và đơn trị liệu là xấp xỉ nhau, lần lượt là 43% và 44%. Có 13 % số bệnh nhân không dùng thuốc hướng đích điều trị hạ áp lực ĐMP.



Biểu đồ 3.6: Đặc điểm sử dụng thuốc hạ áp lực ĐMP ở nhóm đơn trị liệu

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân dùng thuốc hạ áp lực ĐMP đơn trị liệu, số bệnh nhân dùng Sildenafil chiếm cao nhất (37 bệnh nhân), tiếp sau đó là đơn trị liệu Bosentan (6 bệnh nhân). Chỉ có 1 bệnh nhân dùng đơn trị liệu Iloprost.

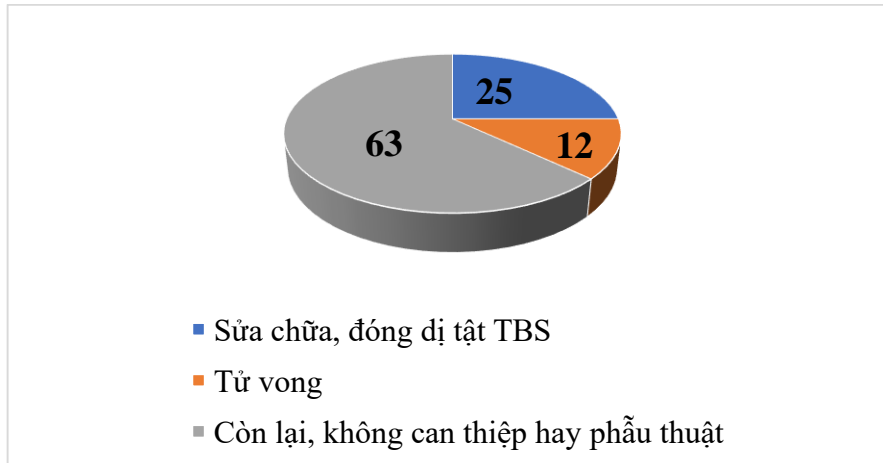


Biểu đồ 3.7: Đặc điểm sử dụng thuốc hạ áp lực ĐMP phối hợp

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân được điều trị thuốc hạ áp lực ĐMP phối hợp, đa phần bệnh nhân được dùng phối hợp hai loại trong đó tỷ lệ sử dụng phối hợp sildenafil và bosentan chiếm cao nhất ($35/43 = 81\%$).

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

3.2.1 Đặc điểm về kết cục điều trị



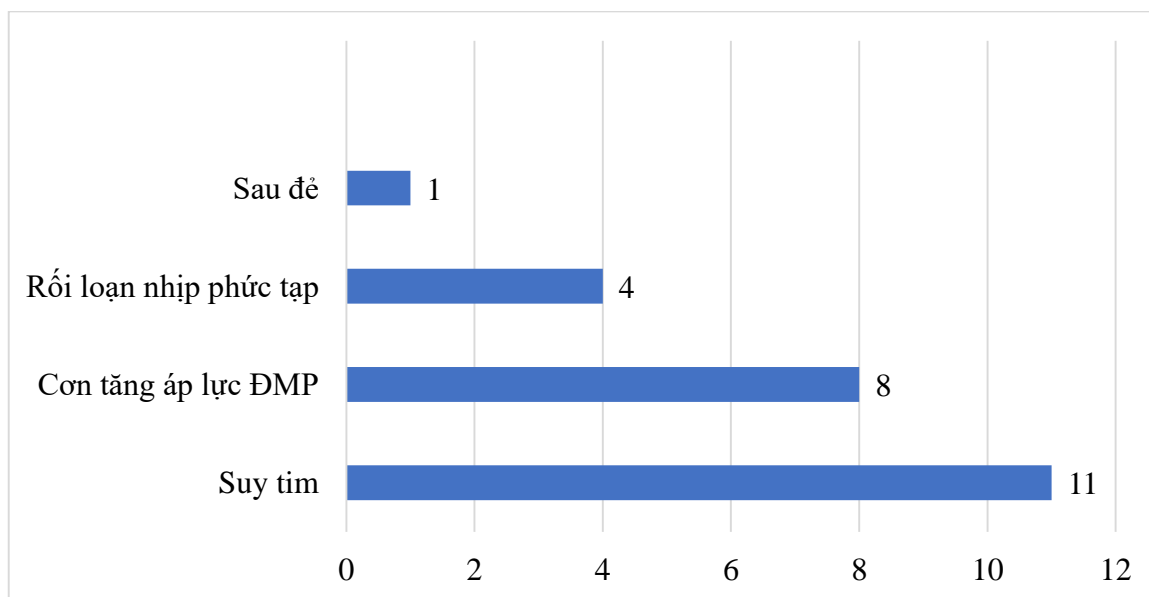
Biểu đồ 3.8: Đặc điểm phân bố bệnh nhân theo kết cục

Nhận xét: Có 25 bệnh nhân TALĐMP thuộc nhóm tim bẩm sinh được sửa toàn bộ, đóng lỗ thông (chiếm 25%). Có 12 bệnh nhân tham gia nghiên cứu tử vong trong thời gian theo dõi. Còn lại chiếm đa số (63 bệnh nhân) bao gồm các bệnh nhân TALĐMP vô căn và bệnh mô liên kết và các bệnh nhân TALĐMP do tim bẩm sinh nhưng không còn chỉ định đóng lỗ thông.

Phân tích chi tiết hơn nhóm bệnh nhân tử vong (n=12):

Bảng 3.17: Đặc điểm nhóm bệnh nhân TALĐMP tử vong

N =12			[min -max]
Giới Nữ		6 (50%)	
Tuổi (năm)	TB ± SD	40,1 ± 13,4	[24 - 67]
Thời điểm chẩn đoán	Hiện mắc	8 (13,7%)	
	Mới mắc	4 (9,5%)	
Thời gian chẩn đoán – tử vong (năm)		7,5 ± 5,1	[2 - 18]
Nguyên nhân	TBS	8 (9,6%)	
	Vô căn	3 (20%)	
	Mô liên kết	1 (50%)	



Biểu đồ 3.9: Các nguyên nhân gây tử vong

Nhận xét: Nguyên nhân thường gặp nhất gây tử vong là suy tim nặng chiếm 11 bệnh nhân, tiếp sau đó là xuất hiện các con tăng áp lực ĐMP gặp ở 8 bệnh nhân. Bốn bệnh nhân có biểu hiện rối loạn nhịp kèm theo khi bệnh diễn biến nặng và tử vong. Có 1 bệnh nhân nữ tử vong sau mổ đẻ 1 giờ do con tăng áp phổi và suy thất phải cấp.

* Phân tích chi tiết hơn nhóm bệnh nhân tim bẩm sinh đóng lỗ thông (n=25):

Bảng 3.18: Đặc điểm nhóm bệnh nhân sửa chữa/đóng dị tật tim bẩm sinh

N =25		N (%)	
Giới Nữ		18 (72%)	
Thời điểm chẩn đoán	Hiện mắc	7 (21%)	
	Mới mắc	18 (55%)	
Tuổi (năm)	32,5 ± 2,6		
Nguyên nhân	TLT	9 (23%)	Can thiệp: 2
	TLN	6 (25%)	Can thiệp: 4
	COĐM	11 (44%)	Can thiệp: 10

So sánh các đặc điểm về lâm sàng, xét nghiệm, siêu âm tim và thông tim ở nhóm bệnh nhân tử vong (1), nhóm bệnh nhân tim bẩm sinh được sửa chữa dị tật (2) (đóng lỗ thông) và nhóm bệnh nhân còn lại (3) (bao gồm tim bẩm sinh không đóng lỗ thông, vô căn và bệnh mô liên kết) thu được các kết quả sau:

Bảng 3.19: Đặc điểm lâm sàng phân theo kết cục điều trị

	Tử 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

Nhận xét: Quãng đường đi bộ 6 phút ở nhóm bệnh nhân tử vong là 332m, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm tim bẩm sinh được đóng lỗ thông là 457,9m (p =0,014). Giá trị bão hòa oxy ở nhóm tim bẩm sinh được đóng lỗ thông cao hơn có ý nghĩa thống kê so với cả hai nhóm còn lại với p₂₋₁ và p₂₋₃ đều là 0,001.

Bảng 3.20: Đặc điểm xét nghiệm huyết thanh phân theo kết cục điều trị

	Tử vong ¹ (n=12)	TBS sửa ² toàn bộ (n=25)	Còn lại ³ (n=63)	p
Hồng cầu (T/l)	4,8 ± 1,5	5 ± 0,9	5,6 ± 1,2	p ₁₋₂ = 0,638
Nhỏ nhất	0,51	3,81	3,37	p ₁₋₃ = 0,130
Lớn nhất	6,06	7,4	9,98	p₂₋₃ = 0,006
Hemoglobin (g/l)	158,3 ± 30	145,2 ± 23,5	184,4 ± 160	p ₁₋₂ = 0,140
Nhỏ nhất	109	102	87	p ₁₋₃ = 0,635
Lớn nhất	203	201	1332	p₂₋₃ = 0,003
Hematocrit (Hct) (%)	47,7 ± 8,4	42,8 ± 6,3	48,3 ± 8	p ₁₋₂ = 0,122
Nhỏ nhất	35	33,8	27	p ₁₋₃ = 0,915
Lớn nhất	59	59,6	64,7	p₂₋₃ = 0,002
ProBNP (pmol/l)	643,3 ± 640	251,1 ± 344,1	301,4 ± 627,6	p₁₋₂ = 0,006
Nhỏ nhất	128,5	16,48	1,44	p₁₋₃ = 0,001
Lớn nhất	2303	1298	3745	p ₂₋₃ = 0,398

Nhận xét: Có tình trạng đa hồng cầu thể hiện ở tăng số lượng hồng cầu, tăng nồng độ hemoglobin và tăng hematocrit ở nhóm còn lại so với nhóm tim bẩm sinh được sửa đóng lỗ thông, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nồng độ ProBNP ở nhóm bệnh nhân tử vong cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với hai nhóm còn lại với p₁₋₂ = 0,006 và p₁₋₃ = 0,001.

Bảng 3.21: Đặc điểm về siêu âm tim phân theo kết cục điều trị

	Tử vong ¹ (n=12)	TBS sửa ² toàn bộ (n=25)	Còn lại ³ (n=63)	p
ALDMPtb (mmHg)	67,8 ± 16,7	65,7 ± 18,8	62,5 ± 16,1	p ₁₋₂ = 0,813
Nhỏ nhất	51	26	33	p ₁₋₃ = 0,321
Lớn nhất	107	98	97	p ₂₋₃ = 0,387
LVDd (mm)	47 ± 15,7	55,7 ± 14	40,7 ± 9,6	p ₁₋₂ = 0,091
Nhỏ nhất	28	34	25	p ₁₋₃ = 0,340
Lớn nhất	72	86	70	p₂₋₃ = <0,001
S'vBL (cm/s)	10,4 ± 2,7	12,7 ± 2,6	10,4 ± 2,2	p ₁₋₂ = 0,068
Nhỏ nhất	7,1	9,46	5,3	p ₁₋₃ = 0,760
Lớn nhất	15	18	15,9	p₂₋₃ = 0,008
PVAT (ms)	65,6 ± 24,5	90,2 ± 16,1	71,3 ± 21,1	p₁₋₂ = 0,031
Nhỏ nhất	32	53	35	p ₁₋₃ = 0,753
Lớn nhất	92	109	130	p₂₋₃ = 0,005
S nhĩ phải (cm²)	30,1 ± 9,8	18 ± 8,8	20,9 ± 8,9	p₁₋₂ = 0,028
Nhỏ nhất	20,4	8,8	7,9	p₁₋₃ = 0,018
Lớn nhất	48,6	36	50,9	p ₂₋₃ = 0,216
ĐK TP đáy (mm)	50,8 ± 6,3	42,4 ± 8,4	40,1 ± 5,3	p ₁₋₂ = 0,116
Nhỏ nhất	47	31	27	p₁₋₃ = 0,001
Lớn nhất	62	53	49	p ₂₋₃ = 0,342
ĐK TP dọc (mm)	83 ± 7,3	78,5 ± 13,9	71,3 ± 9,3	p ₁₋₂ = 0,714
Nhỏ nhất	73	55	43	p₁₋₃ = 0,013
Lớn nhất	91	96	87	p ₂₋₃ = 0,094
Hở van ba lá				
Nhẹ	1 (9,09%)	9 (37,5%)	30 (47,62%)	0,067
Vừa	2 (18,18%)	7 (29,17%)	10 (15,87%)	
Nhiều	8 (72,73%)	8 (33,33%)	23 (36,51%)	

Nhận xét: Kích thước tâm thất trái của nhóm tim bẩm sinh được đóng lỗ thông sửa toàn bộ lớn hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm còn lại (nhóm 3) ($p_{2-3} < 0,001$). Chức năng thất phải ở nhóm tim bẩm sinh được đóng lỗ thông tốt hơn so với hai nhóm còn lại thể hiện qua chỉ số S'_{vBL} và thời gian tăng tốc qua van ĐMP (PVAT) lớn hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Diện tích nhĩ phải và kích thước thất phải đo ở mặt cắt 4 buồng của nhóm tử vong lớn hơn có ý nghĩa so với nhóm 2 và nhóm 3. Tỷ lệ hở van ba lá nhiều cũng cao hơn một cách đáng kể ở nhóm tử vong (nhóm 1) so với nhóm 2 và nhóm 3.

Bảng 3.22: Đặc điểm trên thông tim phân loại theo kết cục điều trị

	Tử vong ¹ (n=12)	TBS sửa ² toàn bộ (n=25)	Còn lại ³ (n=63)	p
SvO ₂ (%)	74,1 ± 10,1	71,6 ± 9,9	67,8 ± 9,4	p ₁₋₂ = 0,458
Nhỏ nhất	62,7	48	44	p ₁₋₃ = 0,198
Lớn nhất	81,7	90	81,6	p ₂₋₃ = 0,132
Áp lực NP (mmHg)	16,5 ± 10	8,9 ± 8,9	6,8 ± 5,6	p ₁₋₂ = 0,057
Nhỏ nhất	7	1	1	p₁₋₃ = 0,013
Lớn nhất	29	42	30	p ₂₋₃ = 0,311
ALDMPt _b cath (mmHg)	73,7 ± 22,9	65,9 ± 16,1	70,8 ± 18,1	p ₁₋₂ = 0,671
Nhỏ nhất	59	32	33	p ₁₋₃ = 0,832
Lớn nhất	100	110	113	p ₂₋₃ = 0,296
Chỉ số tim (CI) (l/p/m ²)	3 ± 0,8	2,7 ± 1	3 ± 1,8	p ₁₋₂ = 0,584
Nhỏ nhất	2,17	0,91	0,85	p ₁₋₃ = 0,791
Lớn nhất	3,7	4,45	10,05	p ₂₋₃ = 0,989
Tỷ lệ Q _p /Q _s	1,2 ± 0,3	2,5 ± 1,3	1,1 ± 0,6	p₁₋₂ = 0,045
Nhỏ nhất	0,77	0,88	0,31	p ₁₋₃ = 0,596
Lớn nhất	1,43	5,28	3,45	p₂₋₃ < 0,001
R _p _i (W.u/m ²)	21,9 ± 2,5	11,6 ± 7,9	28,1 ± 16,2	p₁₋₂ = 0,023
Nhỏ nhất	19,11	2,72	5,62	p ₁₋₃ = 0,527
Lớn nhất	23,8	35,89	80,32	p₂₋₃ < 0,001
Tỷ lệ R _p /R _s	1 ± 0,5	0,4 ± 0,2	0,9 ± 0,7	p₁₋₂ = 0,023
Nhỏ nhất	0,48	0,05	0,15	p ₁₋₃ = 0,680
Lớn nhất	1,54	1,04	3,28	p₂₋₃ < 0,001

Nhận xét: Tỷ lệ lưu lượng phổi/lưu lượng chủ (Q_p/Q_s) của nhóm tim bẩm sinh được đóng lỗ thông cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm tử vong (nhóm 1) và nhóm còn lại (nhóm 3). Giá trị chỉ số sức cản mạch phổi, tỷ lệ sức cản mạch phổi/sức cản mạch hệ thống của nhóm tim bẩm sinh được đóng lỗ thông nhỏ nhất trong 3 nhóm, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê.

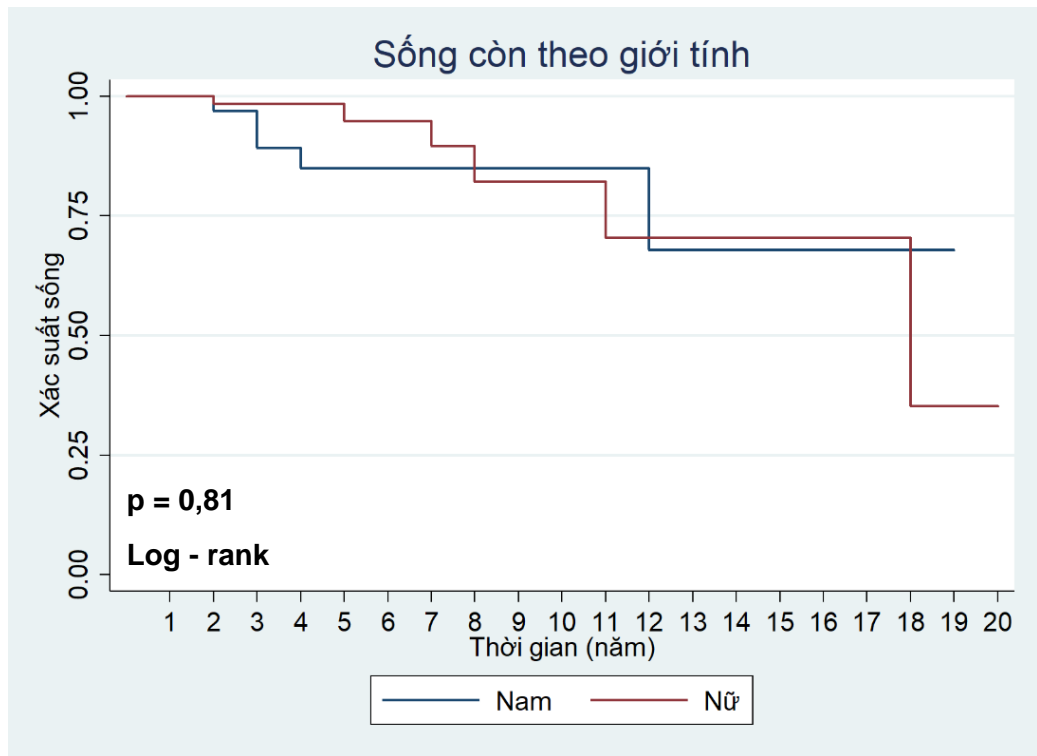
3.2.2. Xác suất sống còn theo các phân nhóm

Bảng 3.23. Xác suất sống còn theo các phân nhóm

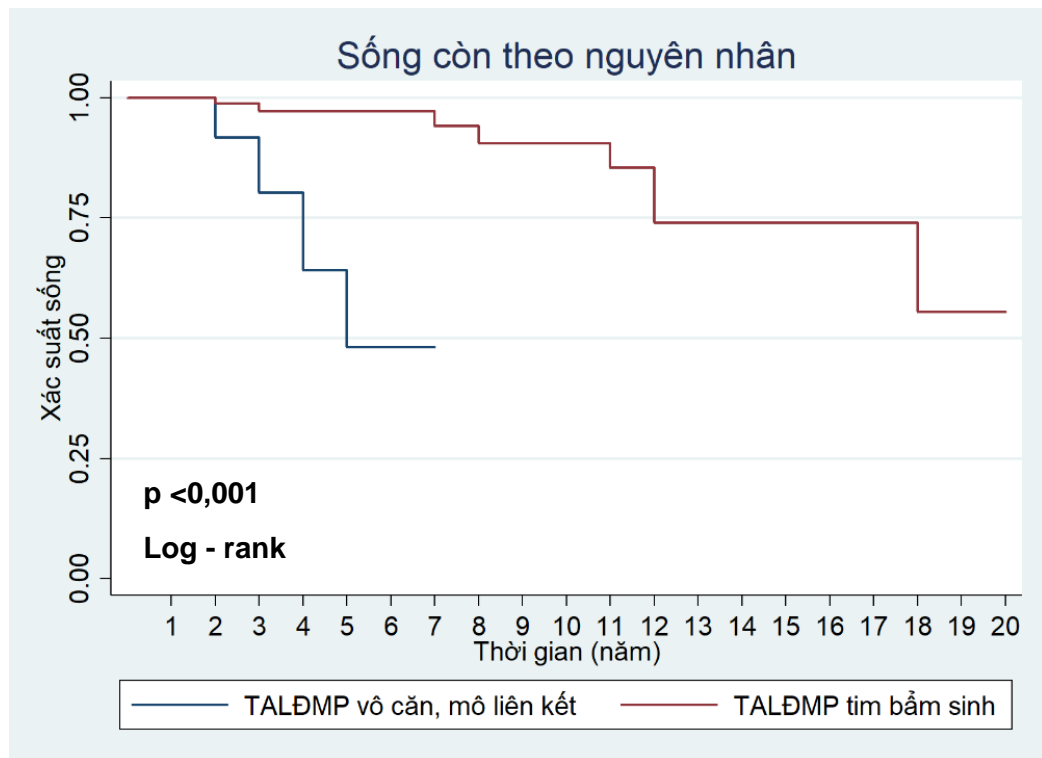
Xác suất sống còn (%)	Chung	Thời điểm mắc		Giới tính		Nguyên nhân		Phân độ cơ năng	
		Hiện mắc	Mới mắc	Nam	Nữ	Tim bẩm sinh	Vô căn + mô liên kết	NYHA I, II	NYHA III, IV
N	100	58	42	34	66	83	17	66	34
1 năm	100	100	100	100	100	100	100	100	100
3 năm	97,6	100	92,7	96,5	98,1	96,6	90,5	98,2	95,9
5 năm	92,6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

Nhận xét: Xác suất sống còn tại thời điểm 1 năm đều đạt 100% tức là không có bệnh nhân nào tử vong trong năm đầu kể từ thời điểm chẩn đoán. Phân loại theo thời gian mắc bệnh, xác suất sống còn ở nhóm mới mắc thấp hơn so với nhóm hiện mắc; xác suất sống còn giới nam thấp hơn giới nữ, xác suất sống còn nhóm bệnh nhân TALĐMP vô căn và mô liên kết thấp hơn nhóm tim bẩm sinh và xác suất sống còn nhóm cơ năng NYHA III, IV thấp hơn nhóm NYHA I, II ở thời điểm 3 năm và 5 năm.

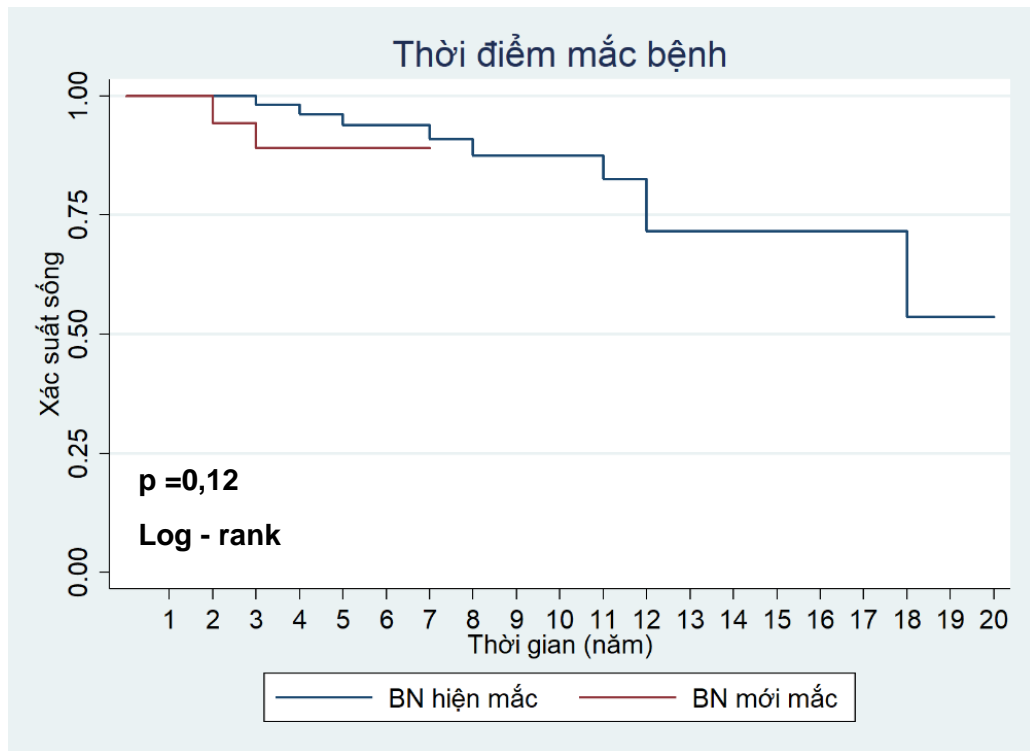
Các đặc điểm về xác suất sống còn theo giới tính, theo nguyên nhân gây TALĐMP, theo thời điểm chẩn đoán bệnh được thể hiện cụ thể trong các biểu đồ từ 3.10 đến biểu đồ 3.13



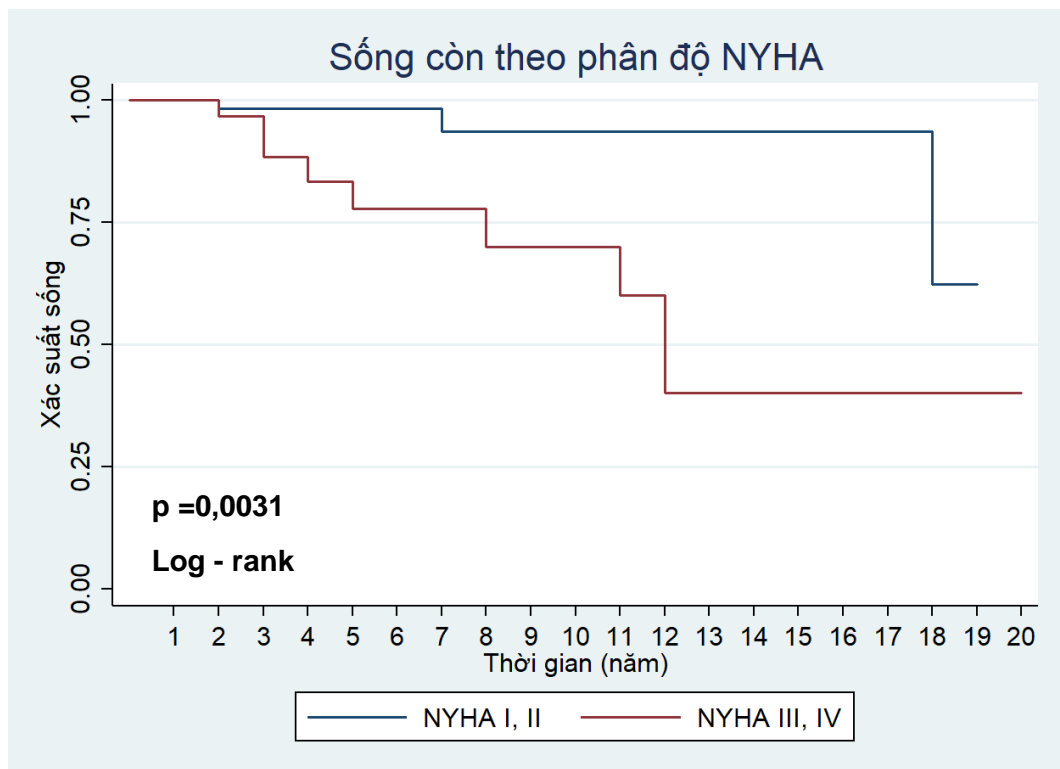
Biểu đồ 3.10: Xác suất sống còn theo giới tính



Biểu đồ 3.11: Xác suất sống còn theo nguyên nhân gây TALLDMP



Biểu đồ 3.12: Xác suất sống còn theo thời điểm chẩn đoán bệnh



Biểu đồ 3.13: Xác suất sống còn theo phân nhóm cơ năng

3.2.3. Các yếu tố có giá trị tiên lượng sống còn

Bảng 3.24. Phân tích hồi quy Cox đơn biến đối với các yếu tố có giá trị 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 \geq 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} \geq 10 mmHg	10,31	1,07 – 99,3	0,043

Nhận xét: Các yếu tố khó thở NYHA III, IV; giá trị ProBNP \geq 384 pmol/l; giá trị diện tích nhĩ phải \geq 24,6 cm²; hở van ba lá mức độ nhiều và áp lực nhĩ phải trung bình trên thông tim \geq 10 mmHg có khả năng dự báo tiên lượng tử vong ở bệnh nhân TALĐMP trung bình - nặng. Nguyên nhân tim bẩm sinh là một yếu tố bảo vệ đối với các bệnh nhân TALĐMP trung bình - nặng.

Bảng 3.25. Phân tích hồi quy Cox đa biến về một số yếu tố có giá trị tiên lượng sống còn

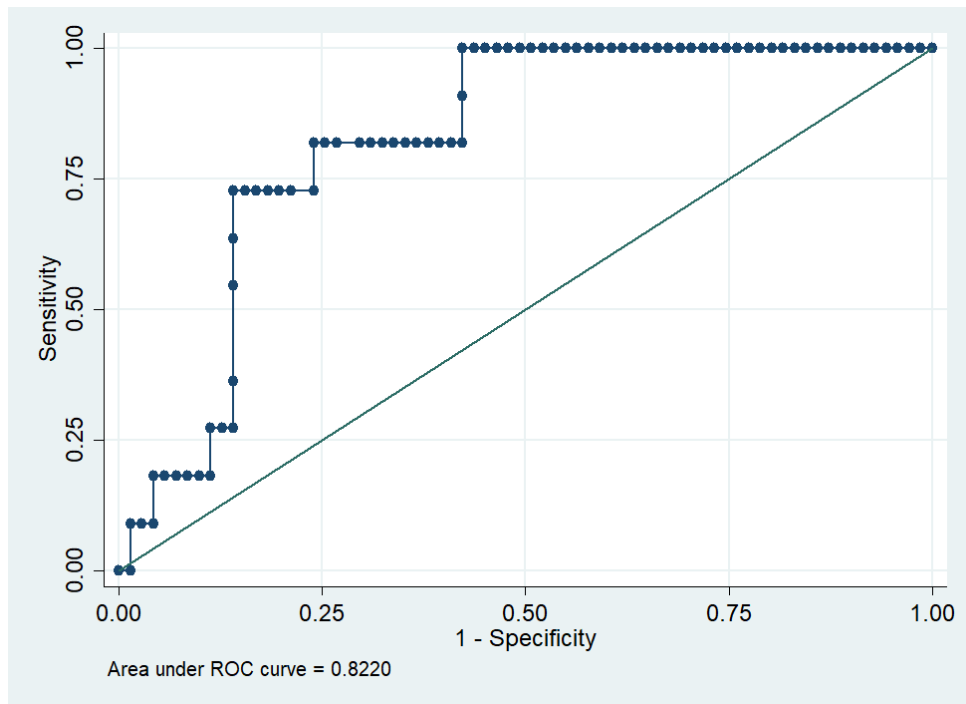
	HR	Khoảng tin cậy 95%	P
NYHA III, IV	1,1	0,14-8,77	0,929
Tim bẩm sinh	0,18	0,04 – 0,9	0,037
ProBNP >= 384 pmol/l	9,98	1,27 – 78,4	0,029
Hở ba lá nhiều	0,01	0,21 -3,9	0,897

Nhận xét: Giá trị ProBNP tăng là yếu tố nguy cơ làm tăng tử vong và bệnh tim bẩm sinh là yếu tố bảo vệ có tỷ lệ tử vong thấp hơn so với nguyên nhân gây bệnh là TALĐMP vô căn và bệnh mô liên kết.

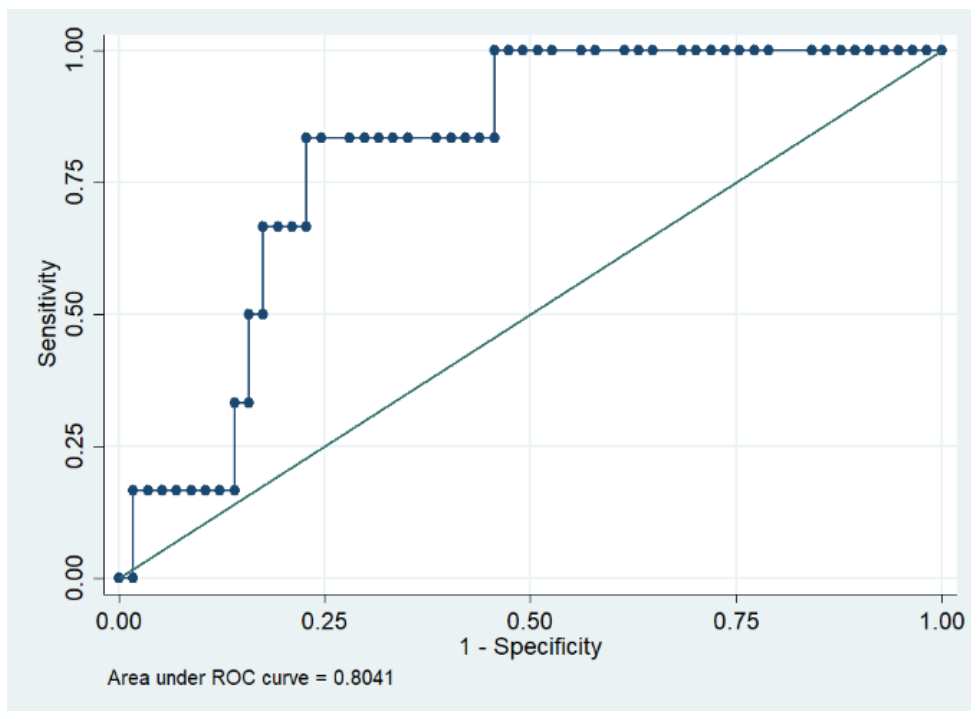
Bảng 3.26: Độ nhạy và độ đặc hiệu của một số thông số trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân TALĐMP trung bình- nặng

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

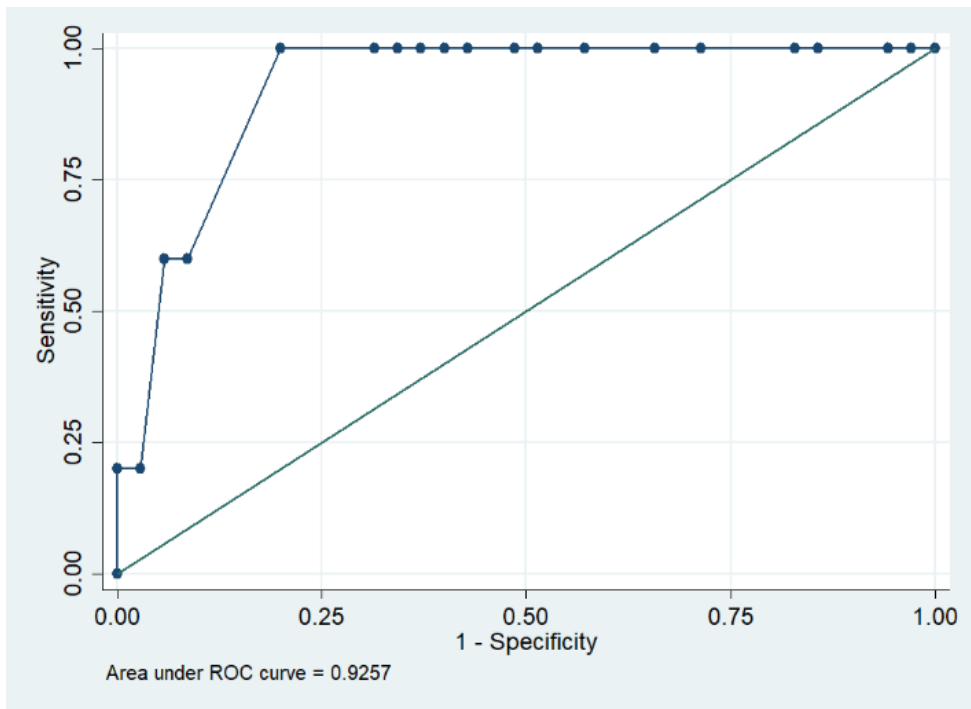
Đánh giá một số giá trị cut off của các thông số có khả năng tiên lượng tử vong ở bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi nặng bằng phương pháp đánh giá diện tích dưới đường cong (AUC) bao gồm: về lâm sàng: quãng đường đi bộ 6 phút, giá trị bão hòa oxy mao mạch, về giá trị huyết thanh: nồng độ ProBNP, về siêu âm tim: diện tích nhĩ phải và kích thước dọc thất phải và kích thước thất phải vùng đáy, về thông tim: áp lực nhĩ phải trung bình được thể hiện thông qua các bảng 3.26 và các biểu đồ dưới đây:



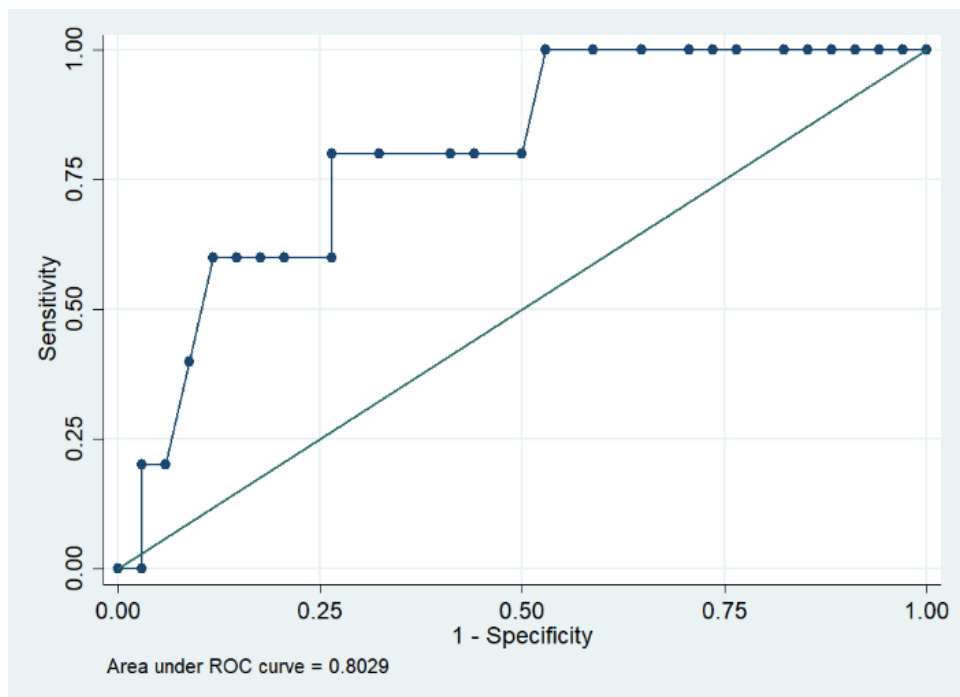
Biểu đồ 3.14. Đường cong ROC của giá trị nồng độ ProBNP



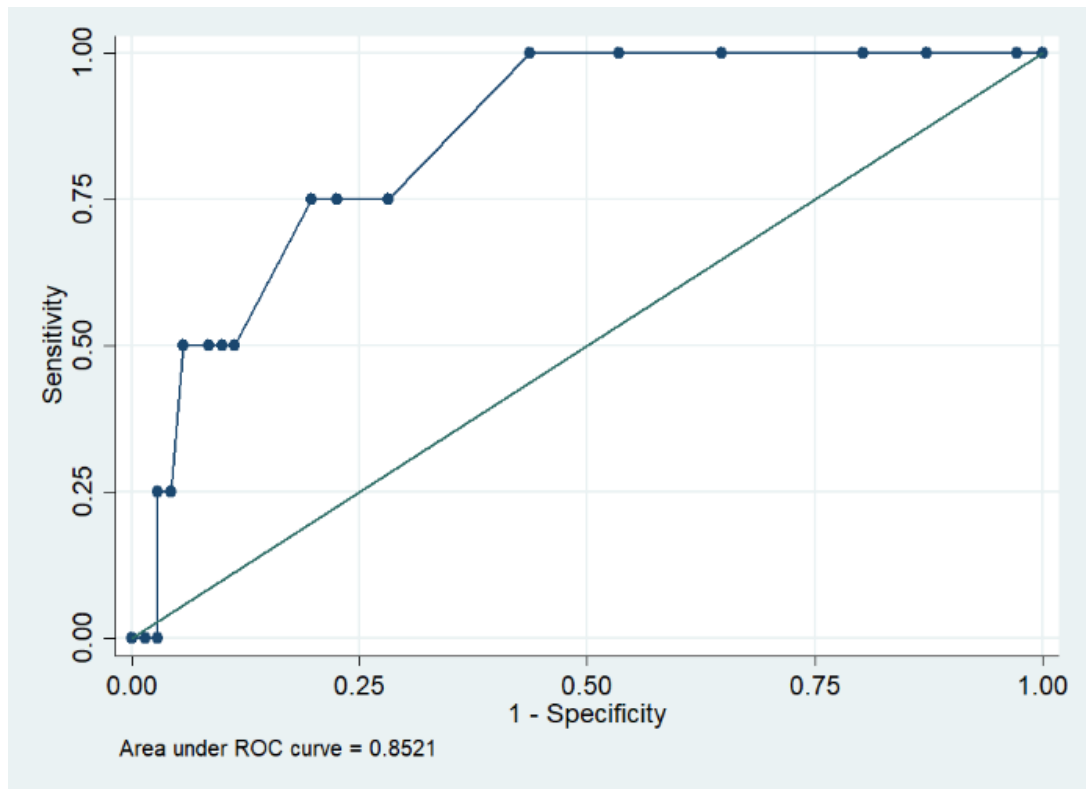
Biểu đồ 3.15: Đường cong ROC của giá trị diện tích nhĩ phải



Biểu đồ 3.16: Đường cong ROC của giá trị kích thước đáy thất phải (RVD1)



Biểu đồ 3.17: Đường cong ROC của giá trị kích thước dọc thất phải (RVD3)



Biểu đồ 3.18: Đường cong ROC của giá trị áp lực nhĩ phải trên thông tim

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

4.1.1.1. Đặc điểm về tuổi, giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân nữ giới chiếm ưu thế hơn với tỷ lệ nữ/nam là 2/1 (biểu đồ 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) [14],[113],[23],[114]. 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. Ngược lại điều trị với 2-methoxyestradiol có giá trị bảo vệ trên thực nghiệm giống chuột bị gây tăng áp phổi với monocrotaline với các biểu hiện suy tim phải ít trầm trọng hơn gây ra do thiếu oxy. Một khía cạnh cũng được bàn đến liên quan đến enzyme chuyển hóa estrogen là cytochrome p450 1B1. Enzyme này tập trung nhiều ở phổi có tác dụng trong chuỗi chuyển hóa tạo ra chất 2-methoxyestradiol có tác dụng bảo vệ. Nồng độ enzyme này giảm 10 lần so với bình thường ở những cá thể nữ mang đột biến gen BMPRII. Các nghiên cứu sâu hơn về vai trò của giới nữ và estrogen trong sự xuất hiện và mức độ nặng của TALĐMP, cũng như vai trò của 2-methoxyestradiol như một chất dùng trong điều trị TALĐMP [115]. Trong hoàn cảnh Việt Nam, đặc điểm mắc ưu thế ở giới nữ cũng là một khó khăn trong vấn đề điều trị đặc biệt các vấn đề thai sản do đa số bệnh nhân nữ mắc TALĐMP đều đang trong độ tuổi lập gia

đình và sinh con [116]. Đồng thời do yếu tố văn hóa của Việt Nam các cặp vợ chồng sau khi kết hôn đều mong muốn có con dù được tư vấn nguy cơ rất cao tử vong mẹ đối với những trường hợp nữ TALĐMP nặng mà vẫn quyết tâm mang thai, một phần vì việc nhận con nuôi hay mang thai hộ tại Việt Nam chưa phổ biến.

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là $33,9 \pm 11,4$ tuổi, nhỏ nhất là 18 tuổi và lớn nhất là 67 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) [15], Nguyễn Thị Nhung (2015) [113], Nguyễn Thị Hoa (2017) [117]. So sánh với các nghiên cứu trên thế giới, tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi tương tự tuổi trung bình trong nghiên cứu sỏ bộ NIH là nghiên cứu đầu tiên tại Hoa Kỳ thực hiện trên bệnh nhân tăng áp lực ĐMP [31] 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 sỏ 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 vẫn chưa được hiểu rõ, tuy nhiên có một lý giải cho việc tăng tuổi thọ này: một là: đa số các bệnh nhân lấy vào các nghiên cứu gần đây là bệnh nhân hiện mắc, trong khi nghiên cứu NIH là bệnh nhân mới mắc; nghiên cứu của chúng tôi có cả bệnh nhân hiện mắc (58%) và bệnh nhân mới mắc (42%) (bảng 3.2); thứ hai là vai trò của việc sàng lọc và phát hiện sớm bệnh nhân mắc TALĐMP dựa trên siêu âm tim. Tuy nhiên cũng một nghiên cứu sỏ bộ hiện tại của Trung Quốc có tuổi thọ trung bình tương tự nghiên cứu NIH [7] lại nêu lên một tranh cãi liệu tăng tuổi thọ trong các nghiên

cứu gần đây ở châu Âu có phải liên quan tới việc phát hiện TALĐMP ở bệnh nhân lớn tuổi hơn là sự thay đổi thực sự về đặc điểm sinh học của TALĐMP. Đồng thời cũng có thể việc tăng tuổi thọ trung bình 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 nhầm thành TALĐMP do chỉ dựa vào chỉ số áp lực mao mạch phổi bất khi nghỉ đo trên thông tim [28].

4.1.1.2 Bàn luận về nguyên nhân và thời điểm chẩn đoán TALĐMP

Về phân loại nguyên nhân gây TALĐMP trung bình nặng trong nhóm nghiên cứu, đa số bệnh nhân thuộc nhóm bệnh TBS (83%), TALĐMP vô căn chiếm 15%, còn lại 2% là do bệnh mô liên kết (bảng 3.2). Điều này có thể lý giải: do đặc điểm y tế Việt Nam hiện nay, chưa có trung tâm chuyên nghiên cứu về TALĐMP, chuyên chẩn đoán và điều trị TALĐMP thuộc mọi nhóm nguyên nhân, bệnh nhân vẫn nằm điều trị chủ yếu ở các khoa của bệnh nguyên phát như chuyên khoa dị ứng, da liễu đối với các trường hợp TALĐMP do bệnh mô liên kết, bệnh nhân nằm ở chuyên khoa tim mạch thường là có bệnh tim từ trước, hay gặp nhất là nguyên nhân TBS; còn các tình trạng TALĐMP vô căn có thể nằm ở rải rác ở nhiều chuyên khoa, hay gặp ở chuyên khoa hô hấp do bệnh nhân thường vào viện vì tình trạng khó thở không rõ nguyên nhân và ALĐMP tăng cao. Đồng thời trong nhóm TBS do đặc điểm y học Việt Nam giai đoạn 20 - 30 năm trước chưa thực sự phát triển, nên việc chẩn đoán bệnh TBS từ giai đoạn sớm để điều trị kịp thời chưa thực hiện được, gây hậu quả còn một tỷ lệ lớn bệnh nhân TBS ở người trưởng thành chưa được can thiệp hay phẫu thuật và diễn biến thành TALĐMP trung bình - nặng ở thời điểm hiện tại. Đồng thời cũng do đặc điểm nơi thu thập bệnh nhân nghiên cứu là hai trung tâm lớn chuyên về tim mạch ở miền bắc Việt Nam, có tỷ lệ tiếp nhận điều trị bệnh TBS cao nên thu hút được nhiều bệnh nhân TALĐMP trung bình - nặng

thuộc nhóm TBS. So sánh đặc điểm nguyên nhân gây bệnh với một số nghiên cứu trên thế giới minh họa trong bảng 4.1 sau:

Bảng 4.1: Phân bố bệnh nhân theo nguyên nhân gây bệnh

	NC Giessen [114]	NC tại Ba lan [118]	Chúng tôi
Tim bẩm sinh	13,3 %	55%	83 %
Vô căn	42,9 %	36%	15 %
Mô liên kết	21,2%	8,5%	2 %
Nguyên nhân khác	22,6%	0,5%	0%

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân TBS gây TALĐMP đều là các bệnh nhân có dị tật đơn giản bao gồm TLT, TLN và COĐM đơn lẻ hoặc phối hợp các dị tật trên cùng một bệnh nhân. Bệnh nhân TLT chiếm tỷ lệ cao nhất 41%, nhóm TLN và COĐM chiếm tỷ lệ tương tự nhau lần lượt là 28% và 25%; còn lại 6% là dị tật phối hợp (Biểu đồ 3.2). So sánh với một nghiên cứu tổng quan hệ thống của Diller trên bệnh nhân hội chứng Eisenmenger thấy xu hướng tương tự nghiên cứu của chúng tôi: tỷ lệ bệnh nhân dị tật sau van ba lá (TLT, COĐM) 40,7%, chiếm ưu thế hơn so với dị tật trước van ba lá (TLN) 9,6% [119]. Trong nghiên cứu của Diller có một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân bị TBS phức tạp, chiếm 45,4%. Những bệnh nhân có luồng thông sau van ba lá bao gồm có TLT và COĐM, đặc biệt những trường hợp có lỗ thông kích thước lớn, những thay đổi về mặt huyết động liên quan đến sự tăng gánh thất phải cả về thể tích và áp lực do luồng thông có chênh lệch áp lực lớn nên TALĐMP thường xảy ra từ lứa tuổi sớm hơn so với những trường hợp lỗ thông trước van ba lá (TLN) đơn thuần chỉ có tăng gánh thất phải về mặt thể tích. Tuy nhiên vì có lỗ thông trong tim nên cả hai trường hợp TBS trước và sau van ba lá này đều dung nạp tốt hơn so với TALĐMP vô căn và thường sống đến tuổi trưởng thành.

Đặc điểm về thời gian mắc bệnh thể hiện rõ diễn biến tự nhiên của TALĐMP theo nhóm nguyên nhân. Thời gian mắc bệnh trung bình của cả nhóm

nghiên cứu là $5,8 \pm 4,7$ năm trong đó nhóm TBS (6,4 năm), cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết (2,9 năm) ($p=0,002$) (Bảng 3.3). Đa số các trường hợp TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết thuộc nhóm mới mắc. Đồng thời diễn biến lâm sàng từ khi có triệu chứng bệnh ở nhóm TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết cũng nhanh và nặng hơn so với các trường hợp bị TBS có luồng thông trong tim. Có trường hợp TALĐMP do bệnh TBS vẫn sống sau 20 năm kể từ khi phát hiện bệnh.

Trong nghiên cứu chúng tôi không đánh giá khoảng thời gian chậm trễ từ khi bệnh nhân bắt đầu có triệu chứng đến khi chẩn đoán xác định bệnh. Tuy nhiên một số nghiên cứu trên thế giới chỉ ra rằng có sự chậm trễ trong chẩn đoán khoảng 2,5 năm so với thời điểm biểu hiện triệu chứng đầu tiên. Lí do ở những bệnh nhân TALĐMP triệu chứng biểu hiện thường không đặc hiệu, có thể lẫn với những bệnh cảnh của bệnh lý khác. Khi 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% (biểu đồ 3.3). 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 nhằm 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.

4.1.1.3. Bàn luận về đặc điểm cơ năng

Về phân độ cơ năng, các bệnh nhân TALĐMP trung bình - nặng do nguyên nhân TBS trong nghiên cứu của chúng tôi đa số thuộc nhóm NYHA I, II; trong khi nhóm TALĐMP vô căn và bệnh mô liên kết, tỷ lệ bệnh nhân thuộc nhóm NYHA III, IV lại chiếm hơn 50% số bệnh nhân (Biểu đồ 3.4). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của tác giả Lê Đức Tài [15],

Nguyễn Thị Hoa [117] và Nguyễn Thị Nhung [113]. Ở nghiên cứu của tác giả Đỗ Thị Thu Trang, bệnh nhân có mức triệu chứng NYHA cao hơn (NYHA III, IV chiếm 57%) [14]. 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 [114],[119],[120]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân triệu chứng NYHA I, II thường là các bệnh nhân TBS đã được chẩn đoán trước thời điểm tham gia vào nghiên cứu (nhóm hiện mắc), mức độ tiến triển của triệu chứng cơ năng chậm, bệnh nhân có thời gian để thích nghi, trong khi với nhóm TALĐMP vô căn và bệnh mô liên kết thì tỷ lệ cũng tuân theo xu hướng của thế giới, do đa số các bệnh nhân được chẩn đoán lần đầu khi triệu chứng biểu hiện đã rõ ràng. Đặc điểm này phù hợp với đặc điểm diễn biến tự nhiên của hai nhóm nguyên nhân gây TALĐMP này: nhóm nguyên nhân TBS có thể trong một thời gian rất dài bệnh nhân không có sự thay đổi đáng kể về triệu chứng dù có được điều trị hay không. Trái lại nhóm TALĐMP vô căn hoặc do bệnh mô liên kết lại diễn biến nhanh kể từ khi biểu hiện triệu chứng và được chẩn đoán lần đầu tiên.

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, quãng đường đi bộ 6 phút của bệnh nhân còn đạt mức trung bình (417 ± 97 (m)), tương tự ở hai nhóm TBS và nhóm TALĐMP vô căn, do bệnh mô liên kết. Có tình trạng giảm bão hòa oxy máu ở nhóm bệnh nhân TBS so với nhóm TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết. Tỷ lệ bệnh nhân có biểu hiện suy tim phải ở nhóm vô căn và do bệnh mô liên kết cao hơn so với nhóm do nguyên nhân TBS (Bảng 3.4). 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[114],[120]. 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 [119]. 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 [33]. Thăm dò quãng đường đi bộ 6 phút đã từng được sử dụng như một tiêu chí trong các nghiên cứu đa trung tâm trong giai đoạn 5 năm trở về trước để đánh giá hiệu quả của một liệu pháp điều trị trong tăng áp phổi. 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 [51]. Gần đây có một số nghiên cứu lại cho thấy quãng đường đi bộ 6 phút chưa phản ánh chính xác hiệu quả lâm sàng liên quan đến các biện pháp điều trị, đồng thời chỉ ra thông số mức độ hồi phục nhịp tim (được đánh giá bằng số nhịp tim thay đổi ở thời điểm sau 1 phút so với thời điểm ngay sau khi ngừng thăm dò đi bộ 6 phút) lại có giá trị dự báo tiên lượng tốt hơn [33].

4.1.2. Bàn luận về đặc điểm cận lâm sàng và xét nghiệm cơ bản

4.1.2.1. Đặc điểm về điện tâm đồ

Điện tâm đồ và X quang tim phổi thẳng là hai thăm dò đơn giản và ban đầu đối với mọi bệnh nhân đến khám về tim mạch. Một bệnh nhân đến khám vì khó thở chưa rõ nguyên nhân, nếu hình ảnh điện tâm đồ thấy trục phải, tăng gánh thất phải thì cần loại trừ nguyên nhân TALĐMP gây khó thở bằng chỉ định làm siêu âm tim. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 78% bệnh nhân có điện tâm đồ trục phải, trong đó 94% bệnh nhân TALĐMP vô căn và do bệnh MLK có điện tâm đồ trục phải, 62% bệnh nhân TALĐMP do nguyên nhân TBS có điện tâm đồ trục phải (Bảng 3.6). So sánh với nghiên cứu của tác giả Đỗ Thị Thu Trang [14] và tác giả Lê Đức Tài [15] tỷ lệ bệnh nhân có điện tâm đồ trục

phải lần lượt là 97,1 % và 91,2%. Sở dĩ có sự khác biệt này là do trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi mức độ TALĐMP của bệnh nhân nhẹ hơn, vẫn còn một tỷ lệ bệnh nhân TBS vẫn được can thiệp/phẫu thuật đóng lỗ thông. Đồng thời các rối loạn nhịp gặp khá muộn ở các trường hợp bị TALĐMP. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ gặp 4% bệnh nhân có rối loạn nhịp tim kiểu rung nhĩ và đều là các bệnh nhân TBS có TALĐMP ở giai đoạn rất nặng. Vì vậy trong bài viết của Rich về TALĐMP [51] ở bệnh nhân có rung nhĩ, nếu hình ảnh điện tâm đồ không có biểu hiện trục phải cần nghĩ đến tăng áp lực tĩnh mạch phổi.

4.1.2.2. Bàn luận về đặc điểm X quang tim phổi

Những trường hợp TALĐMP đến khám vì triệu chứng khó thở, nghe phổi thường không phát hiện bất thường. Tuy nhiên trên hình ảnh X quang tim phổi của những bệnh nhân này nếu quan sát thấy hình ảnh cung động mạch phổi nổi cần nghĩ tới TALĐMP. Đặc biệt những trường hợp tăng áp lực động mạch phổi rất nặng sẽ thấy hình ảnh lưới mạch máu phổi thưa thớt ở ngoại vi hay hình ảnh “cắt cụt như cây mùa đông” [51].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có tới 98,3% bệnh nhân có biểu hiện cung ĐMP nổi trên phim chụp X quang, trong đó hình ảnh giảm lưới mạch máu phổi ở ngoại vi gặp 24,6% và thuộc nhóm TBS có TALĐMP nặng (bảng 3.7). Tỷ lệ này cũng tương tự với kết quả trong nghiên cứu của tác giả Đỗ Thị Thu Trang và Lê Đức Tài[14],[15].

Mặc dù có độ nhạy không cao so với một số thăm dò hình ảnh khác như siêu âm tim, nhưng hai thăm dò điện tâm đồ và chụp X quang tim phổi thẳng vẫn nên được thực hiện thường quy ở các bệnh nhân đến khám vì nguyên nhân khó thở, đặc biệt là những người chưa từng được chẩn đoán bệnh gì trước đó và bác sỹ khám bệnh ban đầu không phải là bác sỹ tim mạch. Bất thường về

tăng gánh thất phải trên điện tâm đồ và cung động mạch phổi nổi trên phim chụp X quang giúp gợi ý bệnh lý TALĐMP và cần gửi tới chuyên khoa tim mạch cho những thăm khám chuyên sâu hơn, vì hiện tại không chỉ ở Việt nam mà ngay cả trên thế giới, tỷ lệ chẩn đoán muộn TALĐMP vẫn chiếm khá cao. Thời gian trung bình từ khi có triệu chứng tới khi được chẩn đoán đúng có TALĐMP là khoảng 1,5 – 2 năm.

4.1.2.3. Đặc điểm về xét nghiệm huyết thanh học

ProBNP là một peptid được tế bào cơ tim giải phóng ra khi có tình trạng căng giãn tế bào cơ tim đột ngột. Giá trị này tăng cao ở bệnh nhân TALĐMP nếu có tình trạng quá tải về thể tích hoặc áp lực nhĩ phải hoặc thất phải. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị ProBNP ở nhóm TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết cao hơn hẳn so với nhóm TALĐMP do nguyên nhân bệnh TBS. Sự khác biệt này được lý giải do ở những bệnh nhân TBS có sẵn lỗ thông trong tim từ lúc sinh ra nên sẽ thích nghi với tình trạng tăng dần ALĐMP, đồng thời dòng chảy qua lỗ thông có thể đảo chiều phải trái nên mức độ căng giãn thất phải đột ngột thường không có. Trong khi ở bệnh nhân TALĐMP vô căn hay do bệnh mô liên kết, do không tồn tại lỗ thông trong tim nên khi xảy ra tình trạng TALĐMP sẽ gây tăng gánh buồng tim bên phải và không có đường thoát, dẫn tới căng giãn các buồng tim bên phải mức độ nhiều, làm tăng nồng độ ProBNP. 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 3.8), 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 [120]; cao tương đương với giá trị ProBNP trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu về TALĐMP tại Hàn Quốc năm 2015 [9].

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 tiên triển lâm sàng nặng lên [121]. 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 [51]. 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 [33].

Giá trị Troponin T cũng được khảo sát ở các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi nhưng không tăng rõ rệt lắm (bảng 3.8).

Các đặc điểm về đa hồng cầu cũng gặp ở một số bệnh nhân của chúng tôi bị TBS có TALĐMP nặng, có luồng thông hai chiều với chiều phải - trái chiếm ưu thế hoặc shunt phải – trái rõ và có tím trên lâm sàng. Tuy nhiên vì trong nghiên cứu có cả những bệnh nhân TBS với TALĐMP nhưng chưa có biểu hiện tím, nên giá trị trung bình của số lượng hồng cầu và nồng độ hemoglobin chỉ tăng trong giới hạn vừa phải (bảng 3.8).

4.1.2.4. Bàn luận về đặc điểm siêu âm Doppler tim

a. Đặc điểm về các dị tật tim bẩm sinh trên siêu âm

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 83 bệnh nhân TBS. Một đặc điểm chung khi quan sát trên siêu âm tim là các lỗ thông đều có kích thước lớn (bảng 3.9). Đặc điểm này cũng tương tự trong nghiên cứu của tác giả Đỗ Thị Thu Trang và Lê Đức Tài [14, 15]. Trong số bệnh nhân bị dị tật tim TBS, luồng thông hai chiều vẫn chiếm tỷ lệ lớn nhất. Tỷ lệ bệnh nhân có luồng thông trái phải cao nhất ở nhóm COĐM, tiếp đó đến nhóm TLN và thấp nhất là nhóm TLT (bảng 3.10). Kích thước và chiều luồng thông cũng là một yếu tố khi làm siêu âm bác sỹ cần đánh giá để cân nhắc khả năng đóng lỗ thông đặc biệt với trường hợp chẩn đoán TBS lần đầu tiên.

Với những trường hợp luồng thông trái phải rõ hoặc luồng thông hai chiều nhưng chiều trái phải chiếm ưu thế và kích thước buồng tim trái còn giãn có khả năng cao xem xét đóng lỗ thông. Trong những trường hợp này TALĐMP chủ yếu do tăng động học trực tiếp của luồng thông hơn là những thay đổi về cấu trúc thành tiêu động mạch phổi.

b. Bàn luận về đặc điểm hình thái thất phải trên siêu âm tim

Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cũng được khảo sát các thông số về siêu âm tim đánh giá các thay đổi về kích thước các buồng tim phải, tỷ lệ bệnh nhân có tràn dịch màng tim (bảng 3.11), tương tự như nghiên cứu của Gilles Brierre nghiên cứu về các giá trị siêu âm tim có giá trị tiên lượng tử vong ở bệnh nhân TALĐMP và cho thấy các đặc điểm tương đồng so với quần thể nghiên cứu tại Pháp của tác giả Gilles [122].

Nhóm TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết có đặc điểm chung dễ nhận biết trên siêu âm tim khi so sánh với các bệnh nhân TBS có TALĐMP: thất phải giãn lớn, vách liên thất đi ngang hoặc phình hẳn về phía thất trái, đẩy ép nhỏ thất trái, chỉ số lệch thất trái tăng, hở van ba lá nhiều, diện tích nhĩ phải giãn lớn và sự thường có của dịch khoang màng ngoài tim (bảng 3.12). Các đặc điểm khác biệt này liên quan với việc tồn tại hay không tồn tại lỗ thông trong tim đóng vai trò như một đường thoát giảm áp cho tim phải khi có tình trạng TALĐMP. Đặc điểm này cũng lý giải một phần đặc điểm diễn biến tự nhiên nhanh của những trường hợp TALĐMP không có luồng thông trong tim do thiếu hai cơ chế bảo vệ thất phải như trường hợp TBS có TALĐMP đó là: sự thích nghi từ từ theo thời gian và chính bản thân lỗ thông là đường thoát giảm áp cho thất phải trong trường hợp áp lực và sức cản mạch phổi tăng quá cao. Cũng dựa trên cơ sở này mà một trong những can thiệp được đưa vào như một

biện pháp điều trị giảm nhẹ ở bệnh nhân TALĐMP không tồn tại luồng thông trong tim là thủ thuật mở vách liên nhĩ tạo luồng thông phải trái chủ động.

Một đặc điểm lâm sàng thường thấy ở bệnh nhân TALĐMP vô căn hoặc do bệnh mô liên kết là bệnh nhân thường có biểu hiện choáng thủ đặc biệt chỉ với hoạt động thể lực rất nhẹ, nếu ngồi hoặc nằm nghỉ ngơi thì triệu chứng này lại giảm đi, bệnh nhân lại cảm thấy khá thoải mái. Điều này được lý giải do ALĐMP càng tăng nặng càng làm thất phải giãn to và đè ép vào thất trái. Có những trường hợp đường kính thất phải lớn gấp hai lần đường kính thất trái đo trên trục ngắn, thất trái có dạng hình chữ D, thậm chí còn hơi cong lại dạng trắng khuyết. Trong những trường hợp này cung lượng thất trái rất thấp, nên chỉ đủ duy trì trạng thái sinh hoạt nhẹ nhàng và rất kém thích nghi với hoạt động gắng ở mọi mức độ do làm tăng ALĐMP và/hoặc giảm thể tích tuần hoàn đột ngột. Vì vậy những bệnh nhân TALĐMP nặng nguyên nhân vô căn hoặc do bệnh mô liên kết khi vào viện mặc dù tình trạng suy tim phải rõ rệt, giá trị ProBNP tăng rất cao nhưng cần rất thận trọng khi sử dụng thuốc lợi tiểu, ngược lại một số trường hợp cần truyền thêm dịch cho bệnh nhân để cải thiện tiền gánh. Các trường hợp này khi đo huyết áp giá trị thường thấp nhưng bản chất vấn đề không nằm ở suy chức năng bơm thất trái nên các loại thuốc tăng co bóp cơ tim hay thuốc vận mạch càng làm huyết động không cải thiện. Điều trị chủ đạo trong trường hợp này là cho bệnh nhân nghỉ ngơi hoàn toàn, thở oxy tối đa, tăng cường liều thuốc hạ ALĐMP đến liều tối ưu (do trong thực tế thuốc điều trị hạ áp lực ĐMP chi phí khá cao nên hầu hết các bệnh nhân chưa được điều trị với liều chuẩn kéo dài), tăng cường thuốc hạ ALĐMP đường truyền tĩnh mạch.

Sự xuất hiện của dịch trong khoang màng ngoài tim cũng là một biểu hiện hay gặp hơn ở bệnh nhân TALĐMP vô căn. Cơ chế chi tiết của việc xuất

hiện dịch màng ngoài tim trong những trường hợp TALĐMP trung bình - nặng vẫn chưa được hiểu rõ. Giả thiết được đưa ra như sau: dịch màng ngoài tim được sinh ra sau đó được hấp thu trở lại về nhĩ phải thông qua hệ bạch huyết và hệ thống tĩnh mạch giúp duy trì một lượng dịch nhỏ sinh lý trong khoang màng ngoài tim. Sự hấp thu này sẽ bị cản trở khi áp lực trong tâm nhĩ phải tăng cao gây ra hiện tượng tràn dịch màng tim. Mức độ tràn dịch màng tim được ghi nhận có liên quan đến giá trị áp lực trung bình trong nhĩ phải [123]. Ở bệnh nhân TALĐMP vô căn, dịch màng ngoài tim có giá trị tiên lượng, tuy nhiên ở bệnh nhân TALĐMP do bệnh mô liên kết điều này chưa được khẳng định vì dịch màng tim trong bệnh lý mô liên kết còn có vai trò của viêm màng ngoài tim và viêm thanh dịch nữa [123, 124, 125].

Do cơ chế xuất hiện dịch màng ngoài tim là diễn biến tự nhiên của tình trạng TALĐMP trung bình- nặng dần gây tăng quá cao áp lực nhĩ phải nên việc điều trị dịch màng tim cũng rất khó khăn và hầu hết các phương pháp thông thường tỏ ra ít hiệu quả. Dịch màng tim tăng lên càng làm nặng nề thêm tình trạng giảm cung lượng thất trái do tâm thất trái bị thêm đè ép từ khối dịch màng ngoài tim. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng gặp một trường hợp TALĐMP vô căn tiến triển nhanh và nặng.

c. Đặc điểm về chức năng tâm thu thất phải trên siêu âm tim

Chức năng tâm thu thất phải trên siêu âm tim ghi nhận có giảm ở cả nhóm tăng áp lực động mạch phổi vô căn, do bệnh mô liên kết và nhóm mắc tim bẩm sinh, 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 3.13). 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 tăng áp phổi có mức độ khó thở WHO III, IV nhưng 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) [126]. So sánh với nghiên cứu của tác giả Gilles năm 2010 tại Pháp cho thấy các giá trị FAC, Tei TP, TAPSE của chúng tôi thể hiện mức độ suy giảm chức năng tâm thu thất phải nhiều hơn. Điều này có thể lý giải một phần do giá trị ALĐMP trung bình trong quần thể nghiên cứu của Gilles thấp hơn so với quần thể nghiên cứu của chúng tôi (42 mmHg so với 63,9 mmHg) [122].

Tăng áp lực động mạch phổi sau đó dẫn tới tăng sức cản mạch phổi là bệnh lý của hệ thống tiểu tuần hoàn do đó các buồng tim bên phải sẽ là vị trí chịu ảnh hưởng trực tiếp. Đối với các trường hợp nguyên nhân do bệnh tim bẩm sinh ban đầu là luồng thông trái phải, do quá trình TALĐMP xảy ra từ từ tăng dần từ khi trẻ mới sinh ra, nếu không được điều trị, đồng thời có tồn tại lỗ thông trong tim để giảm gánh cho tâm thất phải nên quá trình suy tim phải xảy ra muộn và tiến triển chậm hơn so với trường hợp TALĐMP không có lỗ thông trong tim. Do đặc điểm cấu trúc và hình dáng thất phải khá đặc thù và không giống thất trái nên có nhiều chỉ số gián tiếp để đánh giá chức năng thất phải và không một chỉ số riêng rẽ nào thể hiện khả năng đánh giá toàn diện chức năng thất phải. Do vậy khi tiến hành siêu âm tim cho những bệnh nhân có TALĐMP cần khảo sát hết các thông số trong đánh giá chức năng thất phải để có cơ sở tiên lượng cho bệnh nhân. Thời gian bị tăng áp lực ĐMP càng kéo dài và áp lực ĐMP càng cao thì mức độ suy giảm chức năng tâm thu thất phải càng nhiều, đặc biệt trong trường hợp không có lỗ thông trong tim.

Giá trị TAPSE đã từng được đưa vào khuyến cáo của châu Âu và Mỹ như một dấu ấn dự báo tiên lượng không tốt ở bệnh nhân tăng áp phổi [22]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Julia năm 2015 về TALĐMP tại Anh, giá trị TAPSE lại không có giá trị dự báo tử vong. Giá trị TAPSE đo lường chức năng vận động theo chiều dọc của thất phải và không phụ thuộc vào thể tích thất phải, nên trong những trường hợp chức năng tâm thu thất phải giảm rất nhiều, thất phải giãn nhiều, hở van ba lá nặng, đặc biệt nhóm có mức độ cơ năng NYHA III, IV, lại có hiện tượng giá trị TAPSE giả bình thường khi đo đạc vì vậy không phản ánh chính xác tình trạng bệnh [125]. Đồng thời giá trị TAPSE thường ít thay đổi theo thời gian (ngay cả ở những bệnh nhân có tình trạng suy thất phải tiến triển) vì thế không phù hợp lắm để sử dụng như một thông số đơn độc để theo dõi chức năng thất phải theo thời gian [51].

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

4.1.3.1. Bàn luận về các giá trị đo được từ thông tim và so sánh với siêu âm

Thông tim vẫn là thăm dò cơ bản nhất để chẩn đoán xác định TALĐMP và không thể thiếu để phân biệt TALĐMP trước mao mạch hay sau mao mạch. Nhờ có các kết quả từ thông tim chẩn đoán từ đó thuốc điều trị đặc hiệu TALĐMP mới được kê cho những trường hợp có TALĐMP trước mao mạch hay tăng áp phổi thuộc nhóm I theo phân loại của Hội Tim mạch và Hô hấp Châu Âu [21]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả 100 bệnh nhân đều được thông tim ở trước hoặc tại thời điểm bắt đầu tham gia nghiên cứu, có chẩn đoán xác định TALĐMP trung bình – nặng (áp lực ĐMP trung bình ≥ 45 mmHg, áp lực mao mạch phổi bít < 15 mmHg và sức cản mạch phổi > 3 đơn vị Wood).

Giá trị ALĐMP trung bình và tâm thu đo trên thông tim cũng cao hơn ở nhóm TBS gây TALĐMP so với nhóm vô căn và do bệnh mô liên kết một cách có ý nghĩa thống kê; trong khi ALNP của nhóm TBS lại thấp hơn so với giá trị này của nhóm TALĐMP vô căn và do bệnh MLK một cách có ý nghĩa thống kê (bảng 3.14).

Áp lực nhĩ phải trung bình được đưa vào khuyến cáo như một thông số có giá trị tiên lượng, ALNP càng lớn thì tiên lượng bệnh càng không tốt. Giá trị ALNP được đo trực tiếp khi đưa ống thông vào buồng nhĩ phải ở mọi bệnh nhân được thông tim phải để chẩn đoán TALĐMP. Trên siêu âm tim, có thể đánh giá gián tiếp ALNP thông qua khảo sát TMCD: đo đường kính TMCD và sự thay đổi giá trị này theo hô hấp (Sniff test), dựa theo khuyến cáo của Hội Siêu âm tim Hoa Kỳ (Bảng 2.1). Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 75 bệnh nhân được đánh giá đồng thời ALNP trên siêu âm tim và trên thông tim. Giá trị trung bình của ALNP ước tính trên siêu âm tim là $8,56 \pm 1,9$ (mmHg) cao hơn một cách có ý nghĩa so với giá trị đo trực tiếp trên thông tim là $7,92 \pm 7,14$ (mmHg) (bảng 3.15). Phương pháp đánh giá trên siêu âm gián tiếp qua các kích thước của tĩnh mạch chủ dưới có một số yếu tố có thể dẫn đến sai số khi bệnh nhân không thực hiện được động tác hít thở nhanh mạnh (sniff test) theo hướng dẫn. Tuy nhiên nó vẫn có giá trị phân biệt các trường hợp có tăng ALNP thực sự với trường hợp ALNP hoàn toàn bình thường để làm cơ sở tính toán ALĐMP trên siêu âm được chính xác hơn, vì vậy nên được áp dụng rộng rãi trong thực hành siêu âm tim hàng ngày. Việc làm này cũng khá đơn giản, mọi bác sỹ làm siêu âm đều có thể thực hiện được và không mất nhiều thời gian. Giá trị ALNP trung bình trên siêu âm tim của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu số bộ về TALĐMP tại Đức, Pháp và Bồ Đào Nha [114, 127, 128].

Giá trị bão hòa oxy tĩnh mạch trộn (MVO_2) cũng là một thông số đo được khi thông tim chẩn đoán và giá trị này càng thấp, bệnh nhân tiên lượng càng nặng [21]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị bão hòa oxy tĩnh mạch trộn trung bình của cả nhóm nghiên cứu là 69,2% (bảng 3.12), nhóm do nguyên nhân TBS có cao hơn không đáng kể so với nhóm TALĐMP vô căn và do bệnh MLK. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả trong các nghiên

cứu số bộ tại Pháp và tại Đức [10, 114, 127]. Có thể lý giải là do quần thể nghiên cứu tại Pháp và tại Đức đa số bệnh nhân TALĐMP là do vô căn trong khi quần thể bệnh nhân của chúng tôi lại chiếm đa số là bệnh nhân TBS.

So sánh giá trị ALĐMP của các bệnh nhân TBS trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Lê Đức Tài [15] trên nhóm bệnh nhân đã có hội chứng Eisenmenger và cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hoa [117] trên những bệnh nhân TBS với TALĐMP nặng được chỉ định phẫu thuật. Điều này cũng phù hợp với các đặc điểm và hướng xử trí trên lâm sàng của đối tượng bệnh nhân TALĐMP trong thực tế tại Việt Nam hiện nay: nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của tác giả Lê Đức Tài thuộc nhóm nặng nhất không còn chỉ định phẫu thuật hay can thiệp đóng lỗ thông, nhóm bệnh nhân TBS trong nghiên cứu của chúng tôi là những trường hợp TALĐMP nặng nhưng vẫn có những bệnh nhân được đóng lỗ thông và những bệnh nhân không còn chỉ định đóng lỗ thông, còn bệnh nhân trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hoa là nhẹ nhất vì đều được đóng lỗ thông. Qua kết quả này cho thấy những hiểu biết bài bản về chẩn đoán và điều trị TALĐMP ở bệnh nhân TBS tại các trung tâm Tim mạch chuyên sâu tại Việt Nam. So sánh với kết quả của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu số bộ tại Pháp trên bệnh nhân TALĐMP vô căn nhận thấy giá trị ALĐMP trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn trong nghiên cứu của tác giả Weatherald và cộng sự [127].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 66 bệnh nhân có giá trị ALĐMP trung bình được đo đồng thời trên siêu âm tim và trên thông tim. Chúng tôi nhận thấy giá trị ALĐMP đo trên thông tim cao hơn một cách có ý nghĩa so với đo trên siêu âm tim (bảng 3.15). Khi đánh giá dòng hở van ĐMP trên siêu âm tim ở bệnh nhân TALĐMP, đa số bệnh nhân đều có hở van ĐMP mức độ đáng kể tạo thuận lợi để đo chênh áp đầu tâm trương qua dòng hở van ĐMP đặc biệt

trong trường hợp TALĐMP vô căn hoặc ở bệnh nhân TBS thông liên nhĩ. Tuy nhiên có một số trường hợp dòng hở phổi rất nhỏ hoặc không đáng kể nên không đánh giá được ALĐMP trung bình bằng phương pháp này. Một số trường hợp khác mặc dù có dòng hở phổi khá rõ để bắt chênh áp đầu tâm trương của dòng hở tuy nhiên vì hướng dòng hở hơi vát theo chiều của đường ra thất phải nên khó để lấy hết được vận tốc tối đa thẳng góc với dòng hở. Điều này lý giải trong nghiên cứu chúng tôi chỉ đánh giá được 66 bệnh nhân có ALĐMP trung bình đo trên siêu âm tim và giá trị có xu hướng thấp hơn so với đo trên thông tim.

4.1.3.2. Bàn luận về các giá trị huyết động tính toán trên thông tim

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. Sức cản động mạch phổi tăng phản ánh cơ chế sinh lý bệnh ban đầu của quá trình TALĐMP, nối tiếp sau đó là những thay đổi về chức năng thất phải. Vì vậy theo diễn biến tự nhiên trong giai đoạn sớm của bệnh lý tăng áp lực động mạch phổi, ALĐMP sẽ tăng song hành với sức cản động mạch phổi. Tuy nhiên đến giai đoạn muộn của bệnh khi chức năng thất phải suy giảm, ALĐMP tăng ngang mức áp lực tuần hoàn hệ thống, giá trị này sẽ không tăng tiếp nữa mà có xu hướng giảm, cung lượng tim giảm, trong khi sức cản mạch phổi vẫn tiếp tục tăng theo mức độ diễn biến nặng của bệnh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi so sánh bệnh nhân TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết với bệnh nhân TALĐMP do nguyên nhân TBS nhận thấy cung lượng tim của bệnh nhân thuộc nhóm bệnh TBS lớn hơn cung lượng tim của nhóm TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết (bảng 3.16). Điều này lý giải do nhóm TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết không có luồng thông trong tim nên khi thất phải giãn, đè ép vào vách liên thất càng làm cho thất trái bị ép nhỏ và cung lượng tim giảm. Trong khi chỉ số cung lượng tim ở nhóm

TALĐMP do nguyên nhân TBS lớn hơn so với nhóm vô căn và bệnh MLK một cách có ý nghĩa thống kê, đồng thời tỷ lệ lưu lượng tuần hoàn phổi so với lưu lượng tuần hoàn chủ (Q_p/Q_s) còn đạt 1,6, nghĩa là vẫn có một số lượng nhất định bệnh nhân trong nhóm TBS có TALĐMP còn luồng thông trái phải đáng kể.

So sánh với các nghiên cứu trong nước thực hiện trên nhóm bệnh nhân tim bẩm sinh có tăng áp lực động mạch phổi cho thấy tỷ lệ Q_p/Q_s của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn trong nghiên cứu của tác giả Lê Đức Tài nhưng thấp hơn trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hoa. Nhóm bệnh nhân tim bẩm sinh trong nghiên cứu của chúng tôi có mức độ bệnh nặng thuộc mức trung gian giữa hai nhóm tác giả trên vì bao gồm các bệnh nhân TALĐMP nặng nhưng một số bệnh nhân vẫn còn khả năng đóng lỗ thông và một số bệnh nhân khác có chống chỉ định đóng lỗ thông do tăng áp lực động mạch phổi đã cố định. Cũng tương tự chỉ số tỷ lệ sức cản mạch phổi so với sức cản mạch hệ thống (R_p/R_s) trong nghiên cứu của chúng tôi cũng nằm ở khoảng giữa so với hai tác giả Lê Đức Tài và tác giả Nguyễn Thị Hoa [15, 117].

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 ($CI = 2,36 \text{ l/p/m}^2$) và tại Đức năm 2017 ($CI = 2,3 \text{ l/p/m}^2$) do đối tượng bệnh nhân chủ yếu trong hai nghiên cứu số bộ tại hai nước trên là TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết [114, 127].

4.1.4. Đặc điểm về sử dụng thuốc hạ áp lực ĐMP trong nhóm nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 87% số bệnh nhân được dùng thuốc hạ áp lực động mạch phổi đặc hiệu, 13% số bệnh nhân không dùng thuốc (biểu đồ 3.5). Tỷ lệ này tương đương với kết quả thu thập trong nghiên cứu Giessen, tỷ lệ bệnh nhân không nhận được điều trị đặc hiệu là 11% [114], cao hơn trong nghiên cứu tại Hàn Quốc, tỷ lệ bệnh nhân TALĐMP nhận điều trị đặc hiệu chỉ

chiếm 61% [9] và cao hơn trong nghiên cứu số bộ bệnh nhân TALĐMP tại Pháp năm 2002 - 2003, tỷ lệ bệnh nhân chỉ điều trị với các liệu pháp truyền thống chiếm 23,2% [76]. Cũng đánh giá nghiên cứu số bộ khác tại Pháp thực hiện năm 2006 -2016, tỷ lệ bệnh nhân không nhận được thuốc điều trị đặc hiệu hạ ALĐMP chỉ là 9,5% [127], thấp hơn so với nghiên cứu hiện tại của chúng tôi.

Tại Việt Nam hiện tại có 3 thuốc được sử dụng phổ biến nhất là Sildenafil, Bosentan và Iloprost dạng truyền tĩnh mạch. Tỷ lệ bệnh nhân TALĐMP trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu tại Hàn Quốc và gần đạt bằng với nghiên cứu tại Pháp cùng thời kỳ, chứng tỏ hiểu biết về bệnh tăng áp lực động mạch phổi và các thuốc điều trị của chúng ta cũng đã cải thiện đáng kể. Việc lựa chọn sử dụng thuốc ngoài dựa trên mức độ nặng và giai đoạn của bệnh, khả năng dung nạp thuốc, thì một vấn đề cũng có tính quyết định đó là sự sẵn có của loại dược phẩm tại trung tâm y khoa đó, khả năng chi trả của bệnh nhân khi tính toán lâu dài.

Trong giai đoạn trước đa số bệnh nhân được bắt đầu với đơn trị liệu và nhóm được lựa chọn đầu tiên là Sildenafil do tính kinh tế của thuốc, không ảnh hưởng đáng kể tới chức năng gan và không có chống chỉ định tuyệt đối ở phụ nữ mang thai. Trong một vài năm gần đây khi các nghiên cứu trên thế giới công bố kết quả về việc phối hợp sớm ít nhất hai loại thuốc đặc hiệu đem lại hiệu quả cải thiện sống còn [88], do làm tăng tác dụng hiệp đồng khi tác dụng vào các cơ chế khác nhau gây TALĐMP, thì tại Việt Nam, các bác sỹ cũng bắt đầu có thói quen kê phối hợp hai thuốc Sildenafil và Bosentan cho bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi của mình.

Nghiên cứu AMBITION công bố năm 2015 nghiên cứu hiệu quả của phối hợp từ ban đầu thuốc hạ áp lực ĐMP nhóm Tadalafil và Ambrisentan ở

bệnh nhân TALĐMP chưa điều trị hạ ALĐMP bao giờ cho kết quả làm giảm đáng kể nguy cơ xuất hiện biến cố lâm sàng nặng lên so với dùng đơn trị liệu một trong hai thuốc [88]. Đặc biệt tại Việt Nam, từ cuối năm 2017 trở lại đây, các thuốc nhóm Bosentan được chi trả bảo hiểm ngoại trú 50% đã tăng số bệnh nhân được cơ hội sử dụng thuốc nhóm này (trong những năm trước thuốc nhóm Bosentan chỉ được chi trả bảo hiểm nội trú 50%, số lượng này không đáng kể lắm vì đa số thời gian bệnh nhân điều trị là ngoại trú).

Do vậy trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân dùng đơn trị liệu tương đương với bệnh nhân dùng đa trị liệu.

So sánh tỷ lệ sử dụng thuốc phối hợp của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi với một số nghiên cứu trên thế giới được thể hiện trong bảng sau:

Bảng 4.2. Bảng tỷ lệ dùng thuốc hạ ALĐMP phối hợp

Nghiên cứu/Nước	Thời gian	Tỷ lệ phối hợp thuốc
Pháp [10]	2006 - 2016	38,5%
Hàn Quốc [9]	2008 - 2011	18,9%
Đức (Giessen) [114]	2008 - 2011	16%
Ba Lan [118]	2011 - 2016	24%
Chúng tôi	2011 - 2018	43%

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm đơn trị liệu, tỷ lệ bệnh nhân dùng thuốc sildenafil chiếm cao nhất 37%, dùng đơn trị liệu bosentan chiếm 6% (biểu đồ 3.6). Còn ở nhóm dùng thuốc phối hợp, tỷ lệ bệnh nhân dùng phối hợp sildenafil và bosentan chiếm tỷ lệ cao nhất 35% (biểu đồ 3.7). Đánh giá chung, hai nhóm thuốc được sử dụng rộng rãi nhất đối với bệnh nhân ngoại trú tăng áp lực động mạch phổi ở Việt Nam là sildenafil và bosentan. Giải thích cho điều này là do đây là hai thuốc dạng uống hạ ALĐMP được cung cấp đầy đủ và tương đối ổn định tại nhà thuốc của các bệnh viện lớn chuyên về tim mạch có điều trị bệnh nhân bị tăng áp lực động mạch phổi. Đồng thời cả hai nhóm thuốc này tại Việt Nam hiện nay đều có thuốc sản xuất tại nước thứ 3 (generic) với chi phí giảm hơn so với thuốc gốc (brand name) nên có thể đáp ứng được yêu cầu chi trả đối với bệnh nhân dùng lâu dài.

Tuy tỷ lệ bệnh nhân được dùng thuốc hạ ALĐMP và dùng thuốc hạ ALĐMP phối hợp ở Việt Nam cao hơn so với một số nghiên cứu tại các nước khác trên thế giới như nêu ra ở trên nhưng thực tế liều dùng lại không đạt được so với liều khuyến cáo. Điều này không được đề cập đến trong chi tiết trong các nghiên cứu trên thế giới về dùng thuốc hạ ALĐMP nên cũng không thực sự rõ những bệnh nhân được điều trị theo đúng liều hay thấp hơn so với liều

khuyến cáo. Giải thích tình hình thực tế này vẫn là liên quan đến khả năng tài chính chi trả của bệnh nhân: đây thực sự là một điểm khó đối với người bác sỹ điều trị cho bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi vì đa số là bệnh nhân trẻ, chưa có sự nghiệp hoặc còn phụ thuộc vào bố mẹ nên không có nhiều tài chính để dùng thuốc lâu dài, đủ liều. Trong thực tế đã có bệnh nhân được kê thuốc chuẩn, đủ liều theo khuyến cáo nhưng chỉ sau một vài năm gia đình bệnh nhân thực sự khó khăn và không thể tiếp tục duy trì thuốc dẫn tới bỏ thuốc, bỏ điều trị, không quay lại khám bệnh, thực sự ảnh hưởng rất lớn đến diễn biến bệnh của bệnh nhân: bệnh nặng lên, rút ngắn tuổi thọ. Nên trong thực tế chúng tôi phải cân nhắc đến số tiền bệnh nhân có thể chi ra mỗi tháng để điều trị thuốc trên cơ sở đó kê liều phối hợp thuốc cho phù hợp và khuyến khích bệnh nhân sử dụng bảo hiểm để có sự đồng chi trả một phần của thuốc nhóm bosentan. Có lẽ đây cũng là một điểm khá đặc thù không chỉ trong lĩnh vực điều trị tăng áp lực động mạch phổi mà còn trong điều trị hầu hết các bệnh lý mãn tính khác tại Việt Nam, thể hiện tinh thần sáng tạo và yêu thương người bệnh của bác sỹ Việt Nam trong hoàn cảnh kinh tế người bệnh hạn chế: Giảm liều thuốc tối đa mà vẫn đạt được tác dụng và đích điều trị để đảm bảo bệnh nhân tuân thủ điều trị lâu dài.

Vì vậy việc điều trị thuốc hướng đích hạ ALĐMP cho bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi tại Việt Nam sẽ vẫn phát triển theo quỹ đạo chung trong hiểu biết của thế giới về căn bệnh này, có tính đến cả đặc điểm kinh tế xã hội, văn hóa của người Việt Nam, đảm bảo phù hợp và bệnh nhân được chăm sóc tốt nhất có thể.

4.1.5. Bàn luận về có thai ở bệnh nhân nữ TALĐMP

Thai kỳ đối với những trường hợp TALĐMP 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. Là bác sỹ điều trị về TALĐMP, chúng ta không thể bỏ qua khát khao làm mẹ của những người phụ nữ này. Họ cần được biết về những cơ hội điều trị hiện tại dành cho mình và những nguy cơ liên quan tới thai kỳ. Theo thời gian cùng với những hiểu biết ngày càng sâu sắc trong lĩnh vực này, kinh nghiệm trong điều trị TALĐMP ở bệnh nhân có thai cũng tăng lên.

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 [129, 130, 131, 132]. 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 [133].

Thời điểm và cách thức sinh con tối ưu chưa được khuyến cáo, tuy nhiên không nên đợi chuyển dạ tự nhiên. Cần lưu ý là chuyển dạ sớm khá thường gặp ở thai phụ có TALĐMP. Gây chuyển dạ chủ động có hỗ trợ và sinh đường âm đạo có những ưu điểm như hạn chế mất máu, giảm thiểu nhiễm trùng, giảm nguy cơ thuyên tắc, huyết khối, ít gây những thay đổi đột ngột về mặt huyết động khi so sánh với phương pháp mổ đẻ. Tuy nhiên, nhược điểm của phương pháp gây chuyển dạ theo đường âm đạo là tình trạng toan liên quan đến chuyển dạ, tăng CO₂, thiếu oxy có thể khởi phát cơn tăng áp lực ĐMP kịch phát. Trong khi đó mổ đẻ chủ động giúp tránh được thời gian đợi chuyển dạ. Tối ưu nhất có thể mổ đẻ bằng phương pháp vô cảm tại chỗ được theo dõi sát và tuần hoàn ngoài cơ thể dự phòng. Mổ đẻ chủ động thường được tiến hành từ tuần 32 -36

của thai kỳ để cân bằng giữa những nguy cơ cao đối với mẹ và những thiếu hụt nếu trẻ phải đẻ quá non, giảm nguy cơ chuyển dạ tự nhiên thường xảy ra sớm ở thai phụ bị TALĐMP. Dù chọn phương pháp đình chỉ thai nào thì việc quan trọng nhất vẫn là không chế tốt tình trạng TALĐMP. Tối ưu nhất là thai phụ được chuyển sang dùng thuốc hạ áp lực động mạch phổi dạng truyền tĩnh mạch ngay trước thời điểm đình chỉ thai nghén dù tình trạng TALĐMP của bệnh nhân vẫn đang được kiểm soát tốt. Với những thai phụ dung nạp rất tốt tới tận thời điểm đình chỉ thai vẫn có nguy cơ diễn biến xấu thậm chí tử vong trong giai đoạn hậu sản. Vì vậy việc sử dụng thuốc hạ áp lực ĐMP đường truyền tĩnh mạch liên tục vẫn nên duy trì tiếp một thời gian sau khi đình chỉ thai. Theo dõi sau đình chỉ thai vẫn rất quan trọng vì nguy cơ tử vong mẹ vẫn còn rất cao trong 4 tuần đầu sau sinh. Các nguyên nhân thường gặp nhất dẫn tới tử vong mẹ sau sinh bao gồm: suy thất phải cấp do hiện tượng truyền máu tự thân, tăng quá mức sức cản mạch phổi hoặc biến cố thuyên tắc mạch [133].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 7 trường hợp thành công trong mang thai và sinh con là những trường hợp TALĐMP vẫn còn luồng thông trái phải chiếm ưu thế và có khả năng đóng lỗ thông hoặc đã được đóng lỗ thông rồi (Bảng 3.5). Những trường hợp thất bại trong thai kỳ như đã mô tả trong phần kết quả là những trường hợp mẹ đã TALĐMP cố định, luồng thông hai chiều cân bằng hoặc đã đảo chiều luồng thông mặc dù được tư vấn nguy cơ cho mẹ, cho con nhưng vẫn kiên quyết mang thai và đã xảy ra biến cố ở cuối quý 2, đầu quý 3 của thai kỳ. Điều này hoàn toàn dự đoán trước được vì đối với bệnh nhân TALĐMP khi mang thai có thể dung nạp khá tốt trong quý đầu và giai đoạn đầu của quý 2. Khi gần đến quý 3 của thai kỳ là giai đoạn thai phát triển nhanh chóng gây nhiều biến đổi về huyết động trong cơ thể mẹ làm tăng gánh nặng đối với thất phải, suy thất phải và xảy ra biến cố. Một trường hợp thất bại với mẹ là do mẹ không được phát hiện trước mang thai, không được điều trị hạ áp

lực ĐMP khi mang thai nên mặc dù mổ lấy thai thành công nhưng mẹ xảy ra biến cố ngay trong giờ đầu sau mổ lấy thai. Một trường hợp thất bại với con sinh sống đó là mẹ bị hội chứng Eisenmenger với bão hòa oxy giảm rõ nhưng vẫn kiên quyết mang thai. Mặc dù trẻ được sinh ra sống nhưng lại bị teo não có thể liên quan đến tình trạng thiếu oxy bào thai mãn tính và hiện phải theo điều trị rất vất vả với chương trình của quỹ Thiện tâm, điều trị ghép tế bào gốc.

Qua những kết quả thu thập trong nghiên cứu về vấn đề có thai liên quan với TALĐMP cho thấy mang thai đối với bệnh nhân TALĐMP vẫn là một thách thức lớn lao đòi hỏi sự đánh giá nguy cơ ban đầu cho mẹ, cho con; sự phối hợp đa chuyên khoa: tim mạch, sản phụ khoa, gây mê hồi sức, sơ sinh; phối hợp giữa người bệnh và nhân viên y tế liên tục trong suốt quá trình mang thai và sinh đẻ.

4.2. Bàn luận về kết cục điều trị và các yếu tố có liên quan đến tiên lượng

4.2.1 Bàn luận về kết cục điều trị

Nhóm nghiên cứu của chúng tôi gồm 100 bệnh nhân trong đó có 83 bệnh nhân tim bẩm sinh. Trong 83 bệnh nhân tim bẩm sinh TALĐMP này có 25 bệnh nhân được đánh giá còn khả năng đóng lỗ thông và đã được đóng lỗ thông thành công. Trong 100 bệnh nhân được theo dõi, có 12 bệnh nhân tử vong (biểu đồ 3.8). Trong số tử vong này có 8 bệnh nhân mắc tim bẩm sinh (tỷ lệ tử vong trong nhóm tim bẩm sinh của chúng tôi là $8/83 \sim 10\%$); 3 bệnh nhân thuộc nhóm tăng áp lực động mạch phổi vô căn (tỷ lệ tử vong trong nhóm tăng áp lực động mạch phổi vô căn là $3/15 \sim 20\%$) và có 1 bệnh nhân tử vong mắc bệnh mô liên kết (tỷ lệ tử vong trong nhóm tăng áp lực động mạch phổi do bệnh mô liên kết là $1/2 = 50\%$). Còn lại 63 bệnh nhân được theo dõi điều trị nội khoa tiếp với các thuốc hướng đích hạ áp lực ĐMP gồm 50 bệnh nhân tim bẩm sinh, 12

bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi vô căn và 1 bệnh nhân TALĐMP do bệnh mô liên kết.

Nguyên nhân gây tử vong hàng đầu quan sát thấy trong nhóm bệnh nhân tử vong vẫn là suy tim nặng và lên cơn TALĐMP (lần lượt gặp ở 11 và 8 trường hợp), bệnh diễn biến đến giai đoạn cuối theo tiến triển tự nhiên của bệnh, các biện pháp điều trị nội khoa hiện tại đang được áp dụng tại Việt Nam đã được áp dụng tối đa tuy nhiên bệnh nhân vẫn tử vong theo diễn biến tự nhiên. Trong số 12 bệnh nhân tử vong của chúng tôi, có 01 bệnh nhân là trực tiếp sau mổ đẻ và lên cơn TALĐMP ngay tại phòng hồi tỉnh, không cấp cứu thành công. Có 4 bệnh nhân tử vong trong bệnh cảnh rối loạn nhịp phức tạp trên nền cũng có những diễn biến nặng lên của tình trạng tăng áp lực động mạch phổi và xuất hiện thêm các yếu tố về rối loạn nhịp (biểu đồ 3.9).

Khi nghiên cứu quan sát trên nhóm 100 bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi cố gắng đánh giá những điểm khác biệt về lâm sàng, cận lâm sàng giữa các nhóm kết cục điều trị trên cơ sở đó làm nền tảng kinh nghiệm về mặt lý thuyết cho thực tế điều trị về sau khi tiếp xúc, điều trị một bệnh nhân TALĐMP trung bình – nặng.

Về lâm sàng, những bệnh nhân tim bẩm sinh trong nhóm đóng lỗ thông có quãng đường đi bộ 6 phút dài nhất (trung bình là $457,9 \pm 74,3m$), nhóm bệnh nhân tử vong có quãng đường đi bộ 6 phút hạn chế nhất ($332,2 \pm 119,3m$) ($p = 0,014$) (bảng 3.19). Giá trị bão hòa oxy mao mạch của nhóm được đóng lỗ thông cũng cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm tử vong ($94,9 \pm 4,6\%$ so với $86,3 \pm 7,9\%$; $p = 0,001$), nhóm điều trị nội khoa thì ở mức trung gian ($89 \pm 8,5\%$). Đánh giá về phân độ triệu chứng cơ năng theo phân độ NYHA, nhóm bệnh nhân tử vong có phân độ NYHA nặng nhất ($9/12 = 75\%$) số bệnh nhân có mức độ NYHA III- IV, cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê

so với nhóm được sửa toàn bộ dị tật và nhóm điều trị nội khoa ($p= 0,014$). Tỷ lệ có biểu hiện suy tim phải ở các nhóm tử vong, sửa chữa dị tật đóng lỗ thông và điều trị nội khoa cũng tương tự tỷ lệ triệu chứng cơ năng theo NYHA (bảng 3.19). Từ kết quả đánh giá từ nhóm nghiên cứu chúng tôi nhận thấy, chỉ với các đặc điểm lâm sàng qua những lần thăm khám bao gồm đánh giá mức độ triệu chứng cơ năng theo NYHA, quãng đường đi bộ 6 phút, giá trị bão hòa oxy mao mạch, các biểu hiện suy tim phải trên lâm sàng cũng đã ban đầu giúp ước lượng mức độ nặng của bệnh nhân mắc tăng áp lực động mạch phổi.

Về đặc điểm huyết thanh của bệnh nhân TALĐMP: tình trạng cô đặc máu hay gặp với bệnh nhân TBS có luồng thông hai chiều hoặc đảo chiều phải trái (bảng 3.20). Đặc điểm này thấy khác biệt rõ ở nhóm tim bẩm sinh được đóng lỗ thông và nhóm bệnh nhân điều trị nội khoa vì trong số điều trị nội khoa đa số là bệnh nhân tim bẩm sinh không còn chỉ định phẫu thuật. Bệnh nhân tim bẩm sinh càng ở giai đoạn muộn càng thể hiện mức độ cô đặc máu rõ rệt trong khi những bệnh nhân có luồng thông trái phải là chủ yếu thì chưa biểu hiện cô đặc máu. Mức độ cô đặc máu tỷ lệ với mức độ giảm bão hòa oxy máu mao mạch hay mức độ đảo chiều luồng thông trái phải. Vì vậy nhìn vào đặc điểm xét nghiệm huyết học cũng có thể phần nào dự đoán giai đoạn tăng áp lực động mạch phổi ở những bệnh nhân tim bẩm sinh luồng thông trái phải ban đầu và khả năng còn có thể đóng được lỗ thông hay không.

Giá trị ProBNP là một thông số được nghiên cứu ở bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi và được chứng minh là một yếu tố có giá trị tiên lượng trong nhiều nghiên cứu. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy rõ nhóm bệnh nhân tử vong có giá trị ProBNP trung bình cao nhất (643,3 pmol/l), nhóm tim bẩm sinh sửa toàn bộ có giá trị ProBNP trung bình thấp nhất (251,1 pmol/l) (bảng 3.20).

Trên siêu âm tim, bản thân giá trị ALĐMP trung bình không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh nhân tử vong, bệnh nhân được can thiệp/phẫu thuật đóng lỗ thông và nhóm bệnh nhân điều trị nội khoa thuốc hạ ALĐMP. Tuy nhiên một số thông số khác trên siêu âm tim phản ánh gián tiếp tình trạng TALĐMP như vận tốc của vòng van ba lá (S'), thời gian tăng tốc qua van động mạch phổi (PVAT), mức độ giãn nhĩ phải (diện tích nhĩ phải), mức độ giãn thất phải (kích thước dọc thất phải và kích thước vùng đáy thất phải) và mức độ hở van ba lá nặng lại có những thay đổi tương ứng với mức độ tiến triển của bệnh (bảng 3.21). Do đó khi đánh giá siêu âm tim cho những bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi, ngoài đánh giá ALĐMP thì việc đánh giá đồng thời các thông số nêu trên cũng giúp phân loại bệnh nhân và tiên lượng mức độ nặng của bệnh.

Thông tim là thăm dò xâm lấn giúp đánh giá huyết động ở bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi. Ngoài những giá trị áp lực đo đạc được trực tiếp, thông tim còn cung cấp những giá trị tính toán được liên quan đến lưu lượng tuần hoàn và sức cản hệ tuần hoàn chủ, tuần hoàn phổi. Đối với những trường hợp tim bẩm sinh có luồng thông trái phải ban đầu do không được phát hiện và điều trị kịp thời đến giai đoạn tăng áp lực và sức cản mạch phổi. Một số giá trị về huyết động thu được trên thông tim có giá trị phân loại những trường hợp tim bẩm sinh còn khả năng phẫu thuật hoặc những trường hợp không còn khả năng phẫu thuật và các thông số có giá trị tiên lượng bệnh nặng (bảng 3.22). Giá trị áp lực nhĩ phải thể hiện sự khác biệt rõ ràng giữa ba nhóm nghiên cứu. Áp lực nhĩ phải ở nhóm bệnh nhân tử vong cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với hai nhóm còn lại. Tỷ lệ lưu lượng tuần hoàn chủ/ lưu lượng tuần hoàn phổi (Q_p/Q_s) cũng là một chỉ số được đánh giá khi xem xét khả năng phẫu thuật. Ở nhóm bệnh nhân được sửa toàn bộ dị tật, giá trị trung bình của tỷ lệ $Q_p/Q_s = 2,5$ chứng tỏ luồng thông trái phải còn đáng kể. Giá trị sức cản mạch phổi cũng thấp nhất ở nhóm

bệnh nhân tim bẩm sinh được sửa chữa dị tật so với nhóm bệnh nhân tử vong và nhóm bệnh nhân điều trị nội khoa hạ áp lực ĐMP. Tỷ lệ sức cản tuần hoàn phổi so với sức cản tuần hoàn hệ thống cũng thấp nhất ở nhóm được can thiệp, phẫu thuật đóng lỗ thông (giá trị trung bình $R_p/R_s \sim 0,4$). Như vậy đối với các bệnh nhân tim bẩm sinh có luồng thông trái phải đã có TALĐMP, việc thông tim là cần thiết để đánh giá áp lực nhĩ phải, lưu lượng luồng thông trái phải (Q_p/Q_s) và giá trị sức cản tuần hoàn phổi cũng như tỷ lệ sức cản mạch phổi so với sức cản mạch hệ thống (R_p/R_s) trước khi quyết định một trường hợp tim bẩm sinh bị tăng áp lực động mạch phổi nặng không còn khả năng phẫu thuật/can thiệp đóng lỗ thông.

4.2.2. Xác suất sống còn và các yếu tố có liên quan đến tiên lượng

4.2.2.1. 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 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 3.23). 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 sỏ bộ chính trên thế giới qua các thời kỳ cho thấy tỷ lệ sống còn trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn.

Bảng 4.3. So sánh tỷ lệ sống còn của một số nghiên cứu trên thế giới [119]

Tác giả	Năm xuất bản	N	Tuổi trung bình	Nước	Tỷ lệ sống còn		
					1 năm	3 năm	5 năm
Sun YJ	2013	68	29	Trung Quốc	90.6	82.9	-
Dimopoulos	2010	161	34	Anh	90.7	83.3	76.2
Oya H	2002	106	34	Nhật	98	-	77
Saha A	1994	188	33	Ấn độ	97.2	-	87
Chúng tôi	2019	100	34	Việt nam	100	97.6	92.6

Bảng 4.4. So sánh đặc điểm sống còn với một số nghiên cứu sở bộ chính trên thế giới

	Gi-PH-Reg [114]	Swiss	NIH-PPH [3]	Cleveland-clinic	UK & Ireland [2]	Portugal 1 [128]	KORP AH [9]	Chúng tôi
Năm thực hiện	1993-2001	1998-2012	1981-1985	1990-2013	2001-2009	2009-2015	2008-2011	2014-2018
N	685	549	194	697	482	65	625	100
Phân loại (%)								
Vô căn +MLK	64	78	-	71	93	37	73	15
Tim bẩm sinh	13	8	-	15	0	48	25	83
Tuổi trung bình	51	57	-	54	50	48	48	34
Sống còn (%)								
1 năm	88	87	68	82	93	95	91	100
3 năm	72	69	48	66	73	77	84	97.6
5 năm	59		34	-	61	71	-	92.6

Giải thích cho sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ sống còn trong nghiên cứu của chúng tôi là do đa số nhóm nghiên cứu là bệnh nhân tim bẩm sinh trong đó có 25% số bệnh nhân được phẫu thuật sửa toàn bộ tức là ALĐMP chưa tăng cố định nên ít bị ảnh hưởng đến tuổi thọ. Đồng thời trong nhóm 75% số bệnh nhân còn lại cũng đa số là bệnh nhân tim bẩm sinh luồng thông trái phải bị đảo chiều nên tiên lượng sống cũng được coi là tốt nhất khi so sánh với TALĐMP do nguyên nhân bệnh mô liên kết hay vô căn [114, 128].

Ngược lại trong đa số các nghiên cứu sỏ bộ trên thế giới thì phần lớn bệnh nhân lại thuộc nhóm vô căn và bệnh mô liên kết. Tỷ lệ xuất hiện của các bệnh nhân TALĐMP do nguyên nhân tim bẩm sinh thấp một cách rõ rệt trong các nghiên cứu dịch tễ lớn ở các nước trên thế giới như Anh, Đức, Mỹ, Thụy sỹ một phần liên quan đến vấn đề tổ chức y tế ở các nước này, do phần lớn các bệnh nhân TALĐMP do nguyên nhân tim bẩm sinh sẽ được theo dõi tại các khoa tim mạch hơn là tại các trung tâm chuyên về tăng áp phổi [128]. Tại nước ta, hiện tại chưa có các trung tâm chuyên về tăng áp phổi nhưng các bệnh nhân tim bẩm sinh bị TALĐMP cũng phân bố tuân theo quy luật tương tự với các nước trên thế giới tức là được theo dõi, quản lý tại các khoa Tim mạch.

Khi chúng tôi phân tích sống còn trên riêng nhóm bệnh nhân TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết gồm 17 bệnh nhân thì tỷ lệ sống còn sau 3 năm và sau 5 năm cũng giảm rõ so với xác suất sống còn chung của nhóm nghiên cứu (bảng 3.23), gần tương tự với kết quả của nghiên cứu sỏ bộ ở Anh và Ai len năm 2001 – 2009 với đối tượng bệnh nhân có 93% là do căn nguyên bệnh mô liên kết và vô căn [2].

Khi phân tích xác suất sống còn riêng trên nhóm bệnh tim bẩm sinh chúng tôi nhận thấy tốt hơn so với nhóm TALĐMP vô căn và do bệnh mô liên kết (Bảng 3.23). Xu hướng này cũng quan sát thấy tương tự trong nghiên cứu

sở bộ Giessen tại Đức của Gall và cộng sự, xác suất sống còn sau 1, 3, 5 năm ở nhóm TALĐMP do nguyên nhân tim bẩm sinh lần lượt là 95,4%, 84,2%, 74,5% tốt hơn so với xác suất sống còn ở nhóm TALĐMP vô căn với các giá trị sau 1, 3, 5 năm lần lượt là 89,7%, 76,2% và 65,3% [114].

Tuy nhiên tuổi trung bình của các bệnh nhân tham gia vào các nghiên cứu sở bộ trên thế giới cũng cao hơn so với bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, điều này cũng là một yếu tố góp phần làm xác suất sống còn theo thời gian của các nghiên cứu sở bộ này thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi vì đã đạt đến lứa tuổi gần với tuổi tối đa theo diễn biến tự nhiên của bệnh lý tăng áp lực động mạch phổi.

Xác suất sống còn cũng liên quan đến thời điểm phát hiện bệnh. Xác suất sống còn ở nhóm mới mắc thấp hơn so với xác suất sống còn ở nhóm hiện mắc hoặc gộp giữa nhóm hiện mắc và mới mắc. Điều này được lý giải do trong nhóm tổng hợp cả hiện mắc và mới mắc có bao gồm cả những bệnh nhân hiện mắc có thời gian mắc bệnh lâu và hiện tại vẫn còn sống. Trong nghiên cứu sở bộ tại Pháp của tác giả Humbert và cộng sự năm 2010, xác suất sống còn sau 1, 2, 3 năm của nhóm hiện mắc lần lượt là 88%, 79% và 71% so với nhóm mới mắc là 88%, 65% và 51% [68]. Kết quả quan sát tương tự cũng thấy ở nghiên cứu của chúng tôi: xác suất sống ở nhóm hiện mắc tốt hơn so với nhóm mới mắc (Bảng 3.23).

Ngoài ra trong nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận xác suất sống ở bệnh nhân nữ tốt hơn so với bệnh nhân nam giới và ở bệnh nhân có mức độ cơ năng NYHA thấp I, II tốt hơn so với nhóm có độ cơ năng cao NYHA III, IV (Bảng 3.23). Kết quả với xu hướng tương tự nghiên cứu sở bộ tại Pháp năm 2010 của Humbert và cộng sự [68]. Trong nghiên cứu sở bộ tại Thụy sỹ năm

2008 cũng cho thấy xác suất sống còn tốt hơn ở nhóm bệnh nhân phân độ cơ năng thấp hơn [134].

4.2.2.2. 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 nồng độ ProBNP huyết thanh ≥ 384 pmol/ml có giá trị dự báo tử vong với độ nhạy 72,7% và độ đặc hiệu 85,9%, diện tích dưới đường cong 0,82 (biểu đồ 3.14).

Chúng tôi cũng nhận thấy một số chỉ số liên quan đến giãn buồng tim phải cũng có khả năng phân biệt sống còn như giá trị diện tích nhĩ phải trên siêu âm $\geq 24,6$ cm² độ nhạy 83,3%, độ đặc hiệu 77,1%, diện tích dưới đường cong 0,80 (biểu đồ 3.15); kích thước đáy thất phải đo ở mặt cắt 4 buồng từ mỏm ≥ 47 mm với độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 80%, diện tích dưới đường cong 0,93 (biểu đồ 3.16); kích thước dọc thất phải đo ở mặt cắt 4 buồng từ mỏm ≥ 74 mm với độ nhạy 80%, độ đặc hiệu 73,5%, diện tích dưới đường cong 0,8 (biểu đồ 3.17).

Ngoài ra giá trị áp lực nhĩ phải trung bình đo trên thông tim ≥ 10 mmHg cũng có khả năng dự báo tử vong với độ nhạy 75%, độ đặc hiệu 80,3%, diện tích dưới đường cong 0,85 (Biểu đồ 3.18). Các thông số và giá trị cut off của chúng tôi tương tự với kết quả của một nghiên cứu tại một trung tâm tại Balan thực hiện năm 2011 - 2016 [118].

Phân tích đơn biến các yếu tố có giá trị dự đoán độc lập tử vong bao gồm: phân độ NYHA III, IV; giá trị ProBNP tăng, diện tích nhĩ phải tăng, van ba lá hở mức độ nhiều và tăng áp lực nhĩ phải trên thông tim. Yếu tố căn nguyên tim bẩm sinh là một yếu tố có tính bảo vệ dự báo tử vong thấp hơn so với nguyên nhân vô căn và bệnh mô liên kết. Yếu tố giới nam mắc tăng áp lực động mạch

phổi tăng nguy cơ tử vong so với giới nữ nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Trên cơ sở các yếu tố có giá trị dự báo tử vong khi phân tích đơn biến, chúng tôi tiến hành phân tích đa biến thu được giá trị ProBNP tăng và yếu tố căn nguyên tim bẩm sinh là hai yếu tố có giá trị dự báo tử vong trong tương quan đa biến.

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) [128].

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 [114]. Trong nghiên cứu số bộ tại Thụy sỹ thực hiện từ năm 1999-2004 tìm thấy các yếu tố: quãng đường đi bộ 6 phút, phân độ cơ năng theo NYHA, giá trị áp lực nhĩ phải và giá trị bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn là các yếu tố có giá trị tiên lượng. Không tìm thấy sự khác biệt về tử vong liên quan với yếu tố giới tính [134].

Trong nghiên cứu của mình, chúng tôi cũng tiến hành phân tích các yếu tố khác như quãng đường đi bộ 6 phút, sự có mặt của dịch màng ngoài tim trên siêu âm tim, giá trị bão hòa oxy máu tĩnh mạch trộn (svO_2) và chỉ số tim (CI) trên thông tim là các thông số được đưa vào khuyến cáo của hội Tim mạch châu Âu 2015 trong phân tầng nguy cơ thấp – vừa – cao, trên cơ sở đó dự đoán tỷ lệ tử vong [21], tuy nhiên các yếu tố nêu trên không chứng minh được vai trò tiên lượng độc lập tử vong của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi. Điều này có thể được lý giải bởi cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi nhỏ hơn so với các nghiên cứu số bộ đa trung tâm tại các nước trên thế giới nên số quan sát và biến cố chưa đủ lớn để tìm mối tương quan có ý nghĩa.

Cũng trong nghiên cứu của mình, chúng tôi không tìm thấy giá trị dự báo tử vong của biến số sức cản mạch phổi hay giá trị ALĐMP trung bình. Kết quả này cũng thống nhất với kết quả của một số nghiên cứu số bộ khác trên thế giới [134, 135]. Mặc dù là nghiên cứu về bệnh lý TALĐMP với hậu quả là tăng sức cản mạch phổi nhưng bản thân hai giá trị này lại không thể hiện rõ khả năng tiên lượng tử vong ở nhóm bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi. Ngược lại những hậu quả do quá trình tăng áp lực và sức cản mạch phổi gây ra trên tim đặc biệt là buồng tim phải: tình trạng suy thất phải, tăng áp lực buồng nhĩ phải, giãn buồng tim phải, hở van ba lá lại có giá trị tiên lượng tử vong tốt hơn.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 100 bệnh nhân chẩn đoán tăng áp lực động mạch phổi trung bình -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. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

- * Tuổi trung bình: $33,9 \pm 11,4$ (năm), giới nữ chiếm ưu thế (66%).
- * Tỷ lệ bệnh nhân hiện mắc 58%, mới mắc 42%.
- * Nguyên nhân TALĐMP: TBS: 83%; vô căn: 15%, mô liên kết: 2%.
- * Phân độ cơ năng: NYHA I, II: 66%; NYHA III, IV: 34%.
- * Quãng đường đi bộ 6 phút: 417 ± 97 (m).
- * Nồng độ ProBNP trung bình 336 ± 586 (pmol/l); nhóm vô căn và bệnh mô liên kết có giá trị cao hơn so với nhóm TBS ($p < 0,05$).
- * Đặc điểm siêu âm tim: ALĐMP tb: 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: 43% đa trị liệu (35% phối hợp Bosentan và Sildenafil), 44% đơn trị liệu (37% dùng Sildenafil), 13% không được điều trị thuốc hạ ALĐMP đặc hiệu.
- * Đặc điểm kết cục điều trị: 25 bệnh nhân được đóng lỗ thông; 12 bệnh nhân tử vong có 6 bệnh nhân nữ, 8 bệnh nhân bị TBS và 4 bệnh nhân nguyên nhân vô căn và mô liên kết; 63 bệnh nhân điều trị chỉ nội khoa.
- * Đặc điểm có thai ở bệnh nhân nữ TALĐMP trung bình-nặng: 19,7% bệnh nhân nữ mang thai sau thời điểm chẩn đoán TALĐMP, 100% số BN mang

thai đều là bệnh TBS. Trong số mang thai: 7 trường hợp mang thai thành công, 1 trường hợp sinh con sống nhưng tử vong mẹ ngay sau mổ đẻ, 3 trường hợp đẻ non thai 24 -26 tuần không nuôi được; 2 trường hợp tư vấn gây sảy thai chủ động lúc 6-7 tuần thai.

*Xác suất sống còn sau 1, 3, 5 năm lần lượt là: 100, 97,6% và 92,6%. Tỷ lệ sống còn ở nhóm bị TBS tốt hơn so với nhóm vô căn và do bệnh mô liên kết, nhóm hiện mắc tốt hơn nhóm mới mắc.

2. Các yếu tố có giá trị tiên lượng tử vong

- Lâm sàng: phân độ khó thở NYHA III, IV
- Hóa sinh: 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; mức độ hở van ba lá nhiều.
- Thông tim: áp lực nhĩ phải > 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.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Peacock, A.J., N.F. Murphy, J.J. McMurray, et al., *An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2007. **30**(1): p. 104-9.
2. Ling, Y., M.K. Johnson, D.G. Kiely, et al., *Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. **186**(8): p. 790-6.
3. D'alonzo, G.E., R.J. Barst, S.M. Ayres, et al., *Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry*. Annals of internal medicine, 1991. **115**(5): p. 343-349.
4. Thenappan, T., S.J. Shah, S. Rich, et al., *A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982–2006*. European Respiratory Journal, 2007. **30**(6): p. 1103-1110.
5. Badesch, D.B., G.E. Raskob, C.G. Elliott, et al., *Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry*. Chest, 2010. **137**(2): p. 376-387.
6. Escribano-Subias, P., I. Blanco, M. López-Meseguer, et al., *Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry*. European Respiratory Journal, 2012. **40**(3): p. 596-603]
7. Jing, Z.-C., X.-Q. Xu, Z.-Y. Han, et al., *Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension*. Chest, 2007. **132**(2): p. 373-379.
8. Ogawa, A., T. Satoh, Y. Tamura, et al., *Survival of Japanese patients with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension*. The American journal of cardiology, 2017. **119**(9): p. 1479-1484.

9. Chung, W.-J., Y.B. Park, C.H. Jeon, et al., *Baseline characteristics of the Korean registry of pulmonary arterial hypertension*. Journal of Korean medical science, 2015. **30**(10): p. 1429-1438.
10. Humbert, M., O. Sitbon, A. Chaouat, et al., *Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(9): p. 1023-30.
11. Benza, R.L., D.P. Miller, R.J. Barst, et al., *An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry*. Chest, 2012. **142**(2): p. 448-456.
12. Lau, E.M.T., E. Giannoulidou, D.S. Celermajer, et al., *Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension*. Nature Reviews Cardiology, 2017. **14**: p. 603.
13. Lý, N.T.M., *Khảo sát sức cản mạch phổi trước và sau dùng thuốc giảm áp lực động mạch phổi ở bệnh nhân tim bẩm sinh có tăng áp động mạch phổi nặng*, in *Bộ môn Tim mạch*. 2008, Trường Đại học Y Hà Nội: Hà Nội.
14. Trang, Đ.T.T., *Tìm hiểu giá trị tiên lượng của chỉ số E/Ea trên bệnh nhân tăng áp động mạch phổi nhiều do bệnh tim bẩm sinh có luồng thông trong tim*, in *Bộ môn Tim mạch*. 2012, Trường Đại học Y Hà Nội.
15. Lê Đức Tài, N.L.H., *Tìm hiểu khả năng gắng sức bằng test đi bộ 6 phút ở những bệnh nhân tim bẩm sinh có hội chứng Eisenmenger*, in *Bộ môn Tim mạch*. 2015, Trường Đại học Y Hà Nội.
16. Galiè, N., M. Humbert, J.-L. Vachiery, et al., *2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. European heart journal, 2015. **37**(1): p. 67-119.

17. Dresdale, D.T., M. Schultz, and R.J. Michtom, *Primary pulmonary hypertension: I. Clinical and hemodynamic study*. The American journal of medicine, 1951. **11**(6): p. 686-705.
18. Wagenvoort, C. and N. Wagenvoort, *Primary pulmonary hypertension: a pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases*. Circulation, 1970. **42**(6): p. 1163-1184.
19. Chatterjee, K., T. De Marco, and J.S. Alpert, *Pulmonary hypertension: hemodynamic diagnosis and management*. Archives of internal medicine, 2002. **162**(17): p. 1925-1933.
20. Simonneau, G., N. Galie, L.J. Rubin, et al., *Clinical classification of pulmonary hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2004. **43**(12): p. S5-S12.
21. Galie, N., M. Humbert, J.L. Vachiery, et al., *2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2016. **69**(2): p. 177.
22. Galiè, N., M.M. Hoeper, M. Humbert, et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. European heart journal, 2009. **30**(20): p. 2493-2537.
23. Rich, S., D.R. Dantzker, S.M. Ayres, et al., *Primary pulmonary hypertension: a national prospective study*. Annals of internal medicine, 1987. **107**(2): p. 216-223.

24. Thenappan, T., S. Shah, S. Rich, et al., *Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation*. *European Respiratory Journal*, 2010. **35**(5): p. 1079-1087.
25. Galiè, N., P.A. Corris, A. Frost, et al., *Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013. **62**(25): p. D60-D72.
26. Zhang, R., L.-Z. Dai, W.-P. Xie, et al., *Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era*. *Chest*, 2011. **140**(2): p. 301-309.
27. Frost, A.E., D.B. Badesch, R.J. Barst, et al., *The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries*. *Chest*, 2011. **139**(1): p. 128-137.
28. Halpern, S.D. and D.B. Taichman, *Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure*. *Chest*, 2009. **136**(1): p. 37-43.
29. McGoon, M.D., R.L. Benza, P. Escribano-Subias, et al., *Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013. **62**(25): p. D51-D59.
30. Brown, L.M., H. Chen, S. Halpern, et al., *Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry*. *Chest*, 2011. **140**(1): p. 19-26.
31. Prins, K.W. and T. Thenappan, *WHO Group I Pulmonary Hypertension: Epidemiology and Pathophysiology*. *Cardiology clinics*, 2016. **34**(3): p. 363.

32. Huber, L.C., H. Bye, M. Brock, et al., *The pathogenesis of pulmonary hypertension--an update*. Swiss Med Wkly, 2015. **145**: p. w14202.
33. Lai, Y.C., K.C. Potoka, H.C. Champion, et al., *Pulmonary arterial hypertension: the clinical syndrome*. Circ Res, 2014. **115**(1): p. 115-30.
34. Giaid, A. and D. Saleh, *Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension*. New England Journal of Medicine, 1995. **333**(4): p. 214-221.
35. Tuder, R.M., C.D. Cool, M.W. Geraci, et al., *Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1999. **159**(6): p. 1925-1932.
36. Montani, D., R. Souza, C. Binkert, et al., *Endothelin-1/endothelin-3 ratio: a potential prognostic factor of pulmonary arterial hypertension*. Chest, 2007. **131**(1): p. 101-8.
37. Montani, D., M.C. Chaumais, C. Guignabert, et al., *Targeted therapies in pulmonary arterial hypertension*. Pharmacol Ther, 2014. **141**(2): p. 172-91.
38. Olsson, K.M., M. Delcroix, H.A. Ghofrani, et al., *Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA)*. Circulation, 2014. **129**(1): p. 57-65.
39. Speich, R., U. Treder, G. Domenighetti, et al., *Weaning from intravenous prostanoids and normalization of hemodynamics by long-term imatinib therapy in severe idiopathic pulmonary arterial hypertension*. International journal of clinical pharmacy, 2014. **36**(2): p. 256-260.

40. Speich, R., S. Ulrich, G. Domenighetti, et al., *Efficacy and safety of long-term imatinib therapy for pulmonary arterial hypertension*. *Respiration*, 2015. **89**(6): p. 515-524.
41. Hassoun, P.M., L. Mouthon, J.A. Barberà, et al., *Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009. **54**(1 Supplement): p. S10-S19.
42. Humbert, M., G. Monti, F. Brenot, et al., *Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1995. **151**(5): p. 1628-1631.
43. Soon, E., A.M. Holmes, C.M. Treacy, et al., *Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension*. *Circulation*, 2010. **122**(9): p. 920-927.
44. Reynolds, A.M., M.D. Holmes, S.M. Danilov, et al., *Targeted gene delivery of BMPR2 attenuates pulmonary hypertension*. *Eur Respir J*, 2012. **39**(2): p. 329-43.
45. Brock, M., V.J. Samillan, M. Trenkmann, et al., *AntagomiR directed against miR-20a restores functional BMPR2 signalling and prevents vascular remodelling in hypoxia-induced pulmonary hypertension*. *Eur Heart J*, 2014. **35**(45): p. 3203-11.
46. Huber, L.C., B. Vrugt, and M. Arrigo, *Pulmonary hypertension: classification and pathobiology*. *Cardiovascular Medicine*, 2014. **17**: p. 312-319.
47. Rich, S., J. Pogoriler, A.N. Husain, et al., *Long-term effects of epoprostenol on the pulmonary vasculature in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. *Chest*, 2010. **138**(5): p. 1234-1239.

48. Ryan, J.J. and S.L. Archer, *The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure*. *Circ Res*, 2014. **115**(1): p. 176-88.
49. Corris, P. and B. Degano, *Severe pulmonary arterial hypertension: treatment options and the bridge to transplantation*. *European Respiratory Review*, 2014. **23**(134): p. 488-497.
50. Handler, C. and G. Coghlan, *Pulmonary hypertension*. 2012: OUP Oxford.
51. Rich, J.D. and S. Rich, *Clinical diagnosis of pulmonary hypertension*. *Circulation*, 2014. **130**(20): p. 1820-30.
52. Forfia, P.R., M.R. Fisher, S.C. Mathai, et al., *Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. **174**(9): p. 1034-41.
53. Mauritz, G.J., T. Kind, J.T. Marcus, et al., *Progressive changes in right ventricular geometric shortening and long-term survival in pulmonary arterial hypertension*. *Chest*, 2012. **141**(4): p. 935-943.
54. Fisher, M.R., P.R. Forfia, E. Chamera, et al., *Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. **179**(7): p. 615-21.
55. Rich, J.D., S.J. Shah, R.S. Swamy, et al., *Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: implications for clinical practice*. *Chest*, 2011. **139**(5): p. 988-993.
56. Augustine, D.X., L.D. Coates-Bradshaw, J. Willis, et al., *Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography*. *Echo research and practice*, 2018. **5**(3): p. G11-G24.

57. Sandoval, J., O. Bauerle, A. Palomar, et al., *Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation.* Circulation, 1994. **89**(4): p. 1733-1744.
58. Hoeper, M.M., S.H. Lee, R. Voswinckel, et al., *Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers.* Journal of the American College of Cardiology, 2006. **48**(12): p. 2546-2552.
59. Tonelli, A.R., H. Alnuaimat, and K. Mubarak, *Pulmonary vasodilator testing and use of calcium channel blockers in pulmonary arterial hypertension.* Respiratory medicine, 2010. **104**(4): p. 481-496.
60. Rich, S., E. Kaufmann, and P.S. Levy, *The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension.* New England Journal of Medicine, 1992. **327**(2): p. 76-81.
61. Salzman, S.H., *The 6-min walk test: clinical and research role, technique, coding, and reimbursement.* Chest, 2009. **135**(5): p. 1345-1352.
62. Casanova, C., B. Celli, P. Barria, et al., *The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries.* European Respiratory Journal, 2011. **37**(1): p. 150-156.
63. Sun, X.-G., J.E. Hansen, R.J. Oudiz, et al., *Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension.* Circulation, 2001. **104**(4): p. 429-435.
64. Benza, R., R. Biederman, S. Murali, et al., *Role of cardiac magnetic resonance imaging in the management of patients with pulmonary arterial hypertension.* Journal of the American College of Cardiology, 2008. **52**(21): p. 1683-1692.
65. Freed, B.H., M. Gomberg-Maitland, S. Chandra, et al., *Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance predicts clinical worsening in patients with pulmonary hypertension.* Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2012. **14**(1): p. 11.

66. Peacock, A.J., S. Crawley, L. McLure, et al., *Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy: the EURO-MR study*. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2013: p. CIRCIMAGING. 113.000629.
67. Gaine, S. and V. McLaughlin, *Pulmonary arterial hypertension: tailoring treatment to risk in the current era*. *European Respiratory Review*, 2017. **26**(146): p. 170095.
68. Humbert, M., O. Sitbon, A. Yaici, et al., *Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension*. *European Respiratory Journal*, 2010. **36**(3): p. 549-555.
69. Benza, R.L., M. Gomberg-Maitland, D.P. Miller, et al., *The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension*. *Chest*, 2012. **141**(2): p. 354-362.
70. Raina, A. and M. Humbert, *Risk assessment in pulmonary arterial hypertension*. *European Respiratory Review*, 2016. **25**(142): p. 390-398.
71. Sandoval, J., J.S. Aguirre, T. Pulido, et al., *Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2001. **164**(9): p. 1682-1687.
72. Galie, N., P.A. Corris, A. Frost, et al., *Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(25 Suppl): p. D60-72.
73. Zamanian, R.T., K.T. Kudelko, Y.K. Sung, et al., *Current clinical management of pulmonary arterial hypertension*. *Circ Res*, 2014. **115**(1): p. 131-147.

74. Rich, S., M. Seidlitz, E. Dodin, et al., *The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension*. Chest, 1998. **114**(3): p. 787-792.
75. Ruiters, G., S. Lankhorst, A. Boonstra, et al., *Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2011. **37**(6): p. 1386-91.
76. Humbert, M., O. Sitbon, A. Chaouat, et al., *Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era*. Circulation, 2010. **122**(2): p. 156-63.
77. van de Veerdonk, M.C., J.T. Marcus, N. Westerhof, et al., *Signs of right ventricular deterioration in clinically stable patients with pulmonary arterial hypertension*. Chest, 2015. **147**(4): p. 1063-1071.
78. Sitbon, O., M. Humbert, X. Jais, et al., *Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2005. **111**(23): p. 3105-11.
79. Taichman, D.B., J. Ornelas, L. Chung, et al., *Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report*. Chest, 2014. **146**(2): p. 449-475.
80. Channick, R.N., M. Delcroix, H.-A. Ghofrani, et al., *Effect of macitentan on hospitalizations: results from the SERAPHIN trial*. JACC: Heart Failure, 2015. **3**(1): p. 1-8.
81. Pulido, T., I. Adzerikho, R.N. Channick, et al., *Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**(9): p. 809-818.
82. Gatzoulis, M.A., M. Landzberg, M. Beghetti, et al., *Evaluation of macitentan in patients with Eisenmenger syndrome: results from the randomized, controlled MAESTRO study*. Circulation, 2019. **139**(1): p. 51-63.

83. Sastry, B., C. Narasimhan, N.K. Reddy, et al., *Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study*. Journal of the American College of Cardiology, 2004. **43**(7): p. 1149-1153.
84. Galiè, N., B.H. Brundage, H.A. Ghofrani, et al., *Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2009. **119**(22): p. 2894-2903.
85. Ghofrani, H.-A., N. Galiè, F. Grimminger, et al., *Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**(4): p. 330-340.
86. Olschewski, H., G. Simonneau, N. Galiè, et al., *Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension*. New England Journal of Medicine, 2002. **347**(5): p. 322-329.
87. Sitbon, O., R. Channick, K.M. Chin, et al., *Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension*. N Engl J Med, 2015. **373**(26): p. 2522-33.
88. Galiè, N., J.A. Barberà, A.E. Frost, et al., *Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(9): p. 834-844.
89. Sitbon, O., X. Jaïs, L. Savale, et al., *Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study*. European Respiratory Journal, 2014. **43**(6): p. 1691-1697.
90. Sitbon, O. and S. Gaine, *Beyond a single pathway: combination therapy in pulmonary arterial hypertension*. European Respiratory Review, 2016. **25**(142): p. 408-417.
91. Sandoval, J., J. Gaspar, T. Pulido, et al., *Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension: a therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment*. Journal of the American College of Cardiology, 1998. **32**(2): p. 297-304.

92. Kurzyna, M., M. Dąbrowski, D. Bielecki, et al., *Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension*. *Chest*, 2007. **131**(4): p. 977-983.
93. Althoff, T.F., F. Knebel, A. Panda, et al., *Long-term follow-up of a fenestrated Amplatz atrial septal occluder in pulmonary arterial hypertension*. *Chest*, 2008. **133**(1): p. 283-285.
94. Baruteau, A.-E., E. Belli, Y. Boudjemline, et al., *Palliative Potts shunt for the treatment of children with drug-refractory pulmonary arterial hypertension: updated data from the first 24 patients*. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2014. **47**(3): p. e105-e110.
95. Esch, J.J., P.B. Shah, B.A. Cockrill, et al., *Transcatheter Potts shunt creation in patients with severe pulmonary arterial hypertension: initial clinical experience*. *J Heart Lung Transplant*, 2013. **32**(4): p. 381-7.
96. Humbert, M., E.M. Lau, D. Montani, et al., *Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension*. *Circulation*, 2014. **130**(24): p. 2189-2208.
97. Keogh, A.M., E. Mayer, R.L. Benza, et al., *Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009. **54**(1 Supplement): p. S67-S77.
98. Taylor, D.O., L.B. Edwards, M.M. Boucek, et al., *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult heart transplantation report—2006*. *The Journal of heart and lung transplantation*, 2006. **25**(8): p. 869-879.
99. Toyoda, Y., J. Thacker, R. Santos, et al., *Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension*. *The Annals of thoracic surgery*, 2008. **86**(4): p. 1116-1122.

100. Fadel, E., O. Mercier, S. Mussot, et al., *Long-term outcome of double-lung and heart–lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2010. **38**(3): p. 277-284.
101. de Perrot, M., J.T. Granton, K. McRae, et al., *Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2012. **143**(4): p. 910-918.
102. McLaughlin, V.V. and S. Suissa, *Prognosis of pulmonary arterial hypertension: the power of clinical registries of rare diseases*. Circulation, 2010. **122**(2): p. 106-8.
103. Benza, R.L., D.P. Miller, M. Gomberg-Maitland, et al., *Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL)*. Circulation, 2010. **122**(2): p. 164-72.
104. McLaughlin, V.V., D.B. Badesch, M. Delcroix, et al., *End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2009. **54**(1 Supplement): p. S97-S107.
105. Lajoie, A.-C., S. Bonnet, and S. Provencher, *Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: recent accomplishments and future challenges*. Pulmonary circulation, 2017. **7**(2): p. 312-325.
106. Badlam, J.B. and T.M. Bull, *Steps forward in the treatment of pulmonary arterial hypertension: latest developments and clinical opportunities*. Therapeutic advances in chronic disease, 2017. **8**(2-3): p. 47-64.

107. Rubin, L.J., *Introduction: diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2004. **126**(1): p. 7S-10S.
108. Laboratories, A.T.S.C.o.P.S.f.C.P.F., *ATS statement: guidelines for the six-minute walk test*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(1): p. 111-7.
109. Bossone, E., A. D'Andrea, M. D'Alto, et al., *Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2013. **26**(1): p. 1-14.
110. Rudski, L.G., W.W. Lai, J. Afilalo, et al., *Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr, 2010. **23**(7): p. 685-713; quiz 786-8.
111. Morten J. Kern, N.K.K., *Hemodynamic Data*, in *The cardiac catheterization handbook*. 2016, Elsevier: Philadelphia. p. 175-238.
112. Myung H. Park, V.V.M.L., *Pulmonary hypertension: Hemodynamic assessment and response to vasodilator*, in *Cardiovascular catheterization and intervention*, D. Mukerjee, Editor. 2018, CRC PRes: the US. p. 131-150.
113. Nguyễn Thị Nhung, T.T.H., Nguyễn Thị Duyên, Nguyễn Minh Hùng, *Nhận xét tình hình tăng áp lực động mạch phổi nặng tại Viện Tim mạch Việt Nam - Bệnh viện Bạch Mai*, in *Hội nghị Tim mạch toàn quốc*. 2015.
114. Gall, H., J.F. Felix, F.K. Schneck, et al., *The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups*. J Heart Lung Transplant, 2017. **36**(9): p. 957-967.

115. Tofovic, S.P., E.M. Salah, H.H. Mady, et al., *Estradiol metabolites attenuate monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats*. J Cardiovasc Pharmacol, 2005. **46**(4): p. 430-7.
116. Lê Nhật Cường, N.L.H., *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân nữ dưới 30 tuổi mắc tim bẩm sinh có tăng áp lực động mạch phổi*, in *Bộ môn Tim mạch*. 2017, Trường Đại học Y Hà Nội.
117. Hoa, N.T., *Đánh giá sự thay đổi về lâm sàng và áp lực động mạch phổi ở bệnh nhân tim bẩm sinh người lớn có tăng áp lực động mạch phổi nặng sau điều trị đóng lỗ thông*, in *Bộ môn Tim mạch*. 2017, Trường Đại học Y Hà Nội.
118. Stepnowska, E., E. Lewicka, A. Dabrowska-Kugacka, et al., *Predictors of poor outcome in patients with pulmonary arterial hypertension: A single center study*. PLoS One, 2018. **13**(4): p. e0193245.
119. Diller, G.P., A. Kempny, R. Inuzuka, et al., *Survival prospects of treatment naive patients with Eisenmenger: a systematic review of the literature and report of own experience*. Heart, 2014. **100**(17): p. 1366-72.
120. Hoeper, M.M., T. Kramer, Z. Pan, et al., *Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model*. European Respiratory Journal, 2017. **50**(2): p. 1700740.
121. Kovacs, G., A. Avian, V. Foris, et al., *Use of ECG and Other Simple Non-Invasive Tools to Assess Pulmonary Hypertension*. PLoS One, 2016. **11**(12): p. e0168706.
122. Brierre, G., N. Blot-Souletie, B. Degano, et al., *New echocardiographic prognostic factors for mortality in pulmonary arterial hypertension*. Eur J Echocardiogr, 2010. **11**(6): p. 516-22.

123. Adachi, S., A. Hirashiki, Y. Nakano, et al., *Prognostic factors in pulmonary arterial hypertension with Dana Point group 1*. *Life Sci*, 2014. **118**(2): p. 404-9.
124. Raymond, R.J., A.L. Hinderliter, P.W. Willis, et al., *Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **39**(7): p. 1214-9.
125. Grapsa, J., M.C. Pereira Nunes, T.C. Tan, et al., *Echocardiographic and Hemodynamic Predictors of Survival in Precapillary Pulmonary Hypertension: Seven-Year Follow-Up*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2015. **8**(6).
126. Corciova, F.C. and C. Arsenescu-Georgescu, *Prognostic factors in pulmonary hypertension*. *Maedica (Buchar)*, 2012. **7**(1): p. 30-7.
127. Weatherald, J., A. Boucly, D. Chemla, et al., *Prognostic Value of Follow-Up Hemodynamic Variables After Initial Management in Pulmonary Arterial Hypertension*. *Circulation*, 2018. **137**(7): p. 693-704.
128. Marques-Alves, P., R. Baptista, A.M. da Silva, et al., *Real-world, long-term survival of incident patients with pulmonary arterial hypertension*. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*, 2017. **23**(3): p. 124-131.
129. Jais, X., K.M. Olsson, J.A. Barbera, et al., *Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era*. *Eur Respir J*, 2012. **40**(4): p. 881-5.
130. Elliot, C.A., P. Stewart, V.J. Webster, et al., *The use of iloprost in early pregnancy in patients with pulmonary arterial hypertension*. *Eur Respir J*, 2005. **26**(1): p. 168-73.

131. Kiely, D.G., R. Condliffe, V. Webster, et al., *Improved survival in pregnancy and pulmonary hypertension using a multiprofessional approach*. BJOG, 2010. **117**(5): p. 565-74.
132. Lacassie, H.J., A.M. Germain, G. Valdes, et al., *Management of Eisenmenger syndrome in pregnancy with sildenafil and L-arginine*. Obstet Gynecol, 2004. **103**(5 Pt 2): p. 1118-20.
133. Olsson, K.M. and R. Channick, *Pregnancy in pulmonary arterial hypertension*. European Respiratory Review, 2016. **25**(142): p. 431-437.
134. Tueller, C., H. Stricker, P. Socal, et al., *Epidemiology of pulmonary hypertension: new data from the Swiss registry*. Swiss Med Wkly, 2008. **138**(25-26): p. 379-84.
135. Miyamoto, S., N. Nagaya, T. Satoh, et al., *Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(2 Pt 1): p. 487-92.

PHỤ LỤC: BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI
BỘ MÔN TIM MẠCH

Tên 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

Mã số NC:

Thông tin hành chính

Họ và tên Năm sinh Giới: Nam/Nữ

Địa chỉ (tỉnh)

Số điện thoại.....

Bệnh sử:

1. Chẩn đoán: (nhiều lựa chọn)

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------|
| 1. Tăng áp lực ĐMP tiên phát | 2. TALĐMP do bệnh tim bẩm sinh |
| 3. TALĐMP do bệnh mô liên kết. | |

2. Loại dị tật bẩm sinh nếu có: (nhiều lựa chọn)

- | | |
|--------------------|---------------------------------|
| 1. Thông liên thất | 3. Còn ống động mạch |
| 2. Thông liên nhĩ | 4. Dị tật phối hợp khác: Ghi rõ |

3. Dị tật tim BS đã sửa chữa: 1. Có 0. Không

4. Cách thức sửa chữa: (nhiều lựa chọn)

- | | |
|--------------|---------------|
| 1. Can thiệp | 2. Phẫu thuật |
|--------------|---------------|

5. Năm phát hiện bệnh:

6. Năm được thông tim ống lớn:

7. Năm bắt đầu điều trị thuốc hạ áp phổi:

- | | | |
|---------------|-------------|-------------|
| 1. Sildenafil | 2. Bosentan | 3. Iloprost |
|---------------|-------------|-------------|

Tiền sử sản khoa:

8. Lập gia đình: 1. Có 0. Không

9. Có con: 1. Có 0. Không

10. Có con trước khi chẩn đoán TALĐMP: 1. Có 0. Không

11. Có thai sau khi chẩn đoán TALĐMP: 1. Có 0. Không

12. Diễn biến của thai:

1. Đẻ chủ động

2. Sảy

3. Bỏ thai chủ động

Biến cố:

13. Số lần tái nhập viện:

14. Lý do tái nhập viện: (nhiều lựa chọn)

1. Suy tim;

2. Ho máu;

3. Viêm phổi;

4. Lý do khác

15.1. Tử vong: 1. Có

2. Không

15.2. Thời điểm tử vong (năm):

16. Lý do tử vong: (nhiều lựa chọn)

1. Con tăng áp phổi;

2. Suy tim;

3. Rối loạn nhịp;

4. ho máu;

5. Lý do khác:

VI. Thông tim

SvO₂(%)

ALNP tb (mmHg)

ALĐMP tt (mmHg)

ALĐMP tb(mmHg).....

ALĐMC tt (mmHg).....

ALĐMC tb (mmHg)

Qp (l/p):.....

Qs (l/p) :.....

Qp/Qs:

PVR (Wood unit):.....

SVR (Wood unit):.....

PVR/SVR:.....

Thông tin lần khám:

Số bệnh

án:

Lần 0: Ban đầu (tham gia NC)

Bệnh viện: 1. ĐHY 2. BV Bạch Mai

Lần:

Ngày khám:

I. Lâm sàng

1. Lý do vào viện: (nhiều lựa chọn)

Lần khám ban đầu

1. Khó thở 2. Ho máu
3. Tình cờ 4. Có thai 5. Ngất

Lần khám

1. Khó thở 2. Ho máu
3. Tái khám

4. Chiều cao: (cm)

5. Cân nặng: (Kg)

6. Phân độ cơ năng:

1. NYHA I 2. NYHA II
3. NYHA III 4. NYHA IV

7. Quãng đường đi bộ 6 phút – 6MWD (m):

8. Giá trị SpO2(%):

9. Tiếng T2 mạnh ở van ĐMP: 1. Có 0. Không

10. Thổi tâm trương do hở phổi (HoP) 1. Có 0. Không

11. Gan to: 1. Có 0. Không

12. Phù: 1. Có 0. Không

II. Điện tâm đồ:

12. Nhịp:

1. Xoang 2. Rung nhĩ 3. Ngoại tâm thu nhĩ

13. Trục:

1. Phải 2. Trung gian 3. Trái

14. Tần số (Ck/p):

15. Tăng gánh thất phải: 1. Có 0. Không

III. X quang tim phổi:

16. Bóng tim to: 1. Có 0. Không

17. Cung ĐMP nổi: 1. Có 0. Không

18. Lưới máu phổi giảm phía ngoại vi: 1. Có 0. Không

IV. Siêu âm tim

LVDd (mm): RVD1 (mm):

LVEF (%): RVD2 (mm):

RVD (mm): RVD3 (mm):

ĐK ĐMP (mm):

ĐK TP/TT trực ngắn:(ĐKTP:..... ĐKTT:))

Chỉ số lệch thất trái (LEI= D2/D1): (D2: D1:))

PVAT (ms) S' van ba lá (cm/s):

Chỉ số Tei TP (%) (IVCT:IVRT: ET:))

TAPSE (mm):..... FAC (%):

ALDMP tb (mmHg)..... ALDMP tt (mmHg).....

Thời gian tâm thu/tâm trương (Ttt:Ttr:))

Diện tích NP (cm²):.....

ĐK TMCD (mm): (Hít vào:Thở ra:))

Dịch màng ngoài tim (PE): 1. Có 0. Không

Loại dị tật bẩm sinh nếu có: (nhiều lựa chọn)

- | | |
|------------------------------|---------------------------------|
| 1. Thông liên thất; mm | 3. Còn ống động mạch |
| 2. Thông liên nhĩ; mm | 4. Dị tật phối hợp khác: Ghi rõ |

Chiều luồng thông: 1. Hai chiều; 2. Phải trái; 3. Trái – phải

Hở phổi: 1. nhẹ; 2. Vừa; 3. nhiều

Hở ba lá: 1. nhẹ; 2. Vừa; 3. nhiều

V. Xét nghiệm máu:

Số lượng hồng cầu - HC (T/l):.....

Nồng độ hemoglobin - Hb (g/l):

Hct (%):.....

Tiểu cầu - TC (G/l):

ProBNP (pmol/l):.....

GOT:

GPT:.....

Troponin T (ng/ml):

Acid uric ($\mu\text{mol/l}$):