

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN QUANG BẢY

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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2017

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN QUANG BẢY

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

Chuyên ngành : Nội tiết

Mã số : 62720145

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. GS.TS Phạm Gia Khải**
- 2. PGS.TS Nguyễn Khoa Diệu Vân**

HÀ NỘI - 2017

ĐẶT VẤN ĐỀ

Cường giáp, được định nghĩa là tình trạng tuyến giáp tăng sản xuất quá mức hormon, là nhóm bệnh nội tiết khá phổ biến cả ở Việt Nam cũng như trên thế giới. Cường giáp có thể gặp ở mọi lứa tuổi, song phần lớn lại xuất hiện ở độ tuổi lao động do đó ảnh hưởng rất nhiều đến sức khỏe và năng suất lao động của người bệnh [1-3].

Trong bệnh cường giáp, hệ tim mạch là cơ quan bị ảnh hưởng sớm nhất và rõ nhất, các triệu chứng và biến chứng tim mạch biểu hiện rất đa dạng, từ các triệu chứng thông thường như tim tăng động đến các biến chứng nặng hơn như rối loạn nhịp tim và suy tim...[4-7]. Đôi khi các biểu hiện nặng này làm lu mờ các triệu chứng khác của cường giáp khiến bệnh nhân (BN) bị chẩn đoán nhầm nếu không được thăm khám một cách hệ thống, nhất là ở các BN lớn tuổi hoặc BN có bệnh tim mạch khác đi kèm [8]. Trong số các biến chứng tim mạch thì rung nhĩ (RN) là biến chứng thường gặp nhất, có thể xảy ra ở 5-10% các BN cường giáp [6, 8, 9], nó được coi là nguyên nhân quan trọng gây suy tim, thiếu máu cơ tim, tai biến mạch não, và là nguyên nhân chính khiến BN phải nhập viện [10]... Tỷ lệ đột quỵ trung bình ở những BN RN không do bệnh van tim khoảng 5%/ năm, cao gấp 2-7 lần so với người không có RN. Nguy cơ đột quỵ do RN sẽ tăng theo tuổi, từ mức 1,5% ở tuổi 50 - 59, lên tới 23,5% ở tuổi từ 80 - 89, theo nghiên cứu Framingham [11]. RN được coi là một trong các yếu tố nguy cơ độc lập của tử vong ở BN cường giáp (cùng với tuổi cao, giới nam, tiền sử có bệnh tim mạch). Đáng lưu ý là việc điều trị muộn và không dứt điểm RN sẽ đưa đến hậu quả xấu vì sau 1 năm thì RN sẽ rất khó trở về nhịp xoang dù có hết cường giáp, và các biến chứng tắc mạch có thể xảy ra ngay trong thời gian RN đầu tiên [7].

Bên cạnh bệnh cường giáp lâm sàng đã được hiểu khá rõ thì trong khoảng 20 năm trở lại đây, cường giáp dưới lâm sàng được quan tâm

ngày càng nhiều do những BN này có nguy cơ khá cao gây biến chứng tim mạch trong đó có RN, đặc biệt ở người lớn tuổi [12-15, 7].

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh nếu RN do cường giáp được phát hiện và điều trị sớm, mà quan trọng nhất là điều trị đạt bình giáp sớm và ổn định, thì khoảng 2/3 số BN có thể tự trở về nhịp xoang [10, 7]. Nhờ đó sẽ làm giảm nhiều nguy cơ bị tắc mạch hay suy tim, ngăn ngừa tử vong. Với những BN có RN kéo dài, bên cạnh shock điện thì trong những năm gần đây, có nhiều phương pháp điều trị chuyển nhịp mới như triệt đốt nút nhĩ thất hay bó His, phẫu thuật...cho kết quả khả quan [16]. Ở Việt Nam, cũng có một số nghiên cứu về biến chứng tim mạch ở các BN Basedow, nhưng chủ yếu dừng ở mức mô tả, ít đi sâu vào điều trị và theo dõi biến chứng RN ở các BN cường giáp nói chung [17-19]. Trong thực tế, nhiều BN cường giáp có RN phải nhập viện nhiều lần do các biến chứng suy tim nặng, thậm chí bị tử vong [6]. Thế nhưng hầu như không có số liệu và cơ sở nào để khuyến cáo nên điều trị, theo dõi biến chứng RN, cũng như tiên lượng khả năng đáp ứng với điều trị RN như thế nào ở những BN cường giáp, nhất là các BN mới được phát hiện... Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: "**Nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến rung nhĩ ở bệnh nhân cường giáp và đánh giá kết quả điều trị**" với 3 mục tiêu sau:

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

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. Đại cương về cường giáp

1.1.1. Định nghĩa và nguyên nhân gây cường giáp

* **Định nghĩa:** Cường giáp (hyperthyroidism) là tình trạng tuyến giáp hoạt động quá mức dẫn đến sản xuất hormone giáp nhiều hơn bình thường. Hậu quả làm gia tăng nồng độ hormone lưu hành trong máu, gây ra những tổn hại về mô và chuyển hóa. Danh từ nhiễm độc giáp (thyrotoxicosis) được dùng để chỉ toàn bộ các tổn hại này [20, 21].

* **Các nguyên nhân chính gây cường giáp [22]:**

Basedow: là nguyên nhân chính, chiếm khoảng 80% số BN bị cường giáp.

Bướu (đơn hoặc đa) nhân độc tuyến giáp.

Tăng sản xuất hormone giáp do chửa trứng, di căn ung thư tuyến giáp thể nang.

U tuyến yên tăng tiết TSH (Thyroid stimulating hormone).

U tế bào nuôi (trophoblastic tumor).

1.1.2. Dịch tễ học cường giáp

Cường giáp là bệnh nội tiết thường gặp. Tại Mỹ và Anh, khoảng 3% phụ nữ và 0,3% nam giới bị cường giáp [23]. BN cường giáp chiếm khoảng 5,8% số BN được điều trị nội trú tại khoa Nội tiết - BV Bạch Mai [3].

Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, trong đó gặp nhiều nhất ở độ tuổi 21- 40, gặp ở nữ nhiều hơn nam rõ rệt (nữ chiếm khoảng 80- 90%) [24].

1.1.3. Triệu chứng lâm sàng của cường giáp [22, 21]

1.1.3.1. Hội chứng cường giáp.

- Triệu chứng tim mạch: xin xem phần 1.2.2.
- Gày sút cân nhiều và nhanh, trung bình 3-5kg trong vài tháng;

- Triệu chứng vận mạch:

Sợ nóng, có thể có rối loạn điều nhiệt, có cảm giác ngáy ngáy sốt.

Ra mồ hôi nhiều, bàn tay BN luôn nhớp nháp.

BN luôn có cảm giác khát, uống nhiều để bù lại lượng nước mất qua da.

- Triệu chứng tiêu hóa: ăn nhiều, nhanh đói, đi ngoài phân nát kéo dài...

- Triệu chứng thần kinh - cơ:

Run đầu chi biên độ nhanh nhỏ, run tăng khi xúc động.

BN hay bồn chồn lo âu, thay đổi tính tình, dễ cáu gắt xúc động, mất ngủ,...

BN có thể bị teo và yếu cơ, rõ nhất ở cơ gốc chi.

1.1.3.2. Bướu cổ

Bướu cổ là triệu chứng rất thường gặp. Thường bướu chỉ to vừa, lan toả (trong bệnh Basedow) hoặc có nhân (bướu nhân độc), di động. Ở một số BN Basedow có thể nghe thấy nghe thấy tiếng thổi tâm thu ở bướu (bướu mạch).

1.1.3.3. Dấu hiệu về mắt: Thường chỉ thấy rõ ở các BN Basedow:

- Co cơ mi trên, lồi mắt một hoặc hai bên.

- Phù mi mắt, xung huyết giác mạc, viêm loét giác mạc, có thể có liệt cơ vận nhãn, nhìn đôi...

1.1.3.4. Phù niêm trước xương chày: là dấu hiệu ít gặp

1.1.4. Triệu chứng cận lâm sàng [22, 25]

1.1.4.1. Biến đổi về hormon tuyến giáp:

* *Tăng nồng độ FT3, FT4 trong huyết thanh:*

Trong máu, 93% hormon giáp tồn tại dưới dạng T4, chỉ có 7% là T3. Phần lớn hormon lưu hành trong máu được gắn với protein vận chuyển, hầu như không có tác dụng. Các hormon có tác dụng tồn tại dưới dạng tự do, trong đó FT4 (T4 tự do) chiếm 0,05% tổng lượng T4 và FT3 (T3 tự do) chiếm 0,5% tổng lượng T3, là dạng có tác dụng sinh học lên tế bào.

Trường hợp cường giáp điển hình, FT3, FT4 đều tăng rất cao. Do tất cả T4 đều do tuyến giáp sản xuất còn T3, một phần do tuyến giáp sản xuất ra, và phần lớn do T4 chuyển thành, và T4 có thời gian bán hủy dài hơn nên FT4 thường được sử dụng trong lâm sàng để chẩn đoán, theo dõi và đánh giá kết quả điều trị.

** Giảm nồng độ TSH trong huyết thanh:*

Trong bệnh cường giáp, nồng độ hormon giáp tăng cao trong máu sẽ ức chế ngược trở lại làm giảm nồng độ TSH. Trường hợp điển hình, BN cường giáp có TSH thấp, thường dưới 0,01 $\mu\text{U/ml}$ đi kèm tăng FT3, FT4 và có triệu chứng lâm sàng rõ.

Trường hợp TSH giảm nhưng FT3 và FT4 bình thường được coi là cường giáp dưới lâm sàng. Một số ít BN cường giáp có FT4 bình thường, nhưng FT3 tăng gọi là cường giáp thể tăng FT3.

1.1.4.2. Thăm dò hình thái tuyến giáp:

Siêu âm tuyến giáp các BN cường giáp thường thấy mật độ tuyến giảm âm không đồng nhất, và phát hiện được hầu hết các nhân tuyến giáp nếu có. Trên siêu âm Doppler thường thấy bườu tăng sinh mạch.

Ngoài ra, để chẩn đoán cường giáp người ta có thể chụp xạ hình tuyến giáp và đo độ tập trung I^{131} , hoặc I^{123} hoặc $\text{Tc}^{99\text{m}}$ thấy tuyến giáp to, tăng bắt chất phóng xạ lan toả (ví dụ trong Basedow) hoặc khur trú (bườu nhân độc).

1.1.5. Điều trị cường giáp: Có 3 phương pháp cơ bản [26, 27, 21]

1.1.5.1. Điều trị nội khoa gồm các biện pháp:

Là phương pháp được sử dụng nhiều nhất ở Việt Nam, thường được chỉ định cho các BN cường giáp mới được chẩn đoán, bườu cổ không quá to.

*** Chống lại sự tổng hợp hormon tuyến giáp:**

• *Iode vô cơ:*

- Cơ chế tác dụng: Nồng độ iode cao trong máu làm tăng dần iode ion hoá trong lòng tuyến giáp. Đến nồng độ tới hạn nó sẽ ức chế sự gắn iode với thyroglobulin, giảm sự kết hợp DIT và MIT, kết quả làm giảm

lượng T3 và T4 lưu hành (hiệu ứng Wolff-Chaikoff). Mặt khác, iode làm giảm sự tưới máu ở tuyến giáp, đưa mô giáp về trạng thái nghỉ ngơi.

- Iode được dùng dưới dạng dung dịch Lugol 1% (1ml có 25,3 mg Iode) và 5% (1ml có 126,5 mg Iode). Liều bắt đầu có tác dụng là 5mg/ngày, tác dụng tối ưu là 50-100 mg/ngày. Thuốc có tác dụng sớm sau vài ngày, tác dụng mạnh nhất vào ngày thứ 5-15, sau đó sẽ giảm nhanh.

- *Thuốc kháng giáp trạng tổng hợp (KGTTH):*

- Là những dẫn xuất của Thionamide gồm 2 phân nhóm:

Nhóm thiouracil: Điển hình là PTU (propyl-thiouracil)

Nhóm Imidazole: Methimazole (Thyrozol), Carbimazole (Neomercazole).

- Thuốc có tác dụng ngăn cản tổng hợp hormon giáp ở nhiều khâu như ngăn gắn iode vào thyroglobulin (hữu cơ hoá Iode); ngăn sự hình thành và kết hợp của DIT và ngăn sự chuyển T4 thành T3 ở ngoại vi

Bảng 1.1. Liều điều trị thuốc kháng giáp tổng hợp [21]

Nhóm thuốc/ biệt dược	Hàm lượng (mg/viên)	Liều tấn công (mg/ngày)	Liều duy trì (mg/ngày)
Thiouracil			
PTU	50 mg	200 - 400mg	50 - 100mg
Imidazole			
Methimazole (Thyrozol)	5mg, 10mg	15 - 30mg	5 - 10mg

- Tác dụng kháng giáp của nhóm imidazole mạnh hơn nhóm thiouracil trung bình là 10 lần. Ngoài ra, imidazole có tác dụng dài hơn nên có thể cho uống 1 liều duy nhất trong ngày khi dùng liều không cao. PTU có thêm tác dụng ức chế chuyển T4 thành T3 ở ngoại vi, nhưng tác dụng này chỉ rõ khi dùng liều cao trên 600 mg/ngày.

- Liều lượng thuốc KGTTH thay đổi tùy theo BN và theo giai đoạn điều trị:
Giai đoạn tấn công: 6-8 tuần, nên dùng liều cao để có hiệu quả.
Giai đoạn duy trì: 12 - 18 tháng. Ở giai đoạn này, liều lượng giảm dần mỗi 1-2 tháng dựa trên sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm.
 - **Chống biểu hiện cường giao cảm bằng các thuốc chẹn β giao cảm:**
 - Propranolol ức chế hoạt động quá mức của hệ thần kinh giao cảm trong bệnh cường giáp, với liều điều trị thông thường, nó làm chậm nhịp tim mà không gây hạ HA. Ngoài ra nó còn có tác dụng ức chế chuyển T4 thành T3 ở ngoại vi. Nhưng các thuốc chẹn β giao cảm khác như metoprolol, bisoprolol... có tác dụng chọn lọc trên tim và so với propranolol thì có ưu điểm là thời gian tác dụng kéo dài hơn, làm giảm nhịp tim tốt hơn.
 - Các thuốc này chỉ có tác dụng ngoại vi mà không làm giảm được cường giáp, vì vậy luôn phải được kết hợp với thuốc kháng giáp.
 - **Ưu nhược điểm của điều trị nội khoa:**
 - Ưu điểm: Đơn giản, ít gây suy giáp, có thể điều trị cho hầu hết BN.
 - Nhược điểm: Tác dụng chậm, thời gian điều trị kéo dài, BN phải đi khám hàng tháng, tỉ lệ tái phát cao tới 50%... Điều trị nội khoa không giải quyết được cường giáp do bứu nhân độc tuyến giáp.
- 1.1.5.2. Điều trị bằng Iode phóng xạ - I^{131} .*
- Chỉ định: BN lớn tuổi, thể trạng yếu hoặc có tai biến của điều trị nội khoa, tái phát sau điều trị nội khoa hoặc ngoại khoa.
 - Liều I^{131} là từ 80-120 micro Ci/g tuyến giáp để đạt được bức xạ 7000-8000 rads ở tuyến giáp. Sau từ 2 tuần - 2 tháng thuốc mới có tác dụng rõ rệt. Một số BN phải điều trị lần 2 sau 6 tháng. So với BN Basedow thì các BN bứu nhân độc có tuyến giáp to hơn và bắt Iode thấp hơn

nên thường cần liều I^{131} cao hơn. Nguy cơ suy giáp ở các BN này cũng thấp hơn do phần nhu mô tuyến giáp lành bị ức chế bởi các nhân độc sẽ ít chịu tác động.

- Ưu điểm: Đơn giản, tỉ lệ khỏi cường giáp cao.
- Nhược điểm: Tác dụng chậm (thường phải sau 1-6 tháng), BN phải tiếp xúc với chất phóng xạ, tỉ lệ bị suy giáp cao.

1.1.5.3. Điều trị phẫu thuật.

- Chỉ định: BN có bướu giáp to, bướu giáp nhân, nghi ngờ ung thư.
 - Phải chuẩn bị trước bằng điều trị nội khoa trong 2-3 tháng cho đến khi đạt bình giáp và cho dùng lugol trước mổ 2-3 tuần để làm giảm nguy cơ chảy máu sau mổ và giảm tai biến hậu phẫu.
 - Phương pháp: cắt gân toàn bộ tuyến giáp (chỉ để lại 2-3g mỗi thùy) hoặc cắt toàn bộ tuyến giáp.
 - Ưu điểm: Tỉ lệ khỏi cường giáp cao
 - Nhược điểm: Cần điều trị nội khoa đạt bình giáp trước khi phẫu thuật, có thể bị các tai biến của phẫu thuật, tỉ lệ bị suy giáp cao
- ***Việc lựa chọn phương pháp điều trị phụ thuộc vào nhiều yếu tố như:***
 - Nguyên nhân gây cường giáp, kinh nghiệm của bác sĩ...
 - Quan trọng nhất là tình trạng BN: tình trạng cường giáp nặng hay nhẹ, có hay không các biến chứng hoặc bệnh đi kèm như viêm gan, dị ứng thuốc...

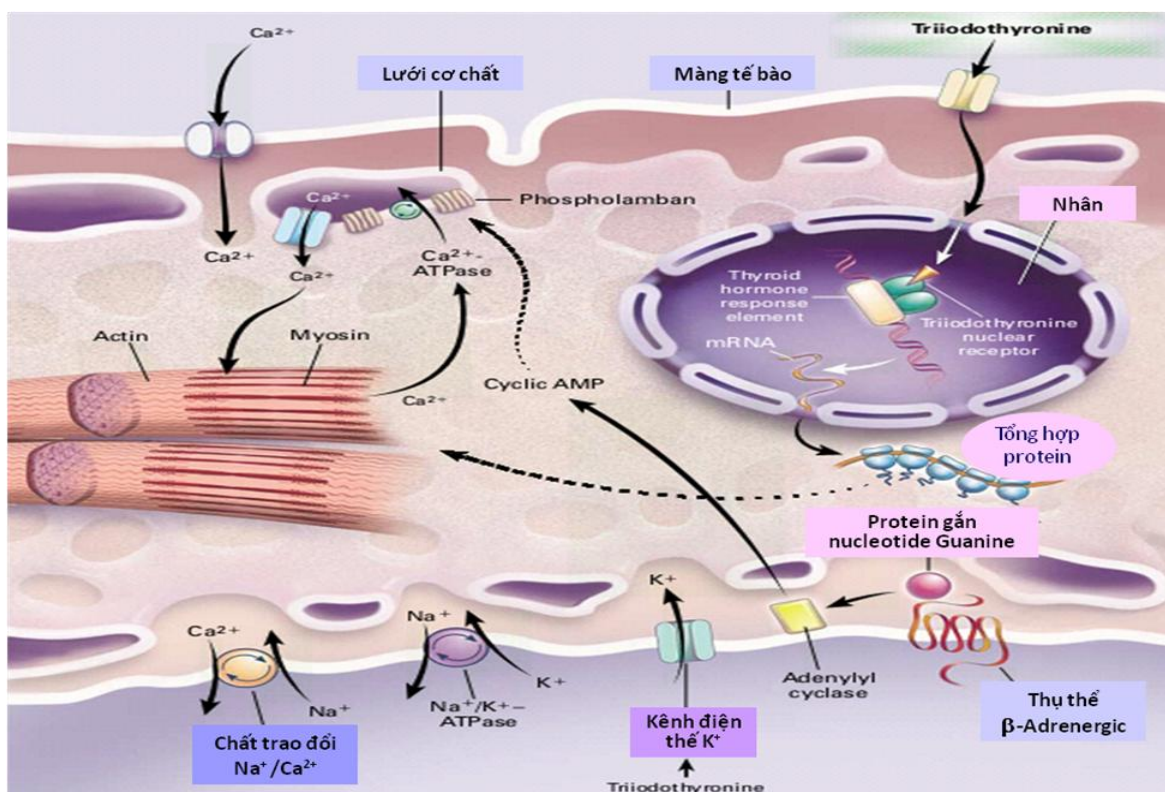
1.2. Ảnh hưởng của hormon giáp lên hệ tim mạch:

1.2.1. Cơ chế tác động [28, 29, 8]

Tác dụng tế bào của hormone giáp được điều chỉnh bởi sự gắn triiodothyronine (T3) với các receptor nhân. Tiếp theo sự gắn phức hợp T3-receptor với DNA điều hòa sự biểu lộ các gen, đặc biệt (hiệu) các gen điều hòa chuyển động calcium trong tế bào cơ tim. T3 cũng có thể có tác dụng không qua nhân mà cơ chế chưa được biết rõ. Hormon giáp tác động lên chức năng tim thông qua 3 cơ chế chính như sau:

1.2.1.1. Tác động lên cấu trúc tế bào cơ tim [8]

Để hiểu được những thay đổi chức năng tim mạch ở BN có bệnh tuyến giáp, chúng ta cần xem xét cơ chế hormone tuyến giáp tác động lên tế bào cơ tim và tế bào cơ trơn thành mạch.



Hình 1.1: Vị trí tác dụng của Triiodothyronine trên tế bào cơ tim [8]

Triiodothyronine xâm nhập vào tế bào, gắn với thụ thể triiodothyronine trên nhân. Tiếp đó, phức hợp này sẽ gắn với các yếu tố đáp ứng với hormone giáp của các gen thuộc thành phần một số tế bào và điều hòa sự sao chép những gen này, bao gồm các gen cho Ca²⁺-ATPase và phospholamban trong hệ liên võng, myosin, thụ thể β -Adrenergic, adenylyl cyclase, protein gắn guanine-nucleotide, chất trao đổi Na⁺/Ca²⁺, Na⁺/K⁺-ATPase, và kênh điện thế Kali. Triiodothyronine có tác dụng ngoài nhân lên các kênh ion Natri, Kali và Calci trên màng tế bào như trong hình. Các mũi tên rời chỉ con đường có nhiều bước.

Khi đã vào trong tế bào cơ tim, triiodothyronine (T3) xâm nhập vào nhân và gắn với các thụ thể ở nhân tế bào, và tiếp đó gắn với các chất đáp ứng với hormone giúp trên các gen đích (hình 1.2). Thụ thể triiodothyronine trên nhân gắn với DNA dưới dạng monomer hoặc homodimer, hoặc dưới dạng phức hợp của thụ thể triiodothyronine và các thụ thể khác trong nhóm thụ thể của hormon steroid. Sự chiếm giữ các thụ thể của triiodothyronine kết hợp với sự xuất hiện các chất đồng hoạt hóa mới dẫn đến hoạt hóa sự chuyển dạng tối ưu.

Gen đáp ứng với triiodothyronine mã hóa cho cả các protein điều hòa và cấu trúc tại tim. Hai chuỗi myosine nặng (α và β) là các protein myofibrillar tạo nên sợi dày của phân gây co tế bào cơ tim. Ở động vật, sự chuyển dạng chuỗi nặng myosin α được hoạt hóa bởi triiodothyronine, trong khi sự chuyển dạng chuỗi nặng myosin β bị kìm hãm. Ở người, chuỗi nặng myosin β chiếm ưu thế và mặc dù chức năng co cơ tim bị thay đổi nhiều ở BN bị bệnh tuyến giáp, những thay đổi về biểu lộ isoform chuỗi nặng myosin có lẽ không đủ để gây nên những thay đổi về chức năng.

Sản xuất các protein sarcoplasmic reticulum, ATPase hoạt hóa calcium (Ca^{2+} -ATPase) và phospholamban được điều hòa bởi triiodothyronine thông qua những thay đổi về gen sao chép [8]. Sự giải phóng và thu nhận calcium vào hệ lưới liên võng là yếu tố chính quyết định chức năng co tâm thu và giãn tâm trương. Sự vận chuyển tích cực calcium vào trong lòng hệ lưới liên võng bởi Ca^{2+} -ATPase được điều hòa bởi phospholamban, là chất mà tác dụng của nó, đến lượt, bị thay đổi bởi mức độ phosphoryl hóa. Do đó những thay đổi tương đối về số lượng các protein này và tình trạng phosphoryl hóa phospholamban có thể chịu trách nhiệm cho sự thay đổi chức năng tâm trương trong cả suy tim và bệnh tuyến giáp. Ở chuột chuyển gen thiếu phospholamban, có hiện tượng tăng co cơ tim và điều trị hormone giáp không làm tăng thêm tác dụng inotropic. Kết quả này khẳng định vai trò của

phospholamban đến những thay đổi về co bóp chịu ảnh hưởng của hormone giáp và giải thích cho sự tăng chức năng tâm trương ở các BN cường giáp.

Bên cạnh việc điều hòa tốc độ sao chép của các gen, hormone tuyến giáp còn có tác dụng ngoài nhân trên các tế bào cơ tim. Về ngắn hạn, triiodothyronine thay đổi các đặc tính của một số kênh Natri, Kali và Calci ở tim, và thay đổi nồng độ calci và kali trong tế bào có thể làm tăng cả co cơ và tần số co bóp. Do đó tác dụng của hormone tuyến giáp lên sự sao chép và không sao chép có thể đóng vai trò điều hòa chức năng cơ tim và hệ mạch máu trong những tình trạng sinh lý và bệnh lý.

Đối với tế bào sợi cơ, hormon giáp vừa làm tăng tổng hợp sợi myosin, thay đổi cấu trúc của nó vừa làm tăng đặc tính co cơ [30]. Cùng với tăng dòng vận chuyển ion Ca vào tế bào, hoạt động này làm tăng sức co bóp của các tế bào cơ tim lên rất nhiều. Hormon giáp còn tác động lên vận chuyển các ion Na^+ , K^+ , và đặc biệt là ion Ca^{2+} qua màng tế bào dẫn đến sự biến đổi chức năng cơ tim nhiều nhất. Hormon giáp làm tăng số lượng các kênh Ca^{2+} chậm, do đó làm tăng dòng ion Ca đi vào tế bào. Nồng độ ion Ca trong bào tương càng cao thì sự co cơ càng nhanh và càng mạnh. Mặt khác, T3 làm tăng tốc độ trao đổi ion Ca^{2+} qua lưới nội cơ tương qua kênh Ca_ATPase , sự trao đổi này phụ thuộc vào hoạt tính của enzym ATPase nằm trên màng lưới nội cơ tương. Nhờ đó, trong thời kỳ tâm trương, nồng độ ion Ca giảm nhanh do được chuyển vào lưới nội cơ tương, làm rút ngắn thời kỳ tâm trương [8].

1.2.1.2. Tương tác với hệ giao cảm:

Tăng tần số tim, tăng áp lực mạch và tăng cung lượng tim ở các BN cường giáp giống với tình trạng cường giao cảm mặc dù nồng độ catecholamine ở mức bình thường hoặc thấp. Các nghiên cứu về các thành tố của phức hợp thụ thể adrenergic trên các màng huyết tương đã chứng minh rằng các thụ thể β -adrenergic, protein điều hòa nucleotide guanine, và

adenylyl cyclase typ V và VI đều bị thay đổi theo tình trạng chức năng tuyến giáp. Tác dụng chính của những thay đổi này là mức độ nhạy cảm của tim với sự kích thích giao cảm là bình thường khi có cường giáp. Nhiều chất vận chuyển ion qua màng, như N/K-ATPase, trao đổi Na/Ca và kênh kali qua cổng điện thế, bao gồm Kv1.5, Kv4.2 và Kv4.3, cũng đều được điều hòa ở cả mức sao chép và hậu sao chép bởi hormone giáp, vì thế nó điều hòa các đáp ứng cơ học và điện hóa học của cơ tim.

Nhiều triệu chứng ở BN cường giáp như run tay, nhịp nhanh xoang hay lo lắng rất giống với biểu hiện của tình trạng cường giao cảm. Nghiên cứu của Burggaaf thấy nồng độ catecholamin và chất chuyển hóa trong nước tiểu (norepinephrine, dopamin và VMA, trừ epinephrine) ở các BN cường giáp cao hơn có ý nghĩa so với người bình thường, và đều trở về mức như người bình thường sau khi đạt bình giáp [31]. Điều này chứng tỏ cường giáp làm mất cân bằng sâu sắc hệ thần kinh tự động, trong đó hệ giao cảm nổi trội so với hệ phó giao cảm, hậu quả của tăng hoạt tính giao cảm và giảm trương lực phó giao cảm. Đó cũng là lý do cho việc điều trị các thuốc chẹn beta giao cảm.

Một số tác dụng của T3 lên tim tạo ra những triệu chứng lâm sàng tương tự như khi kích thích beta-adrenergic. Sự tương tác giữa T3 và hệ thần kinh giao cảm được minh họa rõ nhất bởi khả năng ức chế hệ beta làm giảm nhiều triệu chứng cường giáp. Điều này có thể liên quan đến tăng tỷ trọng thụ thể β -adrenergic, và tăng biểu lộ nucleotide-guanine kích thích gắn protein (protein G). Liệu người bị cường giáp có tăng nhạy cảm với catecholamine hay không thì không rõ, nhưng dường như rõ ràng là tác dụng T3 lên tim có thể xảy ra độc lập với kích thích thụ thể beta-adrenergic.

Các nghiên cứu của Ginberg và Bertrand chứng minh rằng hormon giáp làm tăng số lượng các thụ thể β và giảm số lượng các thụ thể α trên màng tế bào cơ tim, đồng thời làm tăng hoạt tính của Adenyl cyclase, do đó làm tế bào

cơ tim tăng nhạy cảm với tác động bình thường của catecholamine. Ngoài ra, theo Dratman, có sự giống nhau về cấu trúc giữa hormon giáp và catecholamine, và nhờ cơ chế nào đó hormon giáp được chuyển thành chất dẫn truyền thần kinh dạng catecholamine, do đó sẽ có hoạt tính giống giao cảm. Việc dùng các thuốc chẹn β giao cảm trong cường giáp có kết quả tốt là bằng chứng về mối liên hệ giữa hormon tuyến giáp và hệ giao cảm [30, 21].

Catecholamine cũng có tác động ngược trở lại đối với tuyến giáp, kích thích tuyến giáp tổng hợp, giải phóng, và trong một số hoàn cảnh nhất định nó điều hoà sự tiết hormon tuyến giáp. Catecholamine còn làm tăng quá trình khử iod để chuyển T4 thành T3 là dạng hoạt tính của hormon giáp. Vì vậy đây là cơ chế mà Catecholamine làm tăng tác dụng của hormon giáp.

1.2.1.3. Tác động gián tiếp lên chức năng tim thông qua hệ thống mạch ngoại vi:

Trong bệnh cường giáp, tăng hormone giáp làm tăng chuyển hoá cơ sở lên hơn 20%, các tế bào trong cơ thể cần được cung cấp nhiều oxy và chất dinh dưỡng, do đó phải tăng lượng máu đến tế bào ngoại vi. Ngoài ra hormon giáp còn ảnh hưởng đến cung lượng tim bằng cách thay đổi tiền gánh và hậu gánh [8]. Sự tác động này thông qua hệ thống động - tĩnh mạch ngoại vi:

- Giãn các tiểu động mạch làm giảm hậu gánh, giảm sức cản ngoại vi giúp máu tống đi dễ dàng hơn.
- Giãn tĩnh mạch ngoại vi làm tăng lượng máu về tim (tăng tiền gánh) do đó làm tăng cung lượng tim.

Trong cường giáp, hormon giáp gây tăng HA tâm thu nhưng đồng thời làm giảm HA tâm trương do giãn mạch ngoại biên, làm khoảng HA rộng ra

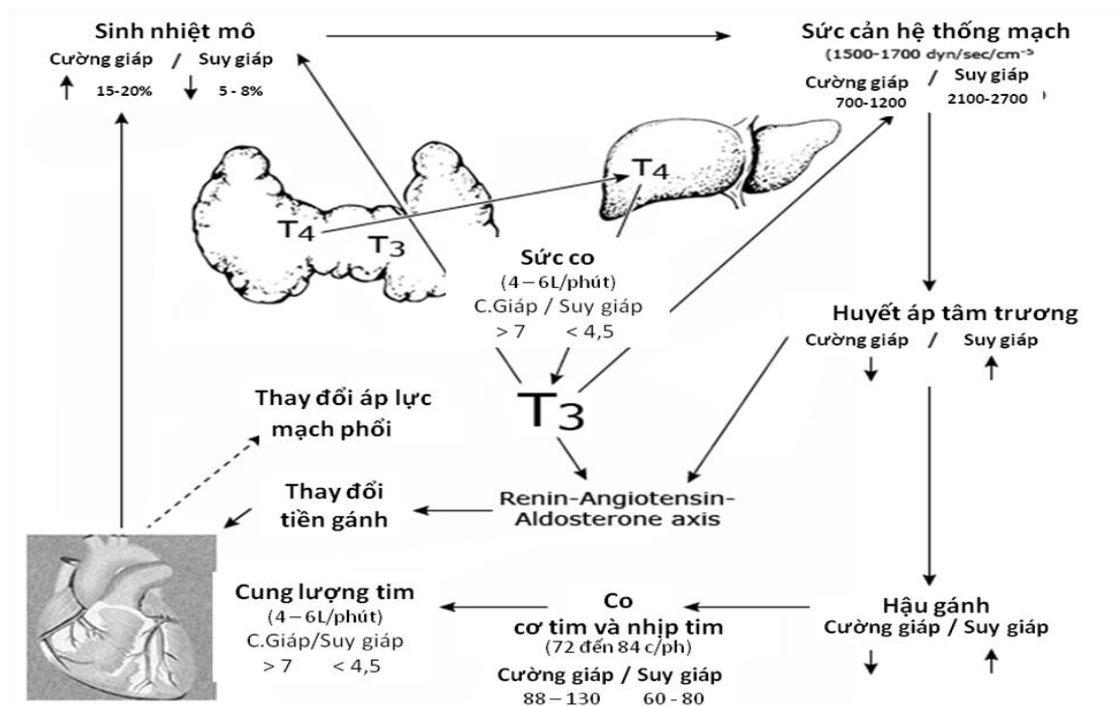
1.2.2. Các biểu hiện tim mạch trong cường giáp

Những BN cường giáp có nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch cả trước và sau khi được chẩn đoán cường giáp [32]. Một số nghiên cứu thấy có sự khác biệt về biến chứng tim mạch giữa các nhóm nguyên nhân gây cường giáp. Nếu BN Basedow hay gây thoái hóa van tim thì BN bướu đa nhân độc lại hay

gây suy tim và loạn nhịp do bệnh kéo dài, nhưng cũng có thể do bướu đa nhân độc hay xuất hiện ở các BN lớn tuổi, có bệnh khác đi kèm [32].

1.2.2.1. *Hội chứng tim tăng động*: Có thể thấy ở hầu hết BN cường giáp.

- *Dấu hiệu cơ năng*: BN có cảm giác hồi hộp đánh trống ngực, đôi khi là cảm giác tức nặng ngực, một số có cảm giác khó thở nhẹ.
- *Dấu hiệu thực thể* [6, 28, 7]:
 - Nhịp tim nhanh thường xuyên, có thể lên tới hơn 140 lần/ph. Khoảng 5 - 10% BN cường giáp có RN. Các loạn nhịp khác cũng có thể gặp nhưng hiếm hơn như cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất, ngoại tâm thu nhĩ...
 - Mạch căng nảy, đập rất mạnh, thấy rõ ở các động mạch lớn như động mạch cảnh, động mạch chủ bụng, có thể sờ thấy dưới tay.
 - Huyết áp (HA) tâm thu tăng, HA tâm trương bình thường hoặc giảm nhẹ.
 - Nghe tim: tiếng tim mạnh, có khi nghe thấy T1 đanh, T2 tách đôi ở đáy, có thể thấy tiếng thổi tâm thu ở mỏm.



Sơ đồ 1.1: Tác dụng của hormone giáp lên huyết động tim mạch [29]

1.2.2.2. Hội chứng suy tim [4, 6, 8, 33]

Cường giáp làm tăng cung lượng tim, tăng tần số tim, tăng sức co cơ tim, và tăng tốc độ dòng máu [34]. Nếu tình trạng này kéo dài hoặc khi dự trữ cơ tim không đảm bảo cho tim đáp ứng được nhu cầu tăng cung lượng tim xảy ra trong cường giáp thì sẽ dẫn đến suy tim, thường là suy tim toàn bộ. Suy tim do cường giáp có đặc điểm là suy tim tăng cung lượng ở giai đoạn đầu, nếu kéo dài thì cuối cùng cung lượng tim cũng giảm và biểu hiện lâm sàng của suy tim giai đoạn muộn trong cường giáp không khác với suy tim do các nguyên nhân khác.

Siêu âm tim có thể thấy các buồng tim giãn nhiều gây hở các van tim cơ năng (van 2 lá, van động mạch chủ). Nếu đã có nhiều đợt suy tim tái diễn có thể thấy tình trạng phì đại cơ tim, đặc biệt là cơ thất trái, chức năng tâm thu thất trái có thể ở giới hạn thấp của bình thường hoặc giảm.

1.2.2.3. Hội chứng suy vành

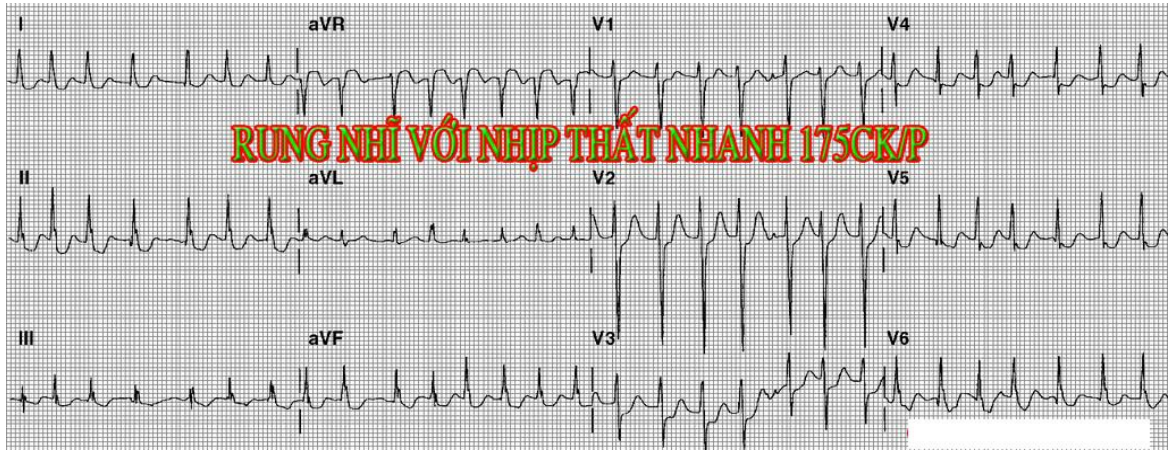
Tăng cung lượng tim lâu ngày làm cơ tim phì đại nhất là thất trái và làm cho công của cơ tim tăng lên, dẫn đến tăng nhu cầu oxy của cơ tim [22]. Trong khi đó dự trữ cơ tim thường hạn hẹp vì hiệu động - tĩnh mạch về oxy nói chung thấp hơn cơ vân. Mặt khác tần số tim tăng nhiều, thời kỳ tâm trương bị rút ngắn, có thể dẫn đến tình trạng thiếu máu cơ tim gây cơn đau thất ngực ổn định và không ổn định, gặp khi nghỉ ngơi cũng như khi gắng sức.

Triệu chứng lâm sàng: đau ngực trái hoặc đau sau xương ức, ít có cơn đau thất ngực điển hình. Rất hiếm gặp nhồi máu cơ tim ở BN cường giáp. Suy vành cũng có thể là nguyên nhân gây rối loạn nhịp tim, trong đó có RN.

Điện tim: có thể thấy sóng T dẹt hoặc T âm, ST chênh lên, xuất hiện mới block nhánh trái ở 1 số chuyển đạo nhưng cũng có thể không thấy biến đổi gì. Cơn đau thất ngực thường sẽ mất hẳn sau khi hết cường giáp.

1.3. Rung nhĩ do cường giáp

1.3.1. Định nghĩa và phân loại rung nhĩ



Hình 1.2: Hình ảnh điện tim của rung nhĩ

Rung nhĩ được định nghĩa là rối loạn nhịp nhanh trên thất được đặc trưng bởi sự hoạt hoá nhĩ không đồng bộ làm cho suy chức năng cơ học của nhĩ. Trên điện tim, sóng P được thay thế bởi những sóng rung nhanh (f) khác nhau về biên độ, hình dạng và thời gian, có tần số từ 300-600 lần/phút, thường phối hợp với đáp ứng thất nhanh (110-150 lần/phút) khi dẫn truyền nhĩ thất còn nguyên vẹn. Tuy nhiên hình dạng phức hợp QRS bình thường [11].

Bảng 1.2: Phân loại rung nhĩ [35]

Phân loại RN	Định nghĩa
Kịch phát	RN kết thúc tự nhiên hoặc do can thiệp trong vòng 7 ngày từ khi xuất hiện
Dai dẳng	RN liên tục kéo dài > 7 ngày
Kéo dài	RN liên tục kéo dài > 12 tháng
Vĩnh viễn	RN kéo dài, BN và thầy thuốc quyết định ngừng can thiệp để phục hồi và/hoặc duy trì nhịp xoang

Đặc điểm của RN do cường giáp là lúc đầu chỉ là những cơn kịch phát trong thời gian ngắn, sau đó mới tái phát nhiều lần và trở thành thường xuyên [30].

1.3.2. Dịch tễ học rung nhĩ do cường giáp

1.3.2.1. Tỷ lệ rung nhĩ ở các BN cường giáp.

RN là biến chứng tim mạch phổ biến nhất ở các BN cường giáp, nó gặp ở khoảng 8-15% BN cường giáp so với chỉ 0,4% ở quần thể bình thường [36]. Tuổi càng cao thì nguy cơ bị RN càng cao, nó rất hiếm gặp ở nhóm BN dưới 40 tuổi nhưng có thể lên tới 25 - 40% ở nhóm BN trên 60 tuổi. Nghiên cứu của Agner thấy 25% BN cường giáp trên 60 tuổi có RN so với 5% BN dưới 60 tuổi. Iwasaki báo cáo 21% BN Basedow có RN nhưng tỷ lệ khác nhau giữa nhóm tuổi trên và dưới 40 (31% so với 0%) [37].

Theo Klein, có thể có RN ở 5- 15% BN cường giáp, hay theo Woeber (1992), có khoảng 9 - 22% BN cường giáp có RN, và tỷ lệ này còn cao hơn nếu chỉ nghiên cứu ở BN lớn tuổi (> 50), có hoặc nghi ngờ có bệnh tim mạch kèm theo [8]. Trong một nghiên cứu rất lớn ở 40.628 BN cường giáp (Danish National Registry tại Đan mạch, kéo dài từ 1977 - 1999), Lars và cộng sự phát hiện 3.362 BN có biến chứng RN, chiếm tỷ lệ 8,3% [38].

Tại Khoa Nội tiết, BV Bạch Mai, tỷ lệ BN cường giáp có RN trên tổng số BN cường giáp điều trị nội trú, được xác định trên điện tâm đồ, là 18,55% trong các năm 1998 - 2001 [2], và 31,4% vào năm 2007 [6]. Tuy nhiên đa số là các BN cường giáp kéo dài hoặc tái phát.

1.3.2.2. Tỷ lệ cường giáp ở các BN rung nhĩ mới xuất hiện:

Trong nhiều nghiên cứu, có khoảng 1% các ca lâm sàng bị RN lần đầu có nguyên nhân là do cường giáp. Vì thế các tác giả cho rằng nên kiểm tra hormon giáp ở BN xuất hiện RN lần đầu để loại trừ nguyên nhân cường giáp, ngay cả khi không thấy BN có biểu hiện nào của cường giáp [8].

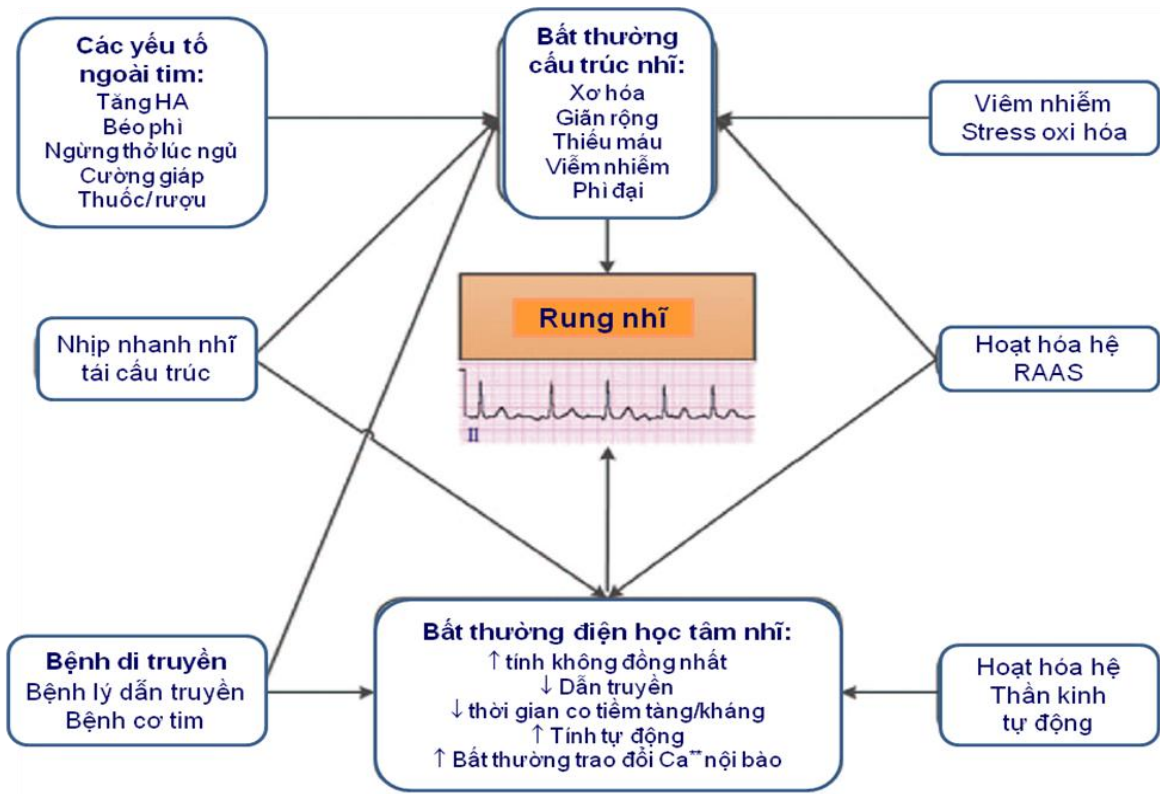
Nghiên cứu dịch tễ của Selmer ở Đan Mạch (2013) thấy trong số những BN bị RN mới phải nhập viện, cứ 25 BN sẽ có 1 BN xuất hiện cường giáp trong thời gian theo dõi kéo dài 13 năm [24]. Còn nghiên cứu của Barbisan tại Sao Paulo trên 72 BN bị RN cấp tính, phát hiện 6,9% BN có cường giáp ($TSH \leq 0,1U/l$). Trên cơ sở đó tác giả khuyến nghị cần kiểm tra chức năng tuyến giáp thường qui cho các BN bị cường giáp cấp tính [39]. Nghiên cứu của Salish A.B tại Arab Saudi (2011) thấy cường giáp chiếm 5,6% các nguyên nhân gây RN nói chung, 3,7% ở nhóm có RN mạn tính và 12,7% ở nhóm có RN cấp tính [40]

Tại Iran, Ashraf (2004) nghiên cứu 100 BN RN tuổi từ 20-85, thấy 8% các BN có cường giáp. Tỷ lệ này cao gấp hơn 2 lần so với trước khi dùng đại trà muối Iode (năm 1989) thì cường giáp chỉ chiếm 3,7% các BN RN. Các tác giả nhận định lợi ích của dùng muối iode đại trà cho toàn dân là rất lớn nhưng nó lại có thể làm tăng tỉ lệ cường giáp do các bệnh tuyến giáp tự miễn và bướu nhân độc [41].

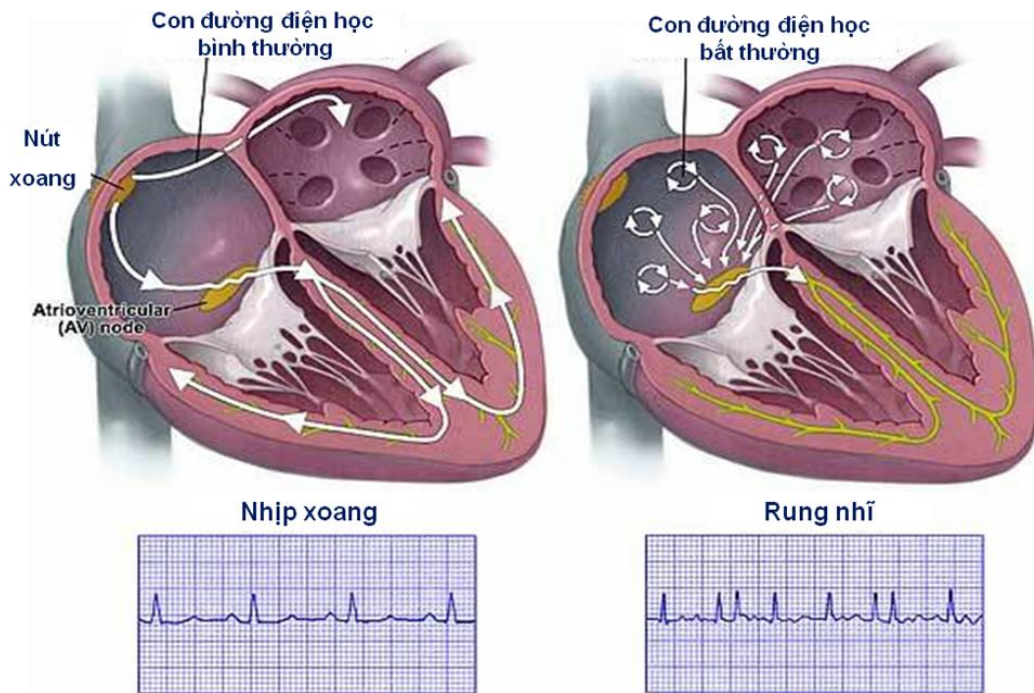
1.3.3. Sinh lý bệnh rung nhĩ do cường giáp.

1.3.3.1. Cơ chế gây rung nhĩ nói chung và rung nhĩ ở BN cường giáp

Sự xuất hiện và tồn tại RN cần một biến cố khởi phát trên nền giải phẫu-chức năng thuận lợi (*xem sơ đồ 1.2*). Cho đến nay có rất nhiều cơ chế gây RN được đề xuất, và nhận được sự quan tâm nhiều là các cơ chế đột nhanh, ổ tự động nhĩ ngoại lai, vòng vào lại đơn và các vòng vào lại đa chức năng. Trong đó, tái vào lại (*re-entry*) được giả định là một trong những cơ chế chính dẫn tới RN. Sóng đa vòng được tạo ra ở tâm nhĩ có thể ảnh hưởng đến nhịp xoang bình thường và gây loạn nhịp (*xem hình 1.3*). Theo khái niệm độ dài sóng, RN dễ xảy ra nếu giai đoạn trơ hiệu quả ngắn và tốc độ dẫn truyền chậm.

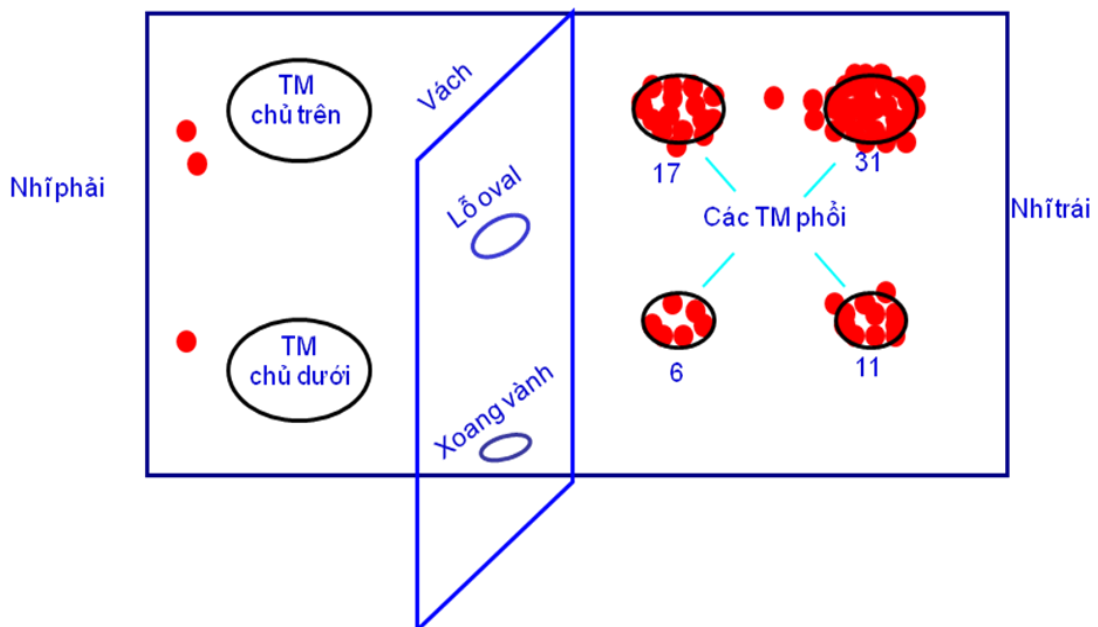


Sơ đồ 1.2: Cơ chế gây rung nhĩ chung [35]



Hình 1.3. Sơ đồ rung nhĩ do vòng vào lại

Một cơ chế quan trọng khác là sự hình thành các ổ kích thích ở nhĩ gây tăng tính tự động. Các nghiên cứu về cắt đốt RN qua catheter ở các BN bình giáp đã cho thấy các ổ phát điện nằm ở thành sau nhĩ đóng vai trò như là nguồn kích thích gây RN, trong đó có tới 94% các ổ kích thích nằm sát các tĩnh mạch phổi ở thành sau nhĩ trái (hình 1.4) [42]. Trong cường giáp, hoạt tính của các ổ kích thích này sẽ tăng lên do tác dụng trực tiếp của hormon T4 hoặc gián tiếp qua sự thay đổi cân bằng phó giao cảm. Tuy nhiên chỉ những BN cường giáp có tăng nhạy cảm với đặc tính sinh loạn nhịp của hormon giáp mới có nguy cơ cao bị tăng hoạt động điện học bất thường gây RN.



Hình 1.4. Sơ đồ các ổ kích thích ở nhĩ gây tăng tính tự động [43]

1.3.3.2. Cường giáp là nguyên nhân thuận lợi gây rung nhĩ:

Tác dụng của hormon tuyến giáp lên các dòng ion của các tế bào cơ tâm nhĩ góp phần vào bệnh sinh của RN. Cường giáp phối hợp với rút ngắn thời gian tác dụng (co cơ) tiềm tàng dẫn đến hậu quả RN bù trừ. Một nghiên cứu tác dụng của hormon giáp lên biểu lộ mRNA và hướng các dòng kênh ion chính ở tâm nhĩ chuột cho thấy T3 làm tăng biểu lộ của Kv1.5 mRNA và giảm biểu lộ mRNA kênh Calcium tít L. Thời gian co cơ tiềm tàng bị rút

ngắn hơn ở BN cường giáp so với bình giáp. Mặt khác các BN cường giáp cũng dễ bị RN do thời gian trơ của tế bào cơ nhĩ bị rút ngắn [44, 42]. Các nghiên cứu sử dụng mẫu tim tách biệt thấy quả tim động vật bị nhiễm độc giáp thực nghiệm có tăng nhịp tim và rút ngắn thời gian trơ có hiệu quả trung bình so với quả tim động vật bình giáp. Điện tim có thể giúp phát hiện các BN cường giáp có nguy cơ RN. Thời gian sóng P và sự phân tán (dispersion) sóng P cao hơn ở cả người cường giáp rõ và cường giáp dưới lâm sàng. Cả 2 yếu tố này đều có giá trị dự báo có ý nghĩa RN kịch phát.

Cường giáp thường phối hợp với tăng hoạt tính ngoại tâm thu trên thất ở các BN có tim bình thường. Wustmann đánh giá hoạt tính của tái khử cực bất thường điện học trên thất ở thời điểm ban đầu và sau khi đã bình thường hoá nồng độ TSH. Kết quả tái khử cực sớm bất thường trên thất, số cơn nhịp nhanh trên thất và nhịp nhanh trên thất không bền giảm có ý nghĩa sau khi TSH về bình thường ($p = 0,003$, $p < 0,0001$, $p = 0,01$). Hoạt tính ổ loạn nhịp bởi tăng hormon giáp có thể là cầu nối nhân quả quan trọng giữa cường giáp và RN [42].

Ở BN cường giáp, còn có nguyên nhân thuận lợi gây RN là tăng hormon giáp làm tăng áp lực nhĩ trái thứ phát sau tăng khối cơ thất trái và bất hoạt giãn thất, thiếu máu cơ tim do tăng nhịp tim lúc nghỉ và tăng hoạt tính nhĩ bóp ngoại lai [42]. Một nguyên nhân thuận lợi khác là BN cường giáp có tăng hoạt tính thần kinh giao cảm làm tăng tính chịu kích thích, tính dẫn truyền và tính tự động của tim cũng làm tăng nguy cơ bị RN.

Nghiên cứu về RN của Wongcharoen thấy so với BN không bị cường giáp thì các BN cường giáp có điện thế trung bình nhĩ phải thấp hơn, số ổ ngoại tâm thu ở tĩnh mạch phổi nhiều hơn ($1,3 \pm 0,4$ so với $1,0 \pm 0,2$, $p < 0,01$), và tỷ lệ có các ổ ngoại tâm thu ngoài tĩnh mạch phổi cao hơn (42% so với 23%, $p < 0,01$) [45].

1.3.4. Các biến chứng của rung nhĩ ở BN cường giáp:

RN ở BN cường giáp thường là dai dẳng và cần được coi là biến cố tim mạch quan trọng, đặc biệt ở những BN lớn tuổi và BN có bệnh tim vì hậu quả nặng nề cho tim người già [46]. Các biến chứng của RN gồm suy tim và tắc mạch, mặc dù vẫn còn tranh cãi liệu rung nhĩ do cường giáp có nguy cơ gây tắc mạch cao hơn rung nhĩ do các nguyên nhân khác không [47].

1.3.4.1. Suy tim

RN là một nguyên nhân quan trọng gây suy tim. RN làm tăng đáp ứng thất, tần số thất tăng thường kèm theo nhiều nhất bóp không hiệu quả, nếu kéo dài sẽ dẫn đến suy tim [46]. Khi xảy ra suy tim xung huyết mà RN vẫn còn tồn tại thì nguy cơ hình thành huyết khối tăng lên, nguy cơ bị tắc mạch não cũng tăng lên. Nghiên cứu của Ahmed trên 944 BN suy tim, tuổi từ 65 trở lên, sau 4 năm theo dõi, nguy cơ tử vong ở nhóm BN suy tim có RN mới xuất hiện cao hơn 57% so với nhóm không có RN. Nghiên cứu của N.M.P.Dung tại Khoa Nội tiết - BV Bạch Mai thấy có tới 2/3 số BN Basedow bị suy tim có loạn nhịp hoàn toàn do RN [6].

Osman nghiên cứu 393 BN cường giáp, có 29 BN (7,3%) bị RN, theo dõi trung bình 66 tháng thấy ngoài RN, thì các yếu tố nguy cơ độc lập gây tử vong ở các BN cường giáp là giới nam, tuổi cao và bệnh tim đi kèm [7].

1.3.4.2. Các biến cố tắc mạch

Tính chung ở các BN bị RN không do bệnh van tim, tỉ lệ đột quỵ khoảng 5%/năm, cao gấp 2-7 lần so với người không RN [11]. Nếu tính cả tai biến mạch não thoáng qua và đột quỵ im lặng (không có triệu chứng lâm sàng, chỉ phát hiện qua chẩn đoán hình ảnh) thì tỉ lệ này cao tới hơn 7%/năm. Cứ 6 trường hợp đột quỵ thì có một trường hợp xảy ra trên BN RN [46, 48]. Nhiều nghiên cứu thấy RN do cường giáp làm tăng nguy cơ bị biến chứng tắc mạch như của Staffurth (26 biến cố/262 BN với 7 trường hợp tai biến mạch não),

của Yuen (5/25 BN), của Hurley (8/68 BN với 6 trường hợp tai biến mạch não), của Bar-Sela (12/30 BN so với 0/112 BN nhịp xoang) [23]. Khi nghiên cứu 610 BN cường giáp, trong đó 91 BN có RN, Palle cũng thấy nguy cơ bị tai biến mạch não cao hơn, 13% BN cường giáp có RN so với và 3% BN cường giáp có nhịp xoang. Tuy nhiên qua phân tích thì tuổi cao có vẻ là yếu tố nguy cơ gây tắc mạch quan trọng hơn RN hay giới tính. Đáng lưu ý là đại đa số các trường hợp tai biến mạch não xảy ra trong thời gian đầu sau khi được chẩn đoán, khi BN còn cường giáp và các BN có RN kịch phát ít bị tai biến mạch não hơn so với BN có RN kéo dài [48].

Những BN lớn tuổi bị RN kịch phát hoặc dai dẳng rất dễ bị tắc mạch, đặc biệt khi nhĩ trái to, có các yếu tố nguy cơ của đột quy, bệnh tim mạch hoặc bệnh khác đi kèm. Điều này có thể giải thích tại sao những BN già có bướu đa nhân độc lại dễ bị đột quy hơn. Các ĐM phổi, đùi, khoeo, thận và mạc treo là những vị trí tiềm tàng dễ bị tắc mạch ở BN cường giáp. Hơn nữa, tỷ lệ bị tắc mạch có xu hướng cao nhất ở giai đoạn sớm của nhiễm độc giáp và khoảng 50-60% các trường hợp này có liên quan đến hệ thần kinh trung ương với những hậu quả nặng nề.

1.3.4.3. Tử vong

Các BN bị RN thường có các triệu chứng như mệt mỏi, hồi hộp đánh trống ngực, đau tức ngực, khó thở, ảnh hưởng nhiều đến chất lượng sống và khả năng lao động. Tuy nhiên điều đáng sợ là nhiều nghiên cứu cho thấy các BN cường giáp có nguy cơ tử vong cao hơn so với quần thể bình thường, trong đó RN là nguyên nhân quan trọng gây đột quỵ và suy tim. Trong vòng 5 năm gần đây, có một số phân tích gộp phát hiện cường giáp (cả rõ và dưới lâm sàng) phối hợp với tăng tỷ lệ tử vong tim mạch, trong đó RN kéo dài đóng vai trò quan trọng [49].

Nghiên cứu của Osman (2007) trên 393 BN cường giáp, theo dõi trung bình 66 tháng, có 26 BN cường giáp bị tử vong, còn nhóm chứng có 12 người tử vong [7].

1.3.5. Điều trị rung nhĩ do cường giáp

Điều trị RN nhằm 3 mục tiêu: kiểm soát tần số, phòng huyết khối và điều chỉnh nhịp, những mục tiêu này không tách rời nhau [46, 11, 35]. Thực tế việc điều trị RN ở các BN cường giáp gặp nhiều thách thức, cần tuân theo các hướng dẫn điều trị chung, trừ việc tái lập nhịp xoang cần đợi đến khi BN đạt bình giáp [50].

1.3.5.1. Điều trị chuyển rung nhĩ thành nhịp xoang

** Hướng điều trị:*

Do cường giáp là nguyên nhân gây RN nên cần đưa BN về bình giáp càng sớm càng tốt và tránh để tái phát cường giáp [51]. Không điều trị chuyển nhịp khi BN còn cường giáp vì dù thành công thì nguy cơ tái phát là rất lớn.

Với đa số BN cường giáp có RN mà không kèm theo biến chứng tim mạch khác như suy tim hay đau ngực thì điều trị thuốc KGTTH và chẹn beta là thích hợp và đủ để đưa được về nhịp xoang và hạn chế nguy cơ gây suy tim [10].

Chuyển nhịp bằng shock điện có hiệu quả cao hơn chuyển nhịp bằng thuốc.

** Điều trị cường giáp:*

Nền tảng của điều trị BN cường giáp có RN là đưa về bình giáp sớm và bền vững vì phục hồi được bình giáp thường đi kèm chuyển RN thành nhịp xoang [51]. Trong nghiên cứu của Nakazawa, 62% BN hết RN trong vòng 8 tuần sau khi đạt bình giáp [10] nhưng sau 3 tháng thì khả năng chuyển nhịp tự nhiên là rất thấp. Khi đó có chỉ định điều trị chuyển nhịp bằng thuốc hoặc shock điện nếu BN vẫn còn RN. Tỷ lệ chuyển nhịp xoang thấp hơn nếu BN lớn tuổi, bị RN kéo dài hoặc có bệnh tim khác. Trong 1 nghiên cứu khác trên 256 BN được điều trị cường giáp bằng phẫu thuật, 23% có RN. Sau khi đạt bình giáp, 47% số BN RN trở về nhịp xoang và số còn lại cũng có đáp ứng tốt hơn với các thuốc chống loạn nhịp.

Osman nghiên cứu 29 BN cường giáp có RN. Sau khi được điều trị thuốc KGTTH, 11 BN trở về và duy trì được nhịp xoang, gồm 5 BN chuyển nhịp tự nhiên (sau 18 ± 3 tuần), 4 BN nhờ thuốc (sau 20 ± 6 tuần, verapamil và sotalol), và 2 BN nhờ shock điện [7].

** Điều trị chuyển nhịp bằng thuốc hoặc shock điện:*

Chỉ đặt ra nếu BN đã đạt bình giáp trên 3 tháng mà RN vẫn tồn tại vì sẽ rất khó duy trì được nhịp xoang khi vẫn cường giáp. Các thuốc có hiệu quả với chuyển nhịp RN là Amiodarone, Dofetilide, Flecainide, Ibutilide, Propafenone. Các thuốc có hiệu quả trong duy trì nhịp xoang là Amiodarone, chẹn beta, Dofetilide, Disopyramide...[46] tuy nhiên có rất ít nghiên cứu đề cập đến việc sử dụng thuốc duy trì nhịp xoang sau chuyển nhịp bằng thuốc ở các BN cường giáp, ngoại trừ 1 nghiên cứu sử dụng Disopyramide [52]. Riêng Amiodarone do có khả năng gây cường giáp nên bị hạn chế sử dụng để điều trị RN ở BN cường giáp. Ở Việt Nam, do sự khan hiếm các thuốc nên hầu như không thấy có nghiên cứu về điều trị chuyển nhịp RN bằng thuốc.

So với chuyển nhịp bằng thuốc thì shock điện có hiệu quả cao hơn. Nakazawa đưa ra khuyến cáo thời điểm tiến hành shock điện nên là 16 tuần sau khi bình giáp [10]. Không nên shock điện cho các BN có RN trên 1 năm. Các BN shock điện phải được điều trị chống đông 3 tuần trước và 4 tuần sau shock điện để tránh nguy cơ đột quy. Các BN này phải được làm siêu âm tim qua thực quản để phát hiện cục máu đông trong nhĩ trái và tiểu nhĩ trái, nếu có là chống chỉ định shock điện.

Ở Việt Nam shock điện đã được sử dụng từ rất lâu trong điều trị RN do hẹp van 2 lá nhưng chỉ có rất ít nghiên cứu điều trị RN do cường giáp, ví dụ như nghiên cứu của N. N. Bình [18].

- *Điều trị chuyển nhịp bằng các phương pháp khác:*

Triệt nút nhĩ-thất:

Phương pháp triệt đốt RN qua catheter, đặc biệt ở BN bị RN kịch phát, để loại bỏ các ổ kích thích, chủ yếu ở tĩnh mạch phổi, nhưng cũng có thể ở thành sau nhĩ trái, tĩnh mạch chủ trên, tĩnh mạch Marshall, và xoang vành [43]. Những BN có triệu chứng do không kiểm soát được nhịp tim hoặc bị giảm chức năng thất trái do nhịp tim nhanh thì có thể làm triệt đốt bó His nối nhĩ - thất, thực hiện đồng thời với đặt một máy tạo nhịp để duy trì nhịp tim sinh lý. Trong thử nghiệm AFFIRM ở 2207 BN, có 5% số BN được đốt nút nhĩ thất sau điều trị nội khoa thất bại. Đốt qua Catheter ở đường vào nhĩ dưới với nút nhĩ thất làm chậm tần số thất trong RN và cải thiện triệu chứng mà không cần đặt máy tạo nhịp [11].

Tỷ lệ thành công của phương pháp này dao động từ 54 - 84%, sau thời gian theo dõi trung bình là 12 tháng [16, 43]. Tác dụng phụ ở một số BN là ho do năng lượng sóng radio tác động vào tĩnh mạch chủ trên gần khí quản, đôi khi có BN bị đau [43]

Điều trị ngoại khoa:

Một số phẫu thuật (ví dụ Maze) có thể phòng ngừa RN, với tỷ lệ thành công từ 70 - 95%. Nó có vai trò điển hình cho BN cần đạt được nhịp xoang để làm giảm triệu chứng mà lại không đáp ứng với thuốc chống loạn nhịp và triệt đốt qua catheter. Có bằng chứng cho thấy phẫu thuật giúp làm giảm nguy cơ đột quỵ, suy tim và làm tăng thời gian sống thêm [16].

** Điều trị thuốc duy trì nhịp xoang*

Bắt đầu hoặc trước khi chuyển nhịp để cố gắng duy trì nhịp xoang. Tuy nhiên chúng tôi thấy rất ít nghiên cứu đề cập đến việc sử dụng thuốc duy trì nhịp xoang sau chuyển nhịp bằng thuốc ở các BN cường giáp, ngoại trừ 1 nghiên cứu sử dụng Disopyramide. Riêng Amiodarone do có khả năng gây cường giáp nên bị hạn chế sử dụng để điều trị RN ở BN cường giáp.

1.3.5.2. Điều trị khác

* Kiểm soát nhịp thất:

Chỉ định này là bắt buộc ở các BN có hội hộp đánh trống ngực nhiều và khó thở. Mục tiêu là không chế nhịp thất < 100 lúc nghỉ và < 180 lần/phút lúc gắng sức để đảm bảo chức năng tim được tối ưu. Với các BN bị RN kéo dài, điều trị ban đầu nên bằng các thuốc làm giảm dẫn truyền qua nút nhĩ thất để làm giảm nhịp trước khi quyết định chiến lược điều trị lâu dài tùy từng BN. Theo nhiều tác giả, kiểm soát tốt tần số (cùng với điều trị chống đông hợp lý) có thể đạt kết quả tương đương điều trị chuyên nhịp [46].

Các thuốc được khuyến cáo sử dụng trong điều trị RN là chẹn beta (metoprolol, propranolol, esmolol...). Nếu có chống chỉ định thì thay thế bằng thuốc chẹn kênh Calci (Verapamil, Diltiazem), digoxin hoặc amiodarone do có khả năng làm giảm dẫn truyền qua nút nhĩ thất theo các cơ chế khác nhau [35]. Verapamil và Diltiazem tác động vào kênh calci tít L, chẹn beta kéo dài thời gian trơ (nút) nhĩ thất bằng tác động lên receptor beta-adrenergic, digoxin làm tăng trương lực phó giao cảm.

Hiệu quả của Digitalis trong điều trị RN ở BN cường giáp có thể thấp do độ thanh thải tăng cộng với sự giảm nhạy cảm của tim cường giáp với thuốc [46]. Thận trọng khi điều trị các thuốc chẹn calci, đặc biệt là đường tĩnh mạch vì tác dụng phụ gây hạ HA do tác động lên các tế bào cơ trơn tiểu động mạch có thể đưa đến tụt HA cấp tính và truy tim mạch.

* Điều trị BN có đau ngực kèm theo [53, 54]:

Nếu BN có cường giáp nặng hoặc kèm theo đau thắt ngực không ổn định do bệnh mạch vành hoặc co mạch thì nên giảm nhanh nhịp tim bằng thuốc chẹn beta đường tĩnh mạch. Để tránh tác dụng phụ thì các BN này cần được theo dõi sát về huyết động. Các thuốc chẹn beta còn có tác dụng làm giảm các triệu chứng liên quan đến receptor beta như run tay và lo âu. Thường cần

dùng liều thuốc chẹn beta cao hơn vì có tăng độ thanh thải thuốc do cường giáp. Trong nhóm này, propranolol có ưu thế làm giảm T4 thành T3 ở mô ngoại biên, tuy nhiên tác dụng này chỉ có giá trị rất nhỏ và các thuốc chẹn beta chọn lọc trên tim có thời gian bán hủy dài hơn có tác dụng tương đương.

** Điều trị BN có suy tim xung huyết[50]*

Nên nhớ là có cường giáp không loại trừ khả năng có nguyên nhân khác gây suy tim. Đầu tiên cần phân biệt được tình trạng xung huyết với suy tim trên lâm sàng. Bằng cách hỏi bệnh sử, khám lâm sàng cẩn thận và làm siêu âm Doppler tim để phát hiện các bệnh lý về cấu trúc hoặc chức năng tim như bệnh cơ tim do nhịp nhanh, các bệnh lý tim mạch khác bị thúc đẩy bởi RN gồm bệnh mạch vành, tăng huyết áp, bệnh van tim hoặc tràn dịch màng tim... [50].

Ở các BN có cường giáp kèm theo suy tim xung huyết, điều trị bằng lợi tiểu như furosemide giúp giải quyết tình trạng thừa dịch. Digoxin tác dụng kém hơn so với người bình giáp vì bị kháng tác dụng tương đối [35]. Một phần là do lượng dịch thừa nhiều hơn và nhu cầu cần ức chế mạnh hơn hoạt động của kênh vận chuyển Na-K-ATPase ở cơ tim. Do vậy có thể xảy ra hiện tượng ngộ độc ở liều có tác dụng tim mạch yếu. Mặc dù có hạn chế này nhưng vẫn có thể chỉ định digoxin cho BN có cả suy tim xung huyết và rung nhĩ.

Nên cân trọng khi dùng thuốc chẹn beta cho BN suy tim, có thể chỉ định nếu có cơ sở cho rằng nhịp tim nhanh góp phần gây suy tim. Có thể điều trị thử bằng các thuốc có thời gian tác dụng ngắn như esmolol đường tĩnh mạch trong điều kiện theo dõi chặt huyết động.

** Điều trị chống đông:*

Vấn đề dùng thuốc chống đông cho các BN cường giáp có RN còn nhiều tranh cãi. Mặc dù các nghiên cứu in vivo và in vitro chứng minh có tình trạng tăng đông máu ở các BN cường giáp nhưng không đủ bằng chứng để kết luận rối loạn này có thể làm tăng nguy cơ tắc mạch. Trong 1 nghiên cứu ở 610

BN cường giáp, Palle thấy nguy cơ bị tai biến mạch não cao hơn ở những người bị cường giáp với tần xuất cao nhất là ở những BN già, và có vẻ tuổi cao là yếu tố nguy cơ gây tắc mạch quan trọng hơn RN [48]. Irwin nhận định ở những BN cường giáp có RN, yếu tố nguy cơ chính gây huyết khối đường như là tuổi cao chứ không phải là RN, vì vậy nên thận trọng dùng thuốc chống đông cho các BN trẻ tuổi, không có bệnh tim, hay tăng HA hay các yếu tố nguy cơ gây huyết khối khác [29]. Vì thế một số tác giả cho rằng không cần dùng chống đông cho các BN trẻ tuổi, thời gian bị RN ngắn (dưới 3 tháng) và không có bệnh tim đi kèm. Ở những BN bị RN kéo dài, tuổi > 50, và đặc biệt là BN có bệnh tim thực thể có nguy cơ cao bị tắc mạch thì có chỉ định dùng thuốc chống đông [46, 55]. Liều warfarin ban đầu (loading) là tương đương nhưng liều duy trì có thể thấp hơn người bình giáp vì có sự tăng thanh thải các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K ở BN cường giáp [48].

Các hướng dẫn điều trị gần đây đều thống nhất rằng các BN RN chuẩn bị chuyển nhịp (dù bằng phương pháp nào) đều cần được điều trị chống đông. Các BN lớn tuổi có nguy cơ đặc biệt cao bị chảy máu nên phải theo dõi chặt thời gian prothrombin khi dùng wafarin [29, 48].

1.3.6. Các yếu tố tiên lượng khả năng trở về nhịp xoang của rung nhĩ do cường giáp

1.3.6.1. Tuổi cao

Hầu hết các BN cường giáp có RN đều ở độ tuổi > 40. Cũng giống như trong cộng đồng, tỉ lệ RN tăng theo tuổi và nguy cơ tồn tại RN cũng tăng theo tuổi. Các BN lớn tuổi dễ có các bệnh lý tim mạch đi kèm, là nguyên nhân thuận lợi cho sự xuất hiện RN, nhất là ở những người trên 70 tuổi.

Nghiên cứu của Fierro trên 256 BN cường giáp được điều trị phẫu thuật. Có 23% BN bị RN trước mổ. Sau mổ, 47% trong số này chuyển thành nhịp xoang, số còn lại cũng có đáp ứng tốt hơn với điều trị chống loạn nhịp. Chuyển nhịp xoang xảy ra chủ yếu ở các BN dưới 50 tuổi [56].

Nghiên cứu của Osman trên 393 BN cường giáp được điều trị bằng thuốc KGTTH. Các yếu tố dự báo sự tồn tại của loạn nhịp tim sau khi đã đạt bình giáp gồm tuổi > 50, nồng độ FT4 lúc mới chẩn đoán > 40 pmol/l, và có bệnh đái tháo đường [7]. Nghiên cứu của Shimizu thấy các BN trên 60 tuổi, có thời gian bị RN kéo dài thì khó có khả năng chuyển về nhịp xoang [52].

1.3.6.2. Thời gian bị rung nhĩ

Khá nhiều nghiên cứu cùng đi đến kết luận rằng yếu tố chính quyết định khả năng chuyển nhịp xoang ở BN cường giáp là thời gian bị RN. Nghiên cứu của Nakazawa trên 163 BN thấy 3/4 các trường hợp RN chuyển nhịp xoang xảy ra trong vòng 3 tuần đầu tiên sau khi bình giáp. Khả năng chuyển nhịp xoang tự nhiên là rất khó ở các BN có thời gian RN, tính đến khi bình giáp, là trên 13 tháng hoặc vẫn còn RN sau khi đã đạt bình giáp trên 4 tháng [10].

Nghiên cứu của Scott trên 75 BN Basedow có RN, được điều trị I^{131} , thấy 30/33 BN suy giáp chuyển nhịp xoang xuất hiện suy giáp trong vòng 6 tháng sau khi điều trị iode phóng xạ. Kết quả này chứng tỏ điều trị thoát cường giáp sớm sẽ làm tăng tỉ lệ chuyển nhịp xoang [57]. Tương tự nghiên cứu của N.N.Bình trên 56 BN cũng thấy tỉ lệ chuyển nhịp xoang ở nhóm được điều trị cường giáp bằng phẫu thuật cao hơn nhóm điều trị nội khoa (66,6% so với 32,3%) có lẽ nhờ đạt bình giáp sớm hơn và ổn định hơn [18].

Nghiên cứu của Osman trên 29 BN cường giáp có RN gồm 21 BN mới được phát hiện RN và 8 BN có RN từ trước. Tất cả các BN được điều trị đạt bình giáp bằng thuốc KGTTH. Kết quả, 7/8 BN RN từ trước vẫn còn RN. Trong số 15 BN RN mới, có 5 BN chuyển về nhịp xoang (tất cả đều bình giáp

và đều là RN kịch phát), 10 BN vẫn còn RN (6 BN bình giáp, 4 BN vẫn còn cường giáp). Có tới 5/6 BN RN kịch phát đã tự chuyển về nhịp xoang [7].

1.3.6.3. Nhĩ trái giãn rộng

Đa số các BN cường giáp có RN có nhĩ trái giãn rộng trên siêu âm so với dưới 7% các BN cường giáp có nhịp xoang. Nghiên cứu của Evangelopoulou thấy tỉ lệ bị sa van 2 lá tăng cao ở các Basedow và viêm tuyến giáp Hashimoto, mà sa van 2 lá lại thúc đẩy giãn rộng nhĩ trái và xuất hiện RN [58].

Nghiên cứu của Iwasaki ở 92 BN Basedow, 21% (19) BN có RN, tất cả đều trên 40 tuổi. Siêu âm tim phát hiện nhĩ trái giãn rộng (> 40 mm) ở 2% số BN trên 40 tuổi không có RN và 94% BN trên 40 tuổi có RN [37].

Tuy nhiên nghiên cứu của Sanfilippo đo kích thước nhĩ trái ở 15 BN RN tại 2 thời điểm cách nhau 20,6 tháng thấy kích thước nhĩ trái tăng có ý nghĩa, tác giả lý giải sự tăng kích thước này chính là hậu quả của RN. Theo tổng kết thấy 5/6 nghiên cứu có mối tương quan nghịch giữa RN và đường kính nhĩ trái. Tuy nhiên không có ngưỡng kích thước nhĩ trái được xác định để dự báo khả năng chuyển nhịp thành công [59].

1.3.6.4. Có bệnh tim mạch khác đi kèm như tăng HA, suy tim, bệnh thấp tim:

Nghiên cứu của Osman trên 29 BN có RN do cường giáp. Các yếu tố dự báo độc lập khả năng chuyển nhịp thành công là HA tâm thu thấp hơn và dễ đạt suy giáp lần đầu hơn [7].

1.4. Cường giáp dưới lâm sàng

1.4.1. Định nghĩa và nguyên nhân cường giáp dưới lâm sàng

Cường giáp dưới lâm sàng được định nghĩa là nồng độ TSH thấp, với T3, T4 bình thường và BN không có triệu chứng lâm sàng của cường giáp. Tỉ lệ cường giáp dưới lâm sàng vào khoảng 0,5-3,9% người trưởng thành và 11,8% ở người già [60].

Cường giáp dưới lâm sàng có thể do các nguyên nhân nội sinh như bệnh Basedow, bướu đa nhân, bướu nhân độc hoặc do nguyên nhân ngoại sinh như điều trị thyroxine (chiếm tỉ lệ chủ yếu).

1.4.2. Nguy cơ gây rung nhĩ của cường giáp dưới lâm sàng:

Năm 1990, Tenerz là người đầu tiên báo cáo sự tăng cao tần xuất bị RN ở những người bị cường giáp dưới lâm sàng. Từ đó đến nay đã có khá nhiều nghiên cứu về nguy cơ gây RN của cường giáp dưới lâm sàng. Kết luận là các BN này có nguy cơ bị RN cao gấp 3-5 lần so với người bình thường, nguy cơ còn cao hơn nữa ở nhóm BN trên 60 tuổi [12, 14, 61].

Ngoài ra cường giáp dưới lâm sàng cũng phối hợp với tăng tử suất và bệnh suất, chủ yếu do bệnh lý tim mạch, trong đó RN đóng vai trò chính [60]

1.4.3. Điều trị cường giáp dưới lâm sàng

Điều trị cường giáp dưới lâm sàng còn tranh cãi là do không có nhiều số liệu nghiên cứu, nên khó xác định lợi ích của điều trị. Năm 2005, một uỷ ban gồm các chuyên gia của Hội tuyến giáp Mỹ, Hội nội tiết và Hội các thầy thuốc nội tiết lâm sàng Mỹ đã đưa ra gợi ý điều trị cường giáp dưới lâm sàng dựa trên các bằng chứng như sau [14]:

- Người ≥ 60 tuổi, có tiền sử bệnh tim hoặc có triệu chứng: Nếu TSH $< 0,1$ mU/l thì nên điều trị. Nếu TSH = $0,1 - 0,4$ mU/l thì nên cân nhắc điều trị.

- Người < 60 tuổi, không có tiền sử bệnh tim hoặc triệu chứng: Nếu TSH $< 0,1$ mU/l thì cân nhắc điều trị. Còn nếu TSH = $0,1 - 0,4$ mU/l thì không điều trị.

Theo Shrier, cân nhắc điều trị BN cường giáp dưới lâm sàng bằng kháng giáp trạng liều thấp hoặc I^{131} hoặc cắt tuyến giáp. Thời gian điều trị nội khoa có thể kéo dài 6-12 tháng. Đáp ứng điều trị có thể khác với cường giáp rõ, thường là tốt hơn và ít tái phát hơn [61].

1.5. Một số nghiên cứu về rung nhĩ ở BN cường giáp tại Việt Nam

Trong khoảng thời gian 1969 - 1976, GS Lê Huy Liệu nghiên cứu tại bệnh viện Bạch Mai thấy có 324 BN nhiễm độc giáp, chiếm 45,8% số BN bị bệnh nội tiết chuyển hóa. Trong đó có 22 BN bị RN, chiếm 7,8% và là biến chứng tim mạch phổ biến nhất [3].

Năm 1997, N.N.Bình nghiên cứu trên 56 BN RN do nhiễm độc giáp (47 BN Basedow và 9 BN nhiễm độc giáp do nguyên nhân khác), tuổi từ 13 - 61. Sau khi điều trị đạt bình giáp, các BN được điều trị thuốc chống loạn nhịp hoặc shock điện. Kết quả có 60% BN trở về nhịp xoang (thấp hơn tỷ lệ 73% ở nhóm BN RN do bệnh van tim do thấp). Có 2 BN bị tử vong, chiếm 3,6% số BN nghiên cứu [18]. Kết quả này là khá cao, nhưng tác giả không cho biết thời gian trở về nhịp xoang là bao lâu, có bao nhiêu BN trở về nhịp xoang tự nhiên, và những yếu tố nào có giá trị tiên lượng kết quả điều trị. Một số thông tin quan trọng khác là các BN trẻ (cao nhất là 61 tuổi), 78,6% BN bị nhiễm độc giáp > 2 năm, 67,6% BN có suy tim...[18].

Năm 2007, N.M.P Dung nghiên cứu 35 BN Basedow điều trị nội trú tại Khoa Nội tiết, bệnh viện Bạch Mai, tuổi từ 20 - 66. Kết quả thấy 11/35 (31,4%) BN có RN, trong đó 5,7% BN là RN kịch phát, và 34,4% BN có suy tim, chủ yếu là suy tim toàn bộ. Đáng chú ý là 2/3 số BN bị suy tim có RN và 41,67% số BN suy tim là do Basedow nhiều năm, không điều trị tốt [6]. Đây là nghiên cứu cắt ngang nên không cho biết diễn biến cũng như đáp ứng với điều trị của RN, cũng không đi sâu phân tích các yếu tố liên quan đến RN.

Tại BV Chợ Rẫy, năm 1999, Trần Quang Nam nghiên cứu thấy 37,8% BN cường giáp nhập viện có RN trên điện tim. Còn Thái Văn Hùng (2010) nghiên cứu tại BV Nguyễn Tri Phương ở 130 BN cường giáp mới, thấy tỷ lệ RN là 18,5%.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: là những BN được chẩn đoán xác định cường giáp, dựa vào:

- Lâm sàng có hội chứng cường giáp: nhịp tim nhanh, hồi hộp đánh trống ngực, run tay, ra nhiều mồ hôi, gầy sút cân nhanh nhiều, rối loạn tiêu hoá...

- Và xét nghiệm: TSH giảm $< 0,10$ mU/ml và FT4 tăng $> 22,0$ pmol/l hoặc FT3 tăng $> 6,5$ pmol/l.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn BN vào nghiên cứu

2.1.1.1. Được chẩn đoán cường giáp lần đầu tiên

2.1.1.2. Được xác định có nhịp xoang hoặc rung nhĩ [11]

- Nhịp xoang: dựa vào 3 dấu hiệu trên điện tim:

Có sóng P đứng trước các phức bộ QRST.

Sóng P cách QRS một khoảng PQ không đổi và bình thường (0,11 - 0,20s).

Sóng P đó dương ở D1, V5, V6 và âm ở aVR.

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

2.1.1.3. Có điều trị nội trú tại Khoa Nội tiết, Bệnh viện Bạch Mai

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

- Có tăng FT4 và giảm TSH, không phải do cường giáp: viêm tuyến giáp, do điều trị L-Thyroxine...

- Rung nhĩ do bệnh van tim (hẹp van 2 lá do thấp, van tim nhân tạo, có sửa van tim) [35], bệnh tim bẩm sinh, hoặc đang có tràn dịch màng tim.

- Có tiền sử bệnh mạch vành hoặc tăng huyết áp.

- BN được chẩn đoán rung nhĩ nhưng không có bằng chứng về điện tâm đồ.

- BN có kèm theo bệnh ung thư, các bệnh nội khoa mạn tính nặng như bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, đái tháo đường, suy gan, suy thận từ trước.

- BN có rối loạn điện giải đồ Natri và Kali.

- BN từ chối hoặc không có đủ xét nghiệm theo yêu cầu.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

- Thời gian lấy BN nghiên cứu từ tháng 3/2010 đến tháng 5/2013.

- Thời gian điều trị và theo dõi BN từ tháng 3/2010 đến tháng 12/2013.

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Nội tiết - Bệnh viện Bạch Mai.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Cách chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện, liên tục do RN là biến chứng hiếm gặp của cường giáp, và chỉ chọn những BN cường giáp lần đầu, điều trị nội trú.

2.3.2. Quy trình nghiên cứu và thu thập số liệu: Sơ đồ 2.1

2.3.2.1. *Bước 1:* Khám sàng lọc BN. Tất cả các BN vào điều trị tại khoa Nội tiết, BV Bạch Mai với chẩn đoán cường giáp sẽ được sàng lọc.

* *Khám xác định cường giáp:*

- Hỏi tiền sử, bệnh sử và lý do vào viện
- Khám các triệu chứng cường giáp, bướu cổ, dấu hiệu về mắt của Basedow.
- Khám loại trừ các bệnh nội khoa mạn tính như xơ gan, bệnh phổi mạn...

* *Khám tim mạch:*

- Hỏi bệnh, khám lâm sàng đánh giá các triệu chứng tim mạch:

Nghe tim: Nhịp tim đều hay không đều, tần số tim, tiếng tim bất thường

Khám phát hiện các biểu hiện của suy tim: khó thở, gan to, phù
Đo HA động mạch.

- Làm điện tim 12 chuyển đạo.

2.3.2.2. Bước 2: Chọn BN vào nghiên cứu:

- Sau khi khám, các BN được chia vào 2 nhóm:

Nhóm A: Gồm tất cả các BN cường giáp có rung nhĩ.

Nhóm B: Gồm các BN cường giáp có nhịp xoang. Vì tỷ lệ BN cường giáp có RN thấp, nên chúng tôi không thể chọn BN nhóm B ghép cặp với BN nhóm A về giới, tuổi. Ngoài ra các nghiên cứu cho thấy tuổi chính là yếu tố nguy cơ gây RN, nên chúng tôi tiến hành chọn BN nhóm chứng ngẫu nhiên bằng cách sau mỗi BN có RN sẽ chọn 1 BN có nhịp xoang thỏa mãn các tiêu chuẩn nghiên cứu.

2.3.2.3. Bước 3: Kiểm tra các xét nghiệm đã có ở tất cả các BN thuộc 2 nhóm, làm thêm xét nghiệm các xét nghiệm sau nếu thiếu:

Các xét nghiệm TSH, FT4 (FT3 nếu FT4 bình thường), TRAb, Pro-BNP

Công thức máu, men gan

Siêu âm tuyến giáp, siêu âm doppler tim

Các xét nghiệm khác nếu cần: chụp XQ phổi, xạ hình tuyến giáp

2.3.2.4. Bước 4: Điều trị và theo dõi

Nhóm BN rung nhĩ (nhóm A): Điều trị cường giáp và rung nhĩ theo phác đồ.

Nhóm BN nhịp xoang (nhóm B): hoàn thiện bệnh án nghiên cứu. Sau đó các BN được điều trị cường giáp và tái khám theo phác đồ.

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

2.3.2.6. *Bước 6*: Phân tích số liệu theo các mục tiêu nghiên cứu

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

2.3.3.1. *Điều trị nội khoa*

- **Chỉ định cho những BN** Basedow có bướu to độ I-II; BN có điều kiện điều trị lâu dài, BN không có tăng men gan

• **Thuốc kháng giáp trạng tổng hợp** được lựa chọn là nhóm Imidazol, đại diện là Thyrozol 5 mg (Thiamazole).

- Các BN được sử dụng liều cao trong 4-8 tuần để nhanh chóng đạt bình giáp. Liều cụ thể phụ thuộc mức độ cường giáp và cân nặng của BN [62].

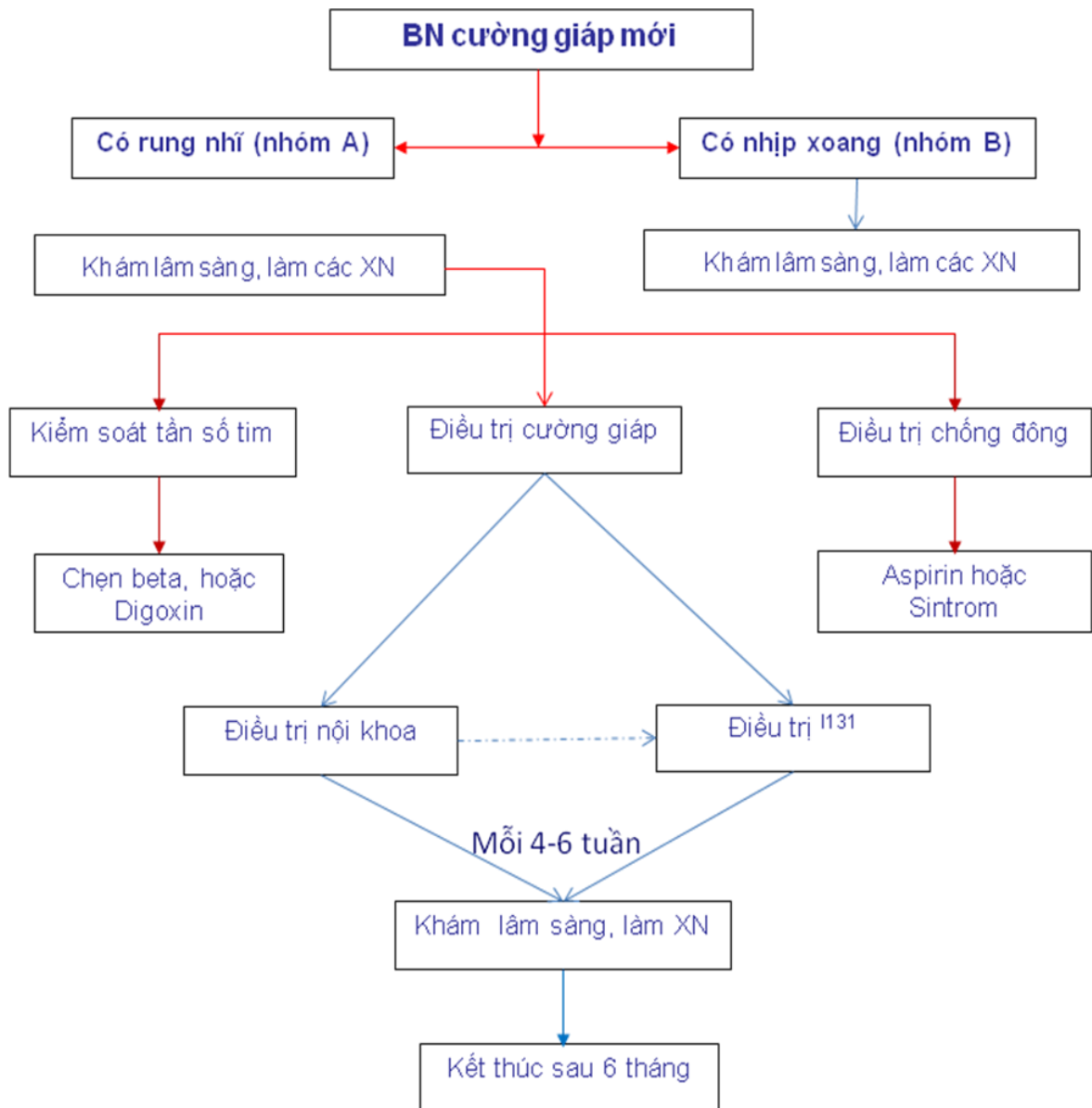
Nếu $FT4 > 57$ pmol/L: Có thể bắt đầu bằng Thyrozol 5mg x 4 - 6 viên/ngày chia 2 lần, sau ăn sáng và tối.

Nếu $FT4 \leq 57$ pmol/L: Có thể bắt đầu bằng Thyrozol 5mg x 2-3 viên/ngày chia 1 - 2 lần, sau ăn sáng hoặc sáng và tối.

- Sau khi bình giáp, các BN được điều trị và theo dõi thêm cho đến hết thời gian nghiên cứu (và sau đó nữa).

- **Thuốc chẹn beta** để kiểm soát nhịp tim và làm giảm run tay, đỡ hồi hộp: xem phần 2.3.4.1

- Những BN lo lắng nhiều, mất ngủ được cho thuốc an thần Benzodiazepin 5mg (Seduxen, Diazepam...), ngày 1 viên vào buổi tối.



Sơ đồ 2.1. Tóm tắt điều trị BN cường giáp có rung nhĩ trong nghiên cứu

2.3.3.2. Điều trị I^{131}

- **Chỉ định:**

- Cường giáp có kèm suy tim, có tăng men gan.
- BN có giảm bạch cầu hạt $< 2G/L$ hoặc bị dị ứng thuốc KGTTH.
- BN lớn tuổi hoặc BN không có điều kiện điều trị nội khoa lâu dài: ở xa, không có điều kiện đi khám bệnh thường xuyên
- BN có bướu nhân độc (đơn hoặc đa nhân) tuyến giáp.

- **Các bước điều trị I¹³¹ gồm:**

- Đo độ tập trung I¹³¹ sau 2h và 24h, và xạ hình tuyến giáp tại Trung tâm Y học hạt nhân - BV Bạch Mai.

- Điều trị I¹³¹ tại Trung tâm Y học hạt nhân - BV Bạch Mai:

Những BN có độ tập trung I¹³¹ cao (sau 2h > 40% và sau 24h >60%) sẽ được uống 1 liều điều trị I¹³¹. Liều được tính dựa trên khối lượng tuyến giáp (g) qua siêu âm và độ tập trung I¹³¹ sau 24h.

Những BN có suy tim nặng, cường giáp nặng sẽ được cho điều trị thuốc KGTTH trước 1 - 2 tuần. Thuốc được lựa chọn là Thiamazole.

- Những BN có độ tập trung I¹³¹ thấp hoặc từ chối điều trị I¹³¹ sẽ được cho điều trị nội khoa hoặc phẫu thuật (nếu không có chống chỉ định) sau khi đã điều trị nội khoa đạt bình giáp.

2.3.3.3. Điều trị phẫu thuật:

- **Chỉ định:**

- Bướu giáp to, bướu nằm trong lồng ngực hoặc bướu gây chèn ép nhiều.
- Basedow không có điều kiện điều trị nội khoa lâu dài.

- **Phương pháp:**

- Các BN được điều trị nội khoa về bình giáp.
- Điều trị Lugol trong 1 tuần trước mổ.
- Mổ cắt tuyến giáp gần hoàn toàn hoặc cắt nhân tuyến giáp tại Khoa Tai Mũi Họng - BV Bạch Mai.

2.3.3.4. Theo dõi điều trị cường giáp:

Sau khi ra viện, tất cả các BN được hẹn/ gọi điện yêu cầu khám lại sau mỗi 4-6 tuần để đánh giá kết quả điều trị. Nội dung mỗi lần khám:

- Khám lâm sàng về tình trạng cường giáp và tim mạch. Lưu ý xem tình trạng rối loạn nhịp tim.

- Các xét nghiệm bắt buộc: FT4, TSH, điện tim.

- Các xét nghiệm hỗ trợ: công thức máu, TRAb, men gan, siêu âm tim.

- Điều chỉnh liều và loại thuốc để đạt và duy trì bình giáp, và kiểm soát tần số tim (nhịp thất) đạt mục tiêu. Nếu còn cường giáp hoặc bị dị ứng thuốc thì xem xét chuyển sang điều trị theo phương pháp khác (với điều trị nội, phẫu thuật) hoặc điều trị lần 2 (với điều trị I¹³¹).

2.3.4. Điều trị rung nhĩ: Theo sơ đồ 2.2

2.3.4.1. Điều trị RN khi còn cường giáp: Thực hiện song song 3 biện pháp

- **Điều trị cường giáp tích cực:** xem phần 2.3.3

- **Kiểm soát tần số thất ở BN:**

- BN không suy tim hoặc suy tim nhẹ: sử dụng 1 trong các loại thuốc chẹn beta đường uống sau nhằm mục tiêu khống chế nhịp tim ≤ 90 c/ph:

Metoprolol (Betaloc, Betaloc zok) viên 25 và 50 mg, liều 12,5- 100 mg/ng

Bisoprolol (Concor) viên 2,5 và 5mg, liều 1,25 - 10mg/ngày

Không dùng thuốc chẹn beta nếu BN có suy tim NYHA III, EF < 40%, suy nút xoang hoặc block nhĩ thất cấp II, III.

- BN có suy tim NYHA III-IV: Cho uống Digoxin 0,25mg x 1 viên/ngày hoặc tiêm tĩnh mạch 1/2 - 1 ống Isolanide (hoặc Cedilanide) 0,4mg. Sau đó điều chỉnh liều dựa theo đáp ứng của BN. Có thể cho thêm lợi tiểu (lợi tiểu quai hoặc thiazide) nếu có suy tim xung huyết.

- Nếu BN có triệu chứng đau ngực, tụt HA, suy tim sẽ được điều trị tại phòng cấp cứu, có hội chẩn với chuyên khoa tim mạch.

- **Điều trị chống đông:** Theo hướng dẫn của AHA/ACC/ESC năm 2006 [63]

- Các BN có RN trở về xoang trong vòng 48h: Không điều trị chống đông.

- Các BN có RN kéo dài > 48h thì điều trị thuốc chống đông đường uống theo hướng dẫn của thang điểm CHADS₂.

Bảng 2.1. Cách tính điểm nguy cơ đột quỵ theo thang điểm CHADS₂

Đặc điểm	Điểm số
Suy tim xung huyết (Congestive Heart Failure)	1
Tăng huyết áp (Hypertension)	1
Tuổi ≥ 75 (Age)	1
Đái tháo đường (Diabetes)	1
Đột quỵ/ TIA/ Huyết khối (Stroke/TIA/TE)	2

Điểm = 0: Uống Aspirin 100 mg/ngày

Điểm = 1: Uống Aspirin 100 mg/ngày hoặc Sintrom

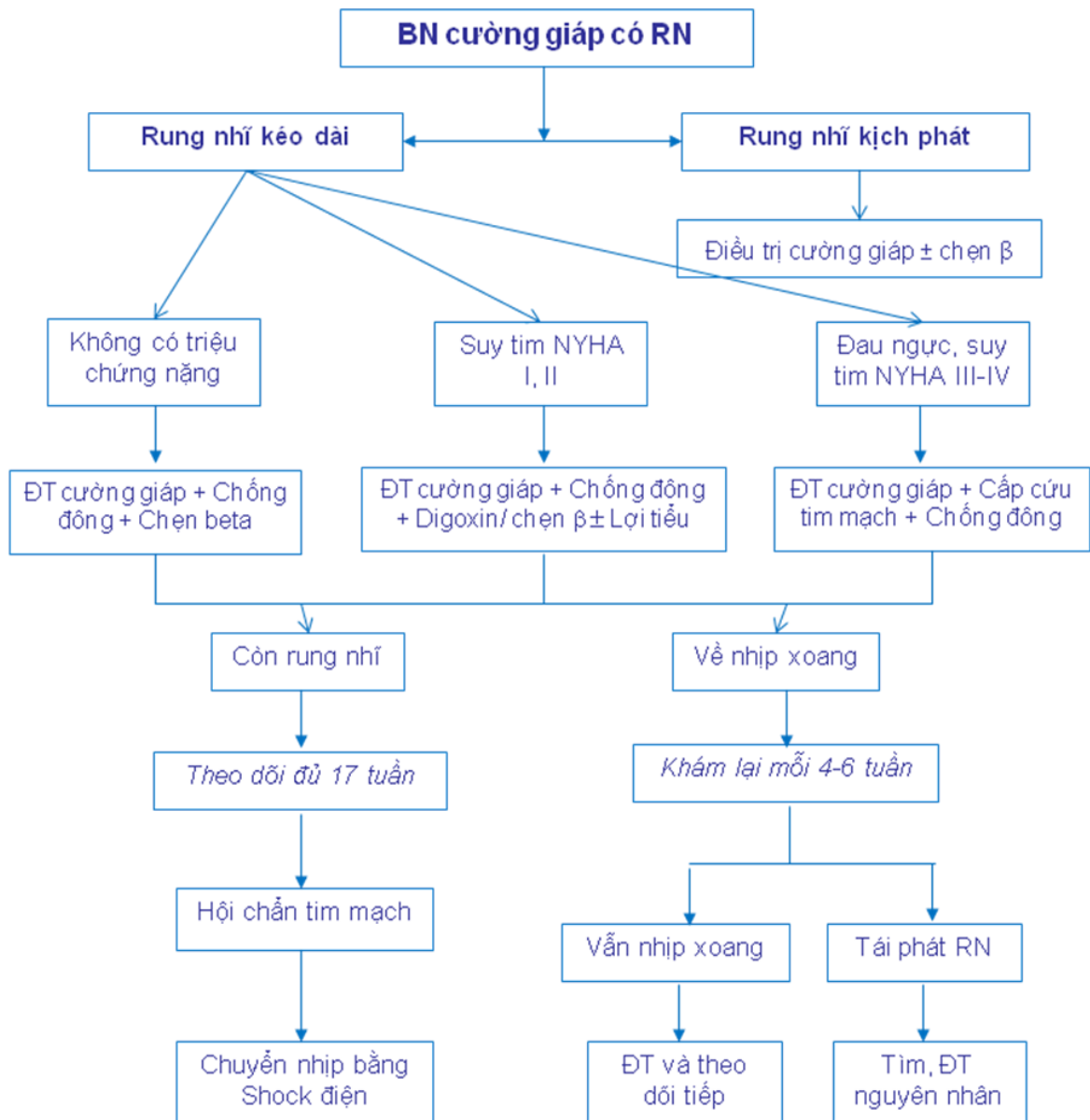
Điểm > 1: Uống Sintrom, liều bắt đầu 1/4 viên 4mg/ngày. BN được xét nghiệm INR định kỳ để đạt INR mục tiêu là 2,5 (dao động từ 2,0 - 3,0).

2.3.4.2. Điều trị và theo dõi rung nhĩ sau khi BN đã đạt bình giáp

Tất cả các BN vẫn được điều trị cường giáp theo phác đồ duy trì, và được khám lại mỗi 4-8 tuần để đánh giá tình trạng cường giáp và RN.

Với các BN còn RN sau khi đạt bình giáp: Tiếp tục dùng thuốc chống đông, thuốc chẹn beta hoặc digoxin để kiểm soát nhịp thất cho đến khi hết RN hoặc tới 17 tuần (4 tháng) sau khi đạt bình giáp. Nếu còn RN sau 17 tuần sẽ được hội chẩn Bác sỹ chuyên khoa về rối loạn nhịp tim để xét shock điện chuyển nhịp tại Viện Tim mạch. Trước shock điện, BN được làm siêu âm tim qua thực quản để xem có cục máu đông trong nhĩ và tiểu nhĩ. Nếu không có thì có thể điều trị shock điện được.

Với các BN đã trở về nhịp xoang sẽ theo dõi thêm cho đủ thời gian tối thiểu là 26 tuần (6 tháng). Tại mỗi lần khám, BN được kiểm tra về lâm sàng và làm điện tim để kiểm tra có bị tái phát RN không. Xét nghiệm FT4 và TSH để đánh giá chức năng tuyến giáp.



Sơ đồ 2.2: Tóm tắt điều trị rung nhĩ trong giai đoạn còn cường giáp

2.3.4.3. Theo dõi các biến chứng có liên quan đến rung nhĩ: Trong suốt quá trình nghiên cứu, các BN có RN sẽ được đánh giá và theo dõi thêm về:

- Suy tim: Các trường hợp suy tim mới xuất hiện hoặc nặng lên
- Nhồi máu não.
- Ghi nhận mọi trường hợp tử vong.

2.3.5. Các chỉ tiêu nghiên cứu (biến số nghiên cứu)

2.3.5.1. Cường giáp: TSH < 0,1 μ U/mL và FT4 > 22 pmol/L theo tiêu chuẩn phân chọn BN nghiên cứu

2.3.5.2. Bình giáp: Khi nồng độ TSH về bình thường.

2.3.5.3. Nguyên nhân cường giáp: chia làm 3 nhóm theo Osman [7]

Basedow: Có hội chứng cường giáp \pm 1 trong 3 dấu hiệu đặc hiệu là bướu mạch, lồi mắt, phù niêm trước xương chày hoặc TRAb tăng.

Bướu nhân độc: Có hội chứng cường giáp + Bướu nhân tuyến giáp (xác định trên siêu âm). Làm xạ hình tuyến giáp thấy có nhân nóng.

Cường giáp do các nguyên nhân khác.

2.3.5.4. Phân độ bướu cổ: Theo Tổ chức Y tế thế giới từ độ 0 (không sờ thấy, không nhìn thấy tuyến giáp) đến độ 3 (bướu cổ to nhiều, nhìn thấy từ xa)

2.3.5.5. Nhịp xoang: Sóng P đứng trước các phức bộ QRST, cách QRS một khoảng PQ không thay đổi; và sóng P đó dương ở D1, V5, V6 và âm ở aVR.

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

• Phân loại rung nhĩ dựa trên triệu chứng lâm sàng và điện tim [11, 35]:

- RN kịch phát: RN kết thúc trong vòng 7 ngày từ khi xuất hiện
- RN dai dẳng: RN liên tục kéo dài trên 7 ngày
- RN kéo dài: RN liên tục kéo dài trên 12 tháng.
- RN mạn tính: RN kéo dài, BN và thầy thuốc quyết định ngừng can thiệp để phục hồi và/hoặc duy trì nhịp xoang

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

2.3.5.8. Suy tim

Định nghĩa theo khuyến cáo của Hội Tim mạch Việt Nam [11, 64]. Phân mức độ suy tim từ độ NYHA I đến độ IV theo Hội Tim mạch học New York

Bảng 2.2. Phân độ suy tim theo chức năng của NYHA

Độ I	Không bị hạn chế khả năng hoạt động thể lực: các vận động thông thường không gây mệt, khó thở hay hồi hộp
Độ II	Hạn chế nhẹ vận động thể lực. BN khỏe khi nghỉ ngơi; vận động thể lực mức độ thông thường gây mệt mỏi, hồi hộp, khó thở hay đau ngực
Độ III	Hạn chế nhiều vận động thể lực. Mặc dù BN khỏe khi nghỉ ngơi nhưng chỉ cần vận động nhẹ đã có triệu chứng cơ năng
Độ IV	Không vận động thể lực nào không gây khó chịu. Triệu chứng cơ năng của suy tim xảy ra ngay khi nghỉ ngơi, chỉ một vận động thể lực nhẹ cũng làm gia tăng triệu chứng cơ năng

2.3.5.9. *Các thông số trên siêu âm tim:* Theo khuyến cáo của Hội Tim mạch Việt Nam, Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ (ACC), Hội siêu âm tim Hoa Kỳ và Hội Tim mạch châu Âu (ESC) có tham khảo giá trị được coi là bất thường tại Viện Tim mạch, BV Bạch Mai.

- Đường kính nhĩ trái: Bình thường ≤ 35 mm [65].

- Phân suất tống máu (EF): Theo Hội tim mạch Việt Nam [64], Hội tim mạch châu Âu [66] và Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ [67]:

Tăng (hyperdynamic): $EF > 70\%$

Bình thường: $EF = 50 - 70\%$

Suy tim có chức năng tâm thu thất trái bào tồn: $EF \geq 50\%$

Suy tim có chức năng tâm thu thất trái thay đổi nhẹ: EF từ 40 – 49%

Suy tim có chức năng tâm thu thất trái giảm: $EF < 40\%$

- Áp lực ĐM phổi: Tăng áp ĐM phổi khi áp lực ĐM phổi trung bình lúc nghỉ > 25 mmHg, và tăng áp ĐM phổi được chia làm 3 mức độ [68-70]:

Tăng nhẹ: Áp lực ĐM phổi từ 25 đến 40 mmHg

Tăng vừa: Áp lực ĐM phổi từ 41 - 55 mmHg

Tăng nặng: Áp lực ĐM phổi > 55 mmHg

2.3.5.10. Các thông số khác

- Tuổi BN: Tính theo năm

- Thời gian có triệu chứng cường giáp (tháng)

- Thời gian bị RN (tháng): kể từ khi BN được phát hiện/ chẩn đoán RN tại một cơ sở y tế, có ghi lại chẩn đoán hoặc có lưu lại điện tâm đồ. Lấy mốc 4 tháng vì ở BN cường giáp, nếu RN dưới 4 tháng thì khả năng tự chuyển về nhịp xoang sẽ cao hơn [71].

- Tăng HA: theo JNC VII, chẩn đoán tăng HA khi HA tâm thu ≥ 140 mmHg và/hoặc HA tâm trương ≥ 90 mmHg.

2.3.6. Công cụ, phương tiện, trang thiết bị cho thu thập số liệu nghiên cứu

2.3.6.1. Bệnh án được làm theo mẫu thống nhất (xem phần phụ lục).

2.3.6.2. Các xét nghiệm sinh hoá máu tại Khoa sinh hoá - BV Bạch Mai

- Xét nghiệm hormon tuyến giáp FT3 và FT4 theo phương pháp miễn dịch phóng xạ cạnh tranh (RIA). Giá trị bình thường của FT4 = 12 - 22 pmol/l, và FT3 = 3,5 - 6,5 pmol/l.

- Xét nghiệm TSH theo phương pháp miễn dịch phóng xạ không cạnh tranh (IRMA). Giá trị bình thường của TSH = 0,27 - 4,2 mU/ml.

- Xét nghiệm kháng thể TRAb theo phương pháp huỳnh quang khuếch tán. Giá trị bình thường của TRAb $< 0,92$ IU/L

- Các xét nghiệm: Creatinin, urea, men gan AST và ALT, điện giải đồ.

- Pro-BNP: Theo khuyến cáo của Hội tim mạch Châu Âu, Pro-BNP < 15 pmol/l là bình thường. Loại trừ suy tim khi Pro-BNP < 35 pmol/l [72]. Theo “*The International Collaborative of NT pro BNP study*”, ngưỡng chẩn đoán suy tim theo tuổi như sau:

Tuổi < 50: 53,1 pmol/L

Tuổi 50 - 75: 106,2 pmol/L

Tuổi > 75: 212,4 pmol/L

2.3.6.3. Xét nghiệm INR (*International Normalized Ratio*) theo phương pháp soi màu trên máy tự động CA 1500 tại Khoa Huyết học - BV Bạch Mai. Giá trị bình thường = 0,8 - 1,2.

2.3.6.4. Các xét nghiệm thăm dò chức năng:

- Siêu âm tuyến giáp tại Khoa Nội tiết - BV Bạch Mai bằng máy siêu âm Philips HD3, đầu dò 7,5 mHZ do Bác sĩ chuyên khoa Nội tiết thực hiện. Kết quả ghi nhận kích thước, đậm độ echo từng thùy tuyến; số lượng và kích thước các nhân tuyến giáp nếu có.

- Xạ hình tuyến giáp và đo độ tập trung I^{131} (sau 2h và 24h) tại Trung tâm Y học hạt nhân - BV Bạch Mai. Kết quả do Bác sĩ chuyên khoa kết luận.

- Làm điện tim 12 chuyển đạo bằng máy điện tim Cardiofax của hãng Nihon - Kohnden, loại máy 6 cần tại Khoa Nội tiết, BV Bạch Mai. Các điện cực được đặt theo quy ước quốc tế.

- Làm siêu âm tim Doppler tại Viện Tim mạch, do bác sĩ chuyên khoa Tim mạch thực hiện, lưu ý đo kích thước nhĩ trái, độ dày thành và chức năng thất trái, phân suất tống máu (EF), áp lực động mạch phổi, tình trạng van tim..., đồng thời loại trừ bệnh van tim, bệnh màng ngoài tim

2.3.6.5. Các trang thiết bị khác:

- Máy shock điện Cardioline của hãng Nihon Kohnden.

2.4. Xử lý số liệu nghiên cứu

Các số liệu thu thập được của nghiên cứu được xử lý theo các thuật toán thống kê y học trên máy vi tính bằng chương trình phần mềm SPSS 16 để tính toán các thông số thực nghiệm: trung bình, độ lệch chuẩn, tỉ suất chênh (OR).

So sánh hai trung bình quan sát với mẫu lớn ($n \geq 30$) bằng test “t”.

So sánh 2 tỉ lệ bằng test khi bình phương (χ^2).

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

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

Tất cả các đối tượng nghiên cứu sẽ được giải thích cụ thể về mục đích, nội dung của nghiên cứu và đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.

Các phương pháp điều trị cường giáp và RN tuân theo các khuyến cáo quốc tế và của Việt Nam. Điều trị tốt cường giáp và RN sẽ hạn chế các biến chứng, giúp BN mau khỏi bệnh, trở về cuộc sống bình thường.

Mọi thông tin của đối tượng nghiên cứu đều được giữ bí mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 3/ 2010 đến tháng 5/ 2013 chúng tôi chọn được 114 BN cường giáp vào nghiên cứu, gồm 2 nhóm: Nhóm A gồm 57 BN có rung nhĩ và nhóm B gồm 57 BN có nhịp xoang.

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

Đặc điểm ban đầu	Nhóm rung nhĩ	Nhóm nhịp xoang
Tuổi trung bình (năm)	54,05 ± 11,19	46,85 ± 13,16
Giới (nam/nữ)	23/ 34	18/ 39
Thời gian cường giáp TB (tháng)	5,57 ± 10,87	2,07 ± 2,21
Basedow/ Bướu nhân độc tuyến giáp	55/ 2	57/ 0
Tần số tim TB (c/ph)	109,0 ± 16,0	107,4 ± 15,3
HA tâm thu TB (mmHg)	120,26 ± 14,65	121,14 ± 13,88
HA tâm trương TB (mmHg)	74,74 ± 8,68	74,12 ± 8,51
Suy tim/ Không suy tim	20/ 37	2/ 55

Các BN RN có tuổi trung bình là 54,05; BN nữ nhiều hơn BN nam. Nguyên nhân gây cường giáp chủ yếu là Basedow (96,49%).

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

3.1.1. Các đặc điểm lâm sàng

3.1.1.1. Tuổi

Bảng 3.2: Phân bố BN theo tuổi và giới

Nhóm tuổi (năm)	Số BN		Tỷ lệ %
	Nam	Nữ	
30 - 39	6	0	6 (10,53)
40 - 49	4	8	12 (21,05)
50 - 59	9	16	25 (43,86)
60 - 69	1	5	6 (10,53)
≥ 70	3	5	8 (14,03)
Tổng số	23	34	57 (100)

Tuổi trung bình của các BN là $54,05 \pm 11,19$ (từ 30 - 76 tuổi). Có 68,42% BN từ 50 tuổi trở lên. BN nữ chiếm tỷ lệ 59,65%.

3.1.1.2. Thời gian có triệu chứng cường giáp

Bảng 3.3: Thời gian có triệu chứng cường giáp

Thời gian có triệu chứng cường giáp (tháng)	Số BN	Tỷ lệ %
≤ 1	16	28,07
> 1 - 3	19	33,33
> 3	22	38,60
Tổng số	57	100

Thời gian có triệu chứng cường giáp trung bình là $5,57 \pm 10,87$ tháng. Có 28% BN mới bị cường giáp < 1 tháng và 38,6% BN bị cường giáp > 3 tháng.

3.1.1.3. Thời gian bị rung nhĩ:

Bảng 3.4: Thời gian bị RN trước khi vào viện

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

Thời gian bị RN trung bình của các BN là $2,63 \pm 8,81$ tháng (lâu nhất là 60 tháng). Gần 2/3 số BN (64,91%) chỉ biết bị RN khi đi khám và nhập viện.

3.1.1.4. Tần số tim

Bảng 3.5: Tần số tim của các BN lúc nhập viện

Tần số tim (c/ph)	Số BN (n)	Tỷ lệ %
< 90	34	59,65
90 - 100	13	22,81
> 100	10	17,54
Tần số tim TB	$109,0 \pm 16,0$	

Tần số tim trung bình của các BN lúc nhập viện là $109,0 \pm 16,0$ c/ph (75 - 150 c/ph). Có 59,65% BN có tần số tim < 90 c/ph.

HA tâm thu và HA tâm trương trung bình của các BN lần lượt là $120,26 \pm 14,65$ và $74,74 \pm 8,68$ mmHg

3.1.1.5. Bệnh nhân bị suy tim

Bảng 3.6: Tỷ lệ và mức độ suy tim theo phân loại NYHA

Suy tim		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Không suy tim		37	64,91
Có suy tim	NYHA II	18	31,58
	NYHA III	2	3,51
Tổng số		57	100

Có 20 BN có biểu hiện suy tim trên lâm sàng, chiếm tỷ lệ 35,09%. Đa phần là suy tim độ NYHA II (90%) và là suy tim toàn bộ (90%).

3.1.2. Kết quả các xét nghiệm máu

3.1.2.1. Nồng độ FT4, TSH và TRAb

Bảng 3.7: Nồng độ các hormone FT4, TSH và TRAb của các BN

Nồng độ hormone		n	%	Nồng độ TB
FT4 (> 22 pmol/L)	≤ 100	54	94,74	72,95 ± 27,93
	> 100	3	5,26	
TSH (< 010 μU/mL)	≥ 0,005	53	92,98	0,0059 ± 0,0016
	< 0,005	4	7,02	
TRAb (U/L)		57	100%	22,86 ± 13,15

Nồng độ FT4 trung bình của 54 BN có FT4 ≤ 100 pmol/L là 72,95 ± 27,93 pmol/L (22,71 - 100). Nồng độ TSH trung bình của 53 BN có TSH ≥ 0,005 μU/mL là 0,006 ± 0,002 μU/mL (0,005 - 0,012).

Nồng độ TRAb trung bình của 57 BN là 22,86 ± 13,15 UI/L (0,57 - 40). Trong đó, 2 BN có TRAb trong giới hạn bình thường (< 0,92 U/L).

3.1.2.2. *Nồng độ Pro-BNP***Bảng 3.8: Tỷ lệ tăng Pro-BNP ở các BN không suy tim**

Pro-BNP theo nhóm tuổi	Tăng		Bình thường		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%
< 50 (< 53,1 pmol/L)	8	88,89	1	11,11	9	100
50- 75 (< 106,2 pmol/L)	12	42,86	16	57,14	28	100
Tổng số	20	54,05	17	45,95	37	

Nồng độ Pro-BNP trung bình ở nhóm 37 BN không suy tim là $100,17 \pm 57,58$ pmol/L (13,43 - 257,0). Trong số này, 54,05% BN có tăng Pro-BNP

3.1.3. *Kết quả siêu âm tim*3.1.3.1. *Kích thước nhĩ trái, phân suất tổng máu và áp lực động mạch phổi***Bảng 3.9: Kích thước nhĩ trái, phân suất tổng máu và áp lực ĐM phổi**

Kết quả siêu âm tim		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Đường kính nhĩ trái (mm)	≤ 35	27	47,37
	> 35 - 40	14	24,56
	> 40	16	28,07
	Trung bình	$36,87 \pm 6,17$ (26 - 50)	
Phân suất tổng máu (%)	> 70	14	24,56
	50 - 70	40	70,18
	40 - 49	3	5,26
	Trung bình	$63,69 \pm 8,71$ (43 - 82)	
Áp lực ĐM phổi (mmHg)	25 - 40	25	43,86
	41 - 55	25	43,86
	> 55	7	12,28
	Trung bình	$43,98 \pm 11,09$ (28 - 83)	

Có 52,63% BN có đường kính nhĩ trái to > 35 mm; 100% BN có tăng áp lực ĐM phổi > 25 mmHg, trong đó 12,28% BN có áp lực ĐM phổi tăng > 55 mmHg. Chỉ 5,26% BN có phân suất tổng máu giảm dưới 50%.

3.1.3.2. Hở van tim và sa van tim được phát hiện trên siêu âm tim:

Bảng 3.10: Tình trạng hở van tim và sa van tim trên siêu âm tim

Đặc điểm van tim	Mức độ hở	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Hở van 2 lá	Nhẹ	21	36,84
	Vừa	21	36,84
	Nặng	3	5,26
Hở van 3 lá	Vừa - Nặng	3	5,26
Hở van ĐM chủ	Nhẹ	17	29,82
Sa van 2 lá		6	10,53
Tổng số		48	84,21

Có 48 BN bị hở van tim, chiếm tỷ lệ 84,21%, trong đó 78,95% là hở van 2 lá (chủ yếu là hở nhẹ và vừa), và 29,82% BN có hở van động mạch chủ (nhẹ). Có 16 BN (28,07%) có hở kết hợp 2 hoặc 3 van tim.

Cả 6 BN bị sa van 2 lá, đều ở BN có hở van 2 lá.

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

Trong phần này chúng tôi tiến hành so sánh 2 nhóm BN cường giáp có rung nhĩ (nhóm A, có 57 BN) và cường giáp có nhịp xoang (nhóm B, có 57 BN) về một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và siêu âm tim để làm nổi bật các đặc điểm của nhóm BN cường giáp có rung nhĩ.

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

3.2.1.1. Tuổi bệnh nhân:

Bảng 3.11: So sánh tuổi giữa 2 nhóm BN

Nhóm tuổi (năm)	Nhóm A (57 BN)		Nhóm B (57 BN)	
	n	%	n	%
< 30	0	10,53	8	14,03
< 40	6	10,53	6	10,53
40 - 49	12	21,05	18	31,58
50 - 59	25	43,86	15	26,32
60 - 69	6	10,53	7	12,28
70 - 79	8	14,03	3	5,26
Tuổi trung bình	54,05 ± 11,19		46,85 ± 13,16	
p	< 0,01			

Tuổi trung bình của các BN trong nhóm RN cao hơn tuổi trung bình của nhóm nhĩ xoang khoảng 7,2 tuổi (có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$).

Tất cả các BN bị RN đều có tuổi ≥ 30 , trong khi ở nhóm nhĩ xoang có 8 BN dưới 30 tuổi (14,04%). Có 68,42% BN RN và 53,86% BN nhĩ xoang có tuổi ≥ 50 . Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

3.2.1.2. Giới tính

Bảng 3.12: So sánh tỷ lệ BN nam giữa 2 nhóm

Giới tính	Nhóm A (57 BN)		Nhóm B (57 BN)	
	n	%	n	%
Nam	23	40,35	18	31,58
Nữ	34	59,65	39	68,42
p	> 0,05			

Ở cả 2 nhóm, số BN nam đều ít hơn số BN nữ. Tỷ lệ BN nam trong nhóm RN cao hơn nhóm nhĩ xoang (40,35 so với 31,58%) nhưng không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.1.3. Thời gian có triệu chứng cường giáp

Bảng 3.13: So sánh thời gian có triệu chứng cường giáp giữa 2 nhóm

Thời gian cường giáp (tháng)	Nhóm A (57 BN)		Nhóm B (57 BN)	
	n	%	n	%
≤ 1	16	28,07	34	59,65
> 1 - 3	19	33,33	17	29,82
> 3	22	48,60	6	10,53
Thời gian trung bình	5,57 ± 10,87		2,07 ± 2,21	
Thời gian trung vị	2 (22,81%)		1 (59,65%)	
p	< 0,05			

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

3.2.1.4. Nồng độ FT4 và TSH

Bảng 3.14: So sánh nồng độ FT4 và TSH giữa 2 nhóm BN

Nồng độ FT4 và TSH		Nhóm A		Nhóm B	
		n	Nồng độ TB	n	Nồng độ TB
FT4 (pmol/L)	> 100	3		7	
	≤ 100	54	72,95 ± 27,93	50	74,93 ± 23,25
	p	> 0,05			
TSH (μU/mL)	< 0,005	4		9	
	≥ 0,005	53	0,006 ± 0,002	48	0,008 ± 0,011
	p	> 0,05			

Nồng độ FT4 và TSH trung bình giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

3.2.2. Các yếu tố liên quan đến triệu chứng hoặc hậu quả của rung nhĩ

3.2.2.1. Các triệu chứng lâm sàng tim mạch

Bảng 3.15: So sánh các triệu chứng tim mạch giữa 2 nhóm BN

Triệu chứng tim mạch		Nhóm A		Nhóm B	
		n	%	n	%
Tần số tim (c/ph)	≤ 100	47	82,46	49	85,96
	> 100	10	17,54	8	14,04
	Tần số trung bình	109,0 \pm 16,0		107,4 \pm 15,3	
	p	> 0,05			
Huyết áp (mmHg)	HA tâm thu TB	120,26 \pm 14,65		121,14 \pm 13,88	
	HA tâm trương TB	74,74 \pm 8,68		74,12 \pm 8,51	
	p	> 0,05			
Suy tim	Có	20	35,09	2	3,51
	Không	37	64,91	55	96,49

Tần số tim, huyết áp trung bình giữa 2 nhóm RN và nhịp xoang là gần tương đương nhau, khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

Tỷ lệ bị suy tim ở nhóm RN cao gấp 10 lần nhóm nhịp xoang (35,9% so với 3,51%).

3.2.2.2. Tăng Pro- BNP ở các BN không suy tim

Bảng 3.16: Tỷ lệ BN không suy tim có tăng Pro-BNP ở 2 nhóm

Pro-BNP theo nhóm tuổi	Nhóm A (37 BN)		Nhóm B (55 BN)	
	n	%	n	%
< 50 (< 53,1 pmol/L)	8/9	88,89	3/31	9,68
50- 75 (< 106,2 pmol/L)	12/28	42,86	7/24	29,17
Tỷ lệ trung bình	20/37	54,05	10/55	18,18
p	< 0,001			

Tỷ lệ BN không suy tim có tăng Pro-BNP (đã tính riêng theo nhóm tuổi) ở nhóm RN cao hơn nhóm nhịp xoang có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.2.3. Các kết quả siêu âm tim

3.2.3.1. Đường kính nhĩ trái trên siêu âm tim (mm)

Bảng 3.17: So sánh đường kính nhĩ trái giữa 2 nhóm BN

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

Đường kính nhĩ trái trung bình của nhóm RN cao hơn nhóm nhịp xoang có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$. Tỷ lệ BN có nhĩ trái to > 35 mm ở nhóm RN là 52,63% và ở nhóm nhịp xoang là 24,56% ($p < 0,001$).

3.2.3.2. Phân suất tổng máu trên siêu âm tim (EF)

Bảng 3.18: So sánh phân suất tổng máu giữa 2 nhóm BN

Phân suất tổng máu (%)	Nhóm A (57 BN)		Nhóm B (57 BN)	
	n	%	n	%
> 70	14	24,56	18	31,58
50 – 70	40	70,18	39	68,42
40 – 49	3	5,26	0	0
Phân suất tổng máu TB	63,69 ± 8,71		67,54 ± 6,32	
p	< 0,05			

Phân suất tổng máu trung bình của nhóm RN thấp hơn nhóm nhĩ xoang có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tỷ lệ BN có phân suất tổng máu tăng > 70% ở nhóm nhĩ xoang cao hơn nhóm RN nhưng không có ý nghĩa thống kê.

3.2.3.3. Áp lực động mạch phổi trên siêu âm tim

Bảng 3.19: So sánh áp lực động mạch phổi giữa 2 nhóm BN (mmHg)

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

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

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

Bảng 3.20: So sánh tỷ lệ hở van tim và sa van 2 lá giữa 2 nhóm BN

Hở van tim		Nhóm A (57 BN)		Nhóm B (57 BN)	
		n	%	n	%
Hở van 2 lá	Nhẹ	21	36,84	21	36,84
	Vừa	21	36,84	2	3,51
	Nặng	3	5,26	0	0
Hở van ĐM chủ	Nhẹ	17	29,82	0	0
Sa van 2 lá		6	10,53	0	0
Tổng số		48	84,21	23	40,35
p		$< 0,001$			

Tỷ lệ có hở van tim ở nhóm RN cao hơn nhóm nhịp xoang có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$. Các BN RN chủ yếu bị hở van 2 lá vừa và nặng, còn các BN nhịp xoang chủ yếu bị hở van 2 lá nhẹ, không ai bị hở van 2 lá nặng.

Tỷ lệ sa van 2 lá là 10,5% ở nhóm RN và 0% ở nhóm nhịp xoang

3.3. Kết quả điều trị nhóm BN cường giáp có rung nhĩ sau 6 tháng

3.3.1. Tình hình điều trị cường giáp

3.3.1.1. Phương pháp điều trị cường giáp (chỉ tính đến hết 6 tháng đầu)

Bảng 3.21: Các phương pháp điều trị cường giáp

Phương pháp điều trị	Số BN	Tỷ lệ %
Nội khoa hoàn toàn	34	59,65
I^{131}	23	40,35
Tổng số	57	100

Điều trị nội khoa được chỉ định nhiều nhất ở 34 BN (59,65%). Có 23 BN (40,35%) được điều trị bằng I^{131} .

Thuốc chẹn beta được sử dụng ở 77,2% số BN. Tỷ lệ BN điều trị thuốc ức chế men chuyển, lợi tiểu và digitalis lần lượt là 38,6; 19,3 và 17,54%.

3.3.1.2. Điều trị nội khoa

Bảng 3.22: Tình hình điều trị nội khoa cường giáp qua các lần khám

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

Ở lần khám 2 (tuần 8), FT4 và TSH trung bình đã trở về gần bình thường (24,30 pmol/L và 0,317 μ U/mL). Ở lần khám 3 (tuần thứ 14), FT4 và TSH trung bình đã trở về bình thường (17,39 pmol/L và 0,855 μ U/mL).

3.3.1.3. Điều trị I^{131} :

Bảng 3.23: Chỉ định điều trị I^{131} ở các BN nghiên cứu

Điều trị I^{131}	Số BN	Tỷ lệ %
Bướu nhân độc	2	8,70
Giảm bạch cầu hạt	7	30,43
Khác [#]	14	60,87
Tổng	23	100

[#]BN dị ứng thuốc, BN có suy tim nặng, tăng men gan, BN ít có khả năng chuyển nhịp xoang nên mục đích đạt bình giáp cao hơn mục đích đạt nhịp xoang

Các BN điều trị I^{131} sớm nhất là ở tuần thứ 1, muộn nhất là tuần thứ 9. Chỉ định chính của điều trị I^{131} là giảm bạch cầu hạt, chiếm 30,43%.

Liều điều trị I^{131} 7 mCi ở 18 BN (chiếm 78,26%), 6 mCi ở 4 BN (chiếm 17,39%) và 10 mCi ở 1 BN (chiếm 4,35%. Có 2 BN phải điều trị I^{131} lần 2.

3.3.1.4. *Kết quả điều trị cường giáp chung của toàn bộ nhóm 57 BN rung nhĩ:*

Bảng 3.24: Chức năng tuyến giáp ở 57 BN sau 26 tuần điều trị

Chức năng TG sau 26 tuần	ĐT Nội khoa		Điều trị I^{131}		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%
Bình giáp	8	23,53	3	13,04	11	19,30
Suy giáp	1	2,94	7	30,44	8	14,03
Cường giáp	10	29,41	8	34,78	18	31,58
Không biết	15	44,12	5	21,74	20	35,09
Tổng số	34	100	23	100	57	100

Sau 26 tuần, có 26,49% BN ở nhóm điều trị nội khoa và 43,48% BN ở nhóm điều trị I^{131} hết cường giáp (đạt bình giáp hoặc suy giáp). Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê. Có 35,1% các BN không đến khám ở thời điểm kết thúc nghiên cứu.

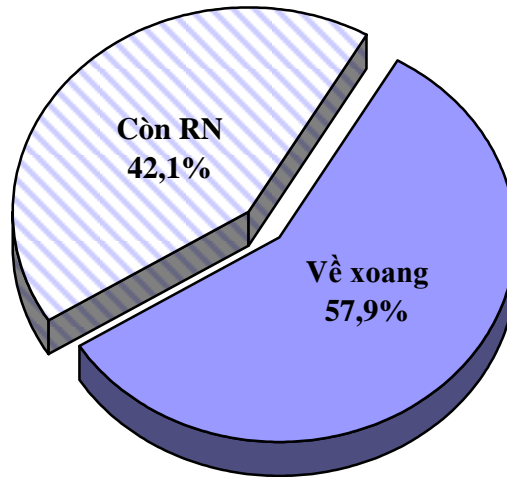
Thời gian đạt bình giáp trung bình ở các BN điều trị nội khoa là $17,4 \pm 6,3$ tuần (8 - 26 tuần), ở các BN điều trị I^{131} là $18,5 \pm 3,4$ tuần (14 - 23 tuần). Sự khác biệt về thời gian đạt bình giáp trung bình giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

3.3.2. Kết quả điều trị rung nhĩ

3.3.2.1. Kết quả điều trị chuyển nhịp

Sau 26 tuần, có 33 BN tự chuyển về được nhịp xoang, chiếm tỷ lệ 57,89%.

* Tỷ lệ BN có RN tự chuyển được về nhịp xoang



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ BN về xoang và còn RN sau 26 tuần điều trị

* Tỷ lệ các loại RN

Bảng 3.25: Tỷ lệ các loại rung nhĩ

Loại rung nhĩ	Số BN	Tỷ lệ
Kịch phát	17	29,83
Dai dẳng	16	28,07
Kéo dài/ mạn tính	24	42,10
Tổng số	57	100

Tất cả các BN không quay lại khám chúng tôi lấy kết quả ở lần khám cuối để xếp loại RN. Kết quả có 29,83% BN bị RN kịch phát, 28,07% BN bị RN dai dẳng và 42,10% BN bị RN kéo dài hoặc mạn tính.

* Thời gian rung nhĩ chuyển về nhịp xoang:

Bảng 3.26: Thời gian chuyển nhịp xoang (tuần) kể từ khi bắt đầu điều trị

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

Đa số các BN chuyển về nhịp xoang trong vòng 16 tuần đầu kể từ khi điều trị (91,91%), trong đó có gần 2/3 số BN chuyển về nhịp xoang trong vòng 4 tuần đầu tiên. Còn nếu chỉ tính ở những BN bị RN dai dẳng thì trên 80% BN trở về nhịp xoang trong vòng 16 tuần đầu kể từ khi điều trị.

* Chức năng tuyến giáp lúc về xoang

Tại thời điểm chuyển nhịp xoang, có 1 BN đạt bình giáp và 2 BN đã suy giáp. Trong số 30 BN (90,9%) vẫn còn cường giáp với TSH thấp, có 14 BN (42,4%) có FT4 đã giảm về bình thường hoặc gần bình thường (< 26 pmol/l).

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

Bảng 3.27: Tần số tim trung bình ở các lần khám

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

Ngay lần khám đầu (sau 2,5 tuần), tần số tim trung bình của các BN là 86,43 \pm 11,28 c/ph, tần số tim cao nhất là 110 c/ph. Từ lần khám 3 (14 tuần), tần số tim trung bình của các BN là 84,30 \pm 9,0 c/ph, tất cả các BN đã được khống chế tần số tim \leq 100 c/ph.

Tỷ lệ BN điều trị thuốc chẹn beta cũng giảm dần theo số lần khám lại.

3.3.2.3. Điều trị chống đông:

100% BN cường giáp có RN được điều trị Aspirin ngay khi vào viện, liều là 80 mg/ngày

Có 5 BN, chiếm 8,77%, được điều trị bằng Sintrom.

Trong thời gian theo dõi không ghi nhận thấy trường hợp nào bị đột quy ở những BN có quay lại khám.

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

3.3.3.1. Tuổi lúc được chẩn đoán cường giáp:

Bảng 3.28: Tỷ lệ BN chuyển nhịp xoang và còn RN theo các nhóm tuổi

Nhóm tuổi (năm)		Về xoang (n = 33)		Còn RN (n = 24)		Tổng số
		n	%	n	%	
< 50		7	38,89	11	61,11	18
≥ 50	50-59	16	64,00	9	36,00	25
	≥ 60	10	71,43	4	28,57	14
Tuổi trung bình		56,93 ± 9,45		50,87 ± 11,72		57
p		> 0,05				
OR (95% CI)		0,32 (0,10 - 1,01), p > 0,05				

Tuổi trung bình của các BN về xoang là 56,93 ± 9,45 (35 - 74), tuổi trung bình của các BN còn RN là 50,87 ± 11,72 (30 - 76). Sự khác biệt về tuổi trung bình giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê.

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

3.3.3.2. Giới tính:

Bảng 3.29: Tỷ lệ BN chuyển nhịp xoang và vẫn còn RN theo giới

Giới tính	Về xoang (n = 33)		Còn RN (n = 24)		Tổng số
	n	%	n	%	
Nam	10	43,48	13	56,52	23
Nữ	23	67,65	11	32,35	34
OR (95%CI)	2,72 (0,91 - 8,11), p > 0,05				

Khả năng về nhịp xoang của các BN nữ cao hơn các BN nam nhưng không có ý nghĩa thống kê.

3.3.3.3. Thời gian có triệu chứng cường giáp và thời gian rung nhĩ (tháng)

Bảng 3.30: Tỷ lệ BN chuyển nhịp xoang và còn RN theo thời gian có triệu chứng cường giáp và thời gian rung nhĩ

Thời gian (tháng)		Về xoang (n= 33)		Còn RN (n = 24)		Tổng số
		n	%	n	%	
Thời gian có triệu chứng cường giáp	≤ 1	9	27,27	7	29,17	16
	> 1 - 3	11	33,33	8	33,33	19
	> 3	13	39,40	9	37,50	22
	Trung bình	2,66 ± 1,96		5,00 ± 4,63		
	p	< 0,05				
Thời gian rung nhĩ	< 1	25	67,57	12	32,43	37
	≥ 1	8	40,00	12	60,00	20
	Trung bình	0,78 ± 2,23		5,17 ± 13,08		
	P	> 0,05				
	OR (95%CI)	3,12 (1,01 - 9,66), p < 0,05				

Thời gian có triệu chứng cường giáp trung bình của các BN về xoang là $2,66 \pm 1,96$ tháng (0 - 12 tháng), và của các BN còn RN là $5,00 \pm 4,63$ tháng (0 - 12 tháng), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tuy nhiên tính OR với các mốc thời gian từ 1 đến 6 tháng đều không có ý nghĩa thống kê

Thời gian bị RN trước điều trị của các BN về xoang là $0,78 \pm 2,23$ tháng (0 - 12 tháng), và của các BN còn RN là $5,17 \pm 13,08$ tháng (0 - 60 tháng), khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

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

3.3.3.4. Nồng độ FT4 ban đầu trước điều trị

Bảng 3.31: Tỷ lệ BN chuyển nhịp xoang và vẫn còn RN theo nồng độ FT4

Nồng độ FT4 (pmol/L)	Về xoang (n = 33)	Còn RN (n = 24)
Nồng độ FT4 trung bình	74,63 ± 25,83	71,72 ± 30,98
p	> 0,05	

Sự khác biệt về nồng độ FT4 trung bình giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3.3.5. Suy tim lúc nhập viện

Bảng 3.32: Tỷ lệ BN chuyển nhịp xoang và vẫn còn RN theo tình trạng suy tim

Suy tim	Về xoang (n = 33)		Còn RN (n = 24)		Tổng số
	n	%	n	%	
Có	9	45,0	11	55,0	20
Không	24	64,86	13	35,14	37
OR (95% CI)	2,26 (0,74 - 6,85), p > 0,05				

Khả năng về nhịp xoang của các BN không suy tim cao hơn BN có suy tim nhưng không có ý nghĩa thống kê.

3.3.3.6. Áp lực động mạch phổi, kích thước nhĩ trái và phân suất tổng máu:

Bảng 3.33: Tỷ lệ BN chuyển nhịp xoang và vẫn còn RN theo áp lực ĐM phổi, kích thước nhĩ trái và phân suất tổng máu

Thông số siêu âm tim			Về xoang (n= 33)		Còn RN (n = 24)		Tổng số
			n	%	n	%	
Áp lực ĐM phổi (mmHg)	≤ 55	25 – 40	15	60,0	10	40,0	25
		41 – 55	17	68,0	8	32,0	25
	> 55		1	14,29	6	85,71	7
	Trung bình		41,91 ± 7,46		46,83 ± 14,41		57
	p		> 0,05				
	OR (95%CI)		10,67 (1,19 – 95,73), p < 0,05				
Kích thước nhĩ trái (mm)	≤ 40	≤ 35	18	69,23	8	30,77	26
		> 35 - 40	10	66,67	5	33,33	15
	> 40		5	31,25	11	68,75	16
	Trung bình		35,21 ± 5,33		39,39 ± 6,51		57
	p		0,01				
	OR (95%CI)		4,74 (1,36 - 16,46), p < 0,05				
Phân suất tổng máu (%)	≤ 70	< 50	0	0	3	100	3
		50 - 70	20	50,0	20	50,0	40
	> 70		13	92,86	1	7,14	14
	Trung bình		65,98 ± 8,44		60,45 ± 8,02		57
	p		< 0,05				
	OR (95%CI)		14,95 (1,79 – 124,60), p < 0,05				

Áp lực ĐM phổi trung bình giữa các BN về xoang và BN còn RN khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Khả năng về nhịp xoang của các BN có áp lực ĐM phổi ≤ 40 và > 40 mmHg khác biệt không có ý nghĩa nhưng khả năng về nhịp xoang của các BN có áp lực ĐM phổi ≤ 55 mmHg cao gấp 10,7 lần các BN có áp lực ĐM phổi > 55 mmHg với $p < 0,05$.

Kích thước nhĩ trái trung bình giữa các BN về xoang và BN còn RN khác biệt có ý nghĩa thống kê. Khả năng về nhịp xoang của các BN có nhĩ trái ≤ 35 và > 35 mm khác biệt không có ý nghĩa nhưng khả năng về nhịp xoang của các BN có nhĩ trái ≤ 40 mm cao gấp 4,7 lần các BN có nhĩ trái > 40 mm với $p < 0,05$.

EF trung bình giữa các BN về xoang và BN còn RN khác biệt có ý nghĩa thống kê. Khả năng trở về nhịp xoang của các BN có EF $> 70\%$ cao gấp 14,9 lần các BN có EF $\leq 70\%$ với $p < 0,05$.

3.3.3.7. Phương pháp điều trị cường giáp

Bảng 3.34: Kết quả chuyển nhịp theo phương pháp điều trị cường giáp

Kết quả chuyển nhịp		Điều trị nội khoa		Điều trị I ¹³¹		Tổng số
		n	%	n	%	
Về xoang	RN kịch phát	12	35,29	5	21,74	17
	RN dai dẳng	7	20,59	9	39,13	16
Còn RN		15	44,12	9	39,13	24
Tổng số		34	100	23	100	57
p		$> 0,05$				

Có 19 BN điều trị nội khoa về được nhịp xoang, chiếm tỷ lệ 55,88%; và 14 BN điều trị I¹³¹ về được nhịp xoang, chiếm tỷ lệ 60,87%. Sự khác biệt về tỷ lệ về được nhịp xoang giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3.4. Các biến chứng trong quá trình điều trị và theo dõi:

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi thấy 1 BN bị tái phát RN ở tuần thứ 20, và 1 BN bị tử vong ở tuần thứ 8 kể từ khi được điều trị.

Ngoài ra, chúng tôi không ghi nhận được BN nào bị tai biến mạch não hay đột quy, tắc mạch trong thời gian theo dõi.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

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

4.1.1. Các đặc điểm lâm sàng

4.1.1.1. Tuổi

Nếu so với lứa tuổi thường gặp ở BN Basedow là từ 20 - 50 thì các BN cường giáp có RN trong nghiên cứu của chúng tôi có tuổi khá cao, trung bình là $54,1 \pm 11,2$ và 68,4% BN có tuổi ≥ 50 . Qua các nghiên cứu thấy tuổi trung bình của các BN cường giáp có RN khá dao động, gần giống nhất với chúng tôi là nghiên cứu của Selmer ở Đan Mạch trên 3966 BN cường giáp, thấy tuổi trung bình của các BN là $51,8 \pm 19,4$ [9] và nghiên cứu của Zhou Z.H ở 94 BN cường giáp có RN được điều trị I^{131} thấy tuổi trung bình của các BN là $46,1 \pm 8,2$ [73]. Một số nghiên cứu khác thấy tuổi của các BN cường giáp có RN còn cao hơn nhiều, cụ thể là 68 ± 13 trong nghiên cứu của Helene Breuere (Pháp) [74], hay tới $64,9 \pm 13,2$ và $71,7 \pm 11,7$ với nữ trong một nghiên cứu khác của Selmer (Đan Mạch) [24]. Sự khác biệt này có lẽ do tiêu chuẩn chọn BN có khác nhau như BN cường giáp mới hay đã lâu rồi, và nhất là có bệnh khác đi kèm hay không vì ngoài cường giáp còn có nhiều nguyên nhân khác gây RN như bệnh mạch vành, tăng huyết áp... nhưng không thể phủ nhận tuổi > 50 tuổi là một yếu tố nguy cơ gây RN ở BN cường giáp.

Cũng vì lý do trên nên ít gặp các BN cường giáp có RN dưới 30 tuổi [73]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các BN đều từ 30 tuổi trở lên, tương tự như nghiên cứu của Iwasaki T ở 92 BN Basedow, thấy tất cả 19 BN bị RN đều trên 40 tuổi [37].

4.1.1.2. Giới

Theo y văn, cường giáp dù do nguyên nhân gì đều hay gặp ở nữ hơn nam, với tỷ số nữ/nam bằng từ 2/1 đến 4/1 [1, 75], [76] nhưng ở nhóm BN bị RN do cường giáp thì tỷ lệ BN nam thường cao hơn nữ. Nghiên cứu của Gammage M ở các BN ≥ 65 tuổi tại Anh thấy tỷ lệ có RN ở nam là 6,6% và ở nữ là 3,1% [77]. Frost L nghiên cứu ở 40.628 BN tại Đan Mạch thấy giới nam là một yếu tố nguy cơ gây RN so với giới nữ (OR = 1,8) [38]. Một nghiên cứu khác của Selmer (2013) ở các BN có RN, theo dõi chức năng tuyến giáp trong 90 ngày sau khi có RN thấy tỷ lệ xuất hiện cường giáp mới cao gấp 2 ở nữ và gấp 5 ở nam, trong đó nguy cơ RN tăng cao nhất ở nhóm BN nam giới trẻ tuổi, có cường giáp rõ [24].

Tỷ lệ BN nam trong nhóm RN của chúng tôi là 40,38% tương tự với nghiên cứu của Stavrakis ở các BN Basedow thấy tỷ lệ BN nam trong nhóm RN là 47,1% [78]. Tỷ số BN nam/ nữ là 1,48, tuy thấp hơn các nghiên cứu ở nước ngoài nhưng rõ ràng tỷ lệ BN nam chiếm khá cao (40,4%) so với quần thể BN cường giáp nói chung. Các nghiên cứu khác ở Việt Nam cũng cho kết quả tương tự [2, 79]. Lý do các BN nam dễ bị RN hơn có thể do hút thuốc lá, uống bia rượu hoặc có bệnh tim mạch (tiền tăng) đi kèm góp phần làm tăng nguy cơ bị RN [80].

4.1.1.3. Thời gian (có triệu chứng) cường giáp

Chẩn đoán sớm cường giáp sẽ giúp BN được điều trị kịp thời, hạn chế các biến chứng, nhất là các biến chứng tim mạch [81]. Đa số BN của chúng tôi (71,9%) bị cường giáp > 1 tháng, và 38,6% BN bị cường giáp > 3 tháng và thời gian trung bình có triệu chứng cường giáp của các BN là $5,6 \pm 10,9$ tháng. Cường giáp càng lâu sẽ càng làm thay đổi nhiều hơn cấu trúc và chức năng tim như tăng áp lực ĐM phổi, tăng kích thước và áp lực nhĩ trái... là những yếu tố

nguy cơ gây RN. Tuy vậy ở giai đoạn sớm, các triệu chứng cường giáp có thể không điển hình, và người Việt Nam không có thói quen đi khám bệnh sớm hoặc định kỳ nên nhiều BN cường giáp được phát hiện muộn. Mặt khác, việc xác định thời gian bị cường giáp thường chỉ dựa vào khai thác bệnh sử, nhất là thời điểm có triệu chứng gợi ý cường giáp nên giá trị bị hạn chế.

4.1.1.4. Nguyên nhân cường giáp

Mặc dù Basedow là nguyên nhân chính gây cường giáp nhưng bướu nhân độc tuyến giáp lại dễ gây biến chứng tim mạch hơn vì (1) hay xuất hiện ở người lớn tuổi, (2) cường giáp nhẹ, khó phát hiện nên thường bị cường giáp kéo dài [37]. Tuy nhiên nghiên cứu của Stavrakis ở các BN Basedow phát hiện sự xuất hiện các kháng thể kháng các thụ thể β 1-adrenergic và M2-muscarinic làm tăng nhạy cảm của các tế bào tâm nhĩ với những kích thích gây RN, hậu quả làm tăng nguy cơ bị RN ở những BN này [82, 78].

Nguyên nhân gây bướu nhân độc dường như có liên quan đến chế độ ăn iode. Một nghiên cứu ở châu Âu thấy những quốc gia có chế độ ăn muối iode cao (300 μ g/ngày) như Iceland thì tỷ lệ Basedow cao, còn những quốc gia có chế độ ăn muối iode thấp (40-70 μ g/ngày) như Đan Mạch thì tỷ lệ bướu nhân độc tuyến giáp cao hơn [1]. Theo kết quả này thì Việt Nam là quốc gia biên, có chương trình cung cấp muối ăn có iode cho toàn dân nên Basedow sẽ là nguyên nhân chủ yếu gây cường giáp. Tại Nhật Bản, Shimizu T thấy bướu nhân độc chỉ chiếm < 0,5% số nguyên nhân cường giáp gây RN [52].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, Basedow là thủ phạm ở 55/57 (96,49%) BN RN, còn lại là 1 BN bướu đơn nhân độc và 1BN bướu đa nhân độc, cả 2 BN này đều trên 60 tuổi. Tuy nhiên tỷ lệ BN có bướu nhân độc có thể còn cao hơn do nó thường xảy ra ở người cao tuổi, triệu chứng không điển hình nên dễ bị bỏ sót, hoặc không được chỉ định nhập viện.

4.1.1.5. Độ to của bướu cổ

Có sự khác biệt về mức độ bướu cổ to giữa các BN cường giáp Việt Nam và nước ngoài. Trong số 263 BN Basedow mới được chẩn đoán tại Hà Lan, Vos S.G thấy nhiều BN có bướu cổ nhỏ, tỷ lệ BN có bướu cổ độ 0, I, II và III lần lượt là 64; 19; 14 và 4%. Tỷ lệ bướu cổ to cao hơn ở nhóm BN lớn tuổi (30 - 50) so với nhóm BN trẻ tuổi (< 30), nhưng những BN cao tuổi lại thường có bướu cổ nhỏ [76]. Còn GS Lê Huy Liệu (1991) thấy 84,5% BN cường giáp có bướu cổ độ IB và II [3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 94,74% BN có bướu cổ độ IB hoặc II. Sự khác biệt này có lẽ do các BN của chúng tôi được phát hiện muộn, khi bướu cổ đã to. Lý do khác là các BN trong nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 50, là những người sinh năm 1960 nên nhiều người có tiền sử bị bướu cổ đơn thuần do thiếu iode khi còn nhỏ, còn tuổi trung bình của các BN trong nghiên cứu của Vos S.G chỉ là 43.

4.1.2. Các triệu chứng tim mạch

Trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ tập trung vào phân tích các triệu chứng thực thể như tần số tim, huyết áp, và một số biến chứng tim mạch ở các BN cường giáp như RN và suy tim.

4.1.2.1. Thời gian bị rung nhĩ trước khi nhập viện

Dù BN cường giáp có nhiều triệu chứng lâm sàng khó chịu, nhưng loạn nhịp hoàn toàn, mà chủ yếu là RN, được coi là một biến chứng nặng, thường làm BN lo lắng, vì ảnh hưởng nhiều đến công việc và cuộc sống, tác động đến quyết định phải đi khám và nhập viện của BN. Tất nhiên cũng vẫn có một số BN bị RN nhưng không có triệu chứng và không đi khám [83]. Điều này giải thích tỷ lệ 68,42% BN chỉ biết bị RN khi nhập viện. Ngược lại, 4 BN có thời gian bị RN lâu nhất, từ trước khi nhập viện 8 - 60 tháng, nằm ở 2 nhóm tuổi trái ngược nhau, gồm 2 BN dưới 40 tuổi và 2 BN trên 70 tuổi, nhưng đều có

chung đặc điểm là không được phát hiện cường giáp nên điều trị RN không đạt hiệu quả, dù được kiểm soát tốt tình trạng cường giáp về sau.

Chúng tôi chọn các mốc thời gian bị RN là 1 và 4 tháng vì RN dưới 1 tháng được coi là RN mới, còn trên 4 tháng là thời gian mà một số nghiên cứu thấy khả năng về được nhịp xoang là rất thấp [71]. Tính chung thì thời gian bị RN trung bình của cả nhóm là $2,63 \pm 8,81$ tháng là khá thấp so với các nghiên cứu khác [81, 73]. Đặc biệt nếu bỏ đi 2 BN bị RN lâu nhất (28 và 60 tháng) thì thời gian bị RN trung bình của 55 BN còn lại chỉ là hơn 1 tháng, là thuận lợi lớn cho điều trị chuyển nhịp xoang nếu kiểm soát tốt cường giáp [71].

4.1.2.2. Tần số tim lúc nhập viện

Ở các BN cường giáp, nhịp tim nhanh thường tồn tại cả lúc nghỉ, và càng tăng hơn khi gắng sức nhưng vẫn còn sự dao động ngày đêm [8, 3]. Trong 1 nghiên cứu trên 880 BN cường giáp ở các độ tuổi khác nhau, nhịp tim nhanh lúc nghỉ là dấu hiệu thường gặp thứ 2, chỉ sau bướu cổ [84]. Nghiên cứu của Anakwue ở Nigeria thấy tần số tim trung bình của các BN Basedow cao hơn có ý nghĩa so với các BN bình giáp (102 so với 78 c/ph [4]. Ở Việt Nam, H.T.Vinh thấy 86,6% BN Basedow có nhịp tim nhanh ≥ 100 c/ph, và hội hộp đánh trống ngực là triệu chứng cơ năng thường gặp nhất, có ở 87,9% BN [19]. Nghiên cứu của Đ.T.A Đào (2009) tại BV Bạch Mai cũng thấy 90% BN có nhịp tim nhanh ≥ 90 c/ph với tần số tim trung bình là 101 c/ph [85].

Các BN của chúng tôi có tần số tim trung bình là 109 c/ph, trong đó 34/57 BN có tần số tim ở trong giới hạn bình thường (≤ 90 c/ph), có lẽ là do các BN đều được khám sau khi vào viện và nằm nghỉ ít nhất 30 phút, và tuổi trung bình của các BN là 50 nên còn khả năng dung nạp khá tốt. Lý do khác, vì nhịp tim nhanh là triệu chứng rất phổ biến nên nhiều BN cường giáp bị

chẩn đoán nhầm hoặc bỏ sót chẩn đoán và chỉ được điều trị triệu chứng bằng thuốc làm giảm nhịp tim trước khi nhập viện. Cụ thể có 8 BN được phát hiện RN tại Viện Tim mạch, và đều đã được điều trị thuốc chẹn beta hoặc digitalis từ 1 - 3 ngày trước khi chuyển sang khoa chúng tôi.

4.1.2.3. *Huyết áp của các BN*

Cường giáp là một nguyên nhân gây tăng HA tâm thu đơn độc do làm giảm sức cản hệ thống mạch, tăng tần số tim và tăng cung lượng tim [86]. Tăng HA tâm thu đơn độc làm tăng nguy cơ bệnh mạch vành, suy tim, suy thận, đột quỵ và làm tăng tỷ lệ tử vong [86]. Nghiên cứu của H.T.Vinh trên 106 BN Basedow, thấy 5 BN có tăng HA tâm thu (4,7%) [19]. Nghiên cứu của Osman ở các BN cường giáp thấy HA ở các BN có RN cao hơn so với HA ở những BN không RN: 147 ± 5 so với 136 ± 1 mmHg và 83 ± 3 so với 75 ± 1 mmHg ($p < 0,005$) [7]. Tuy nhiên Anakwue nghiên cứu ở Nigeria lại thấy HA không khác biệt giữa 2 nhóm BN Basedow và bình giáp [4]. Điểm chung của các nghiên cứu này là bao gồm cả những BN có tăng HA từ trước.

Do chúng tôi chủ động loại trừ các BN đã có tăng HA từ trước nên trong nhóm BN của chúng tôi, chỉ 3 BN có tăng huyết áp lúc vào viện. Một lý do khác có thể là BN đã được dùng thuốc chẹn beta và thuốc ức chế hệ RAA để điều trị các triệu chứng tim mạch trước đó.

4.1.2.4. *Biến chứng suy tim*

Suy tim là một biến chứng thường gặp của cường giáp, nhất là khi BN có RN, chủ yếu là suy tim do tần số nhanh [6, 87]. Kết luận suy tim trên lâm sàng ở các BN cường giáp có thể gặp khó khăn do triệu chứng của suy tim xung huyết thường không điển hình, BN chỉ khó thở khi gắng sức do đặc điểm có tăng cung lượng tim [88]. Ngoài ra BN cường giáp có thể bị yếu mô cơ vân hoặc cơ hô hấp, và mất khả năng tăng nhịp tim và giảm sức cản mạch

hơn nữa như các hoạt động gắng sức ở người bình thường [89]. Điều trị cường giáp thường cải thiện nhanh các triệu chứng lâm sàng tim mạch, tuy nhiên nếu để kéo dài thì suy tim xung huyết có thể tiến triển nặng và trở thành không đảo ngược được [87].

Có tới 35,1% BN trong nghiên cứu có suy tim. Trong đó, 90% (18/20) BN là suy tim độ NYHA II, có lẽ do vì các BN đều mới bị RN nên suy tim không quá nặng. Tương tự, nghiên cứu của N.M.P.Dung tại BV Bạch Mai thấy 34,4% BN Basedow có suy tim, trong đó 31,4% là suy tim toàn bộ [6]. Còn nghiên cứu của Anakwue ở 50 BN Basedow thấy tỷ lệ bị suy tim xung huyết là 16% [4], thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi do tác giả chỉ tính những trường hợp suy tim nặng với các triệu chứng là ho, khó thở, phù chân.

Bảng 4.1: So sánh giữa 2 phân nhóm BN rung nhĩ có và không có suy tim

Thông số	Không suy tim (n = 37)	Có suy tim (n = 20)	p
Tuổi < 50 (năm)	9	8	> 0,05
Thời gian cường giáp	3,29 ± 2,98	4,75 ± 4,45	> 0,05
Thời gian RN (tháng)	1,00 ± 2,47	5,65 ± 14,23	> 0,05
FT4 (pmol/L)	69,38 ± 28,00	81,01 ± 26,66	> 0,05
TSH (μU/mL)	0,0056 ± 0,0013	0,0062 ± 0,0019	> 0,05
<i>Phân suất tổng máu (%)</i>	<i>67,09 ± 6,62</i>	<i>57,30 ± 8,46</i>	<i>< 0,001</i>
Áp lực ĐMP (mmHg)	42,51 ± 8,78	46,70 ± 13,30	> 0,05
ĐK nhĩ trái (mm)	36,05 ± 5,77	38,67 ± 6,65	> 0,05

Ngoại trừ khác biệt về phân suất tổng máu, thì nhiều thông số lâm sàng, xét nghiệm và siêu âm tim khác biệt không có ý nghĩa giữa 2 phân nhóm BN có và không có suy tim. Theo y văn, hiếm gặp suy tim ở những BN trẻ tuổi,

cường giáp ngắn hạn. N.M.P.Dung thấy các BN Basedow bị suy tim đều trên 40 tuổi, bị cường giáp lâu, trong đó có nhiều BN không điều trị hoặc bỏ điều trị [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 18/20 BN bị suy tim có tuổi từ 40 trở lên tuy nhiên không thấy có mối liên quan giữa suy tim với tuổi.

4.1.2.5. Đau ngực

Cường giáp có thể làm nặng thêm bệnh tim có sẵn như bệnh mạch vành im lặng, hoặc suy tim do làm tăng nhu cầu oxy cơ tim và tần số tim... [89]. Có nhiều báo cáo đơn lẻ mô tả các ca bệnh cường giáp có các cơn đau thắt ngực, đặc biệt khi nhịp tim nhanh trên 100 c/ph. Điện tâm đồ thấy có biến đổi như ST chênh, T dẹt ở các chuyển đạo trước tim, chụp mạch vành thấy bình thường. Khi đỡ cường giáp thì BN hết đau và điện tim cũng trở về bình thường [90, 91].

Có một số BN của chúng tôi bị tức ngực nhưng không BN nào bị đau ngực kiểu cơn đau thắt ngực. N.M.P.Dung nghiên cứu cũng thấy một số BN Basedow có đau tức ngực trái nhưng đối chiếu với điện tim không thấy biểu hiện của thiếu máu cơ tim [6]. Trong quá trình chọn BN, chúng tôi đã loại trừ các BN đã biết có bệnh mạch vành nhưng thực sự không thể loại bỏ hoàn toàn vai trò của bệnh mạch vành lên biến chứng RN ở các BN trong nghiên cứu.

4.1.3. Kết quả các xét nghiệm máu

4.1.3.1. Nồng độ FT4

Theo nhiều tài liệu, các BN cường giáp dưới lâm sàng có FT3 và/hoặc FT4 bình thường vẫn có nguy cơ cao bị RN [12, 14] nhưng nếu FT3 và/hoặc FT4 tăng rõ thì nguy cơ bị RN sẽ cao hơn. Ozaydin M (2012) thấy nồng độ FT3, FT4 và TSH khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm BN cường giáp có RN với nhóm BN cường giáp có nhịp xoang ($p < 0,001$), và FT4 được coi là yếu tố dự báo sự xuất hiện RN ở các BN cường giáp [92]. Nghiên cứu của

Gammage M.D ở các BN từ 65 tuổi trở lên thấy có mối liên quan giữa nồng độ FT4 và RN, tác giả cho rằng khi chịu tác động của bệnh tuyến giáp, tim nhạy cảm với FT4 hơn TSH [77].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các BN bị RN đều có tăng FT4, dao động từ 22,71 đến trên 100 pmol/L, trong đó có 3 BN có FT4 > 100 pmol/L, và nồng độ FT4 trung bình của các BN là $72,95 \pm 27,93$ pmol/L. Có thể do các BN của chúng tôi được phát hiện khá muộn nên nồng độ FT4 đều tăng cao ở tất cả các BN. Thực sự thì nhiều thầy thuốc chưa chú ý hoặc chưa biết đến chẩn đoán và điều trị cường giáp dưới lâm sàng. Selmer thấy ở một số BN có RN, chức năng tuyến giáp ở giai đoạn đầu có thể bình thường và chỉ trở thành cường giáp sau khi có RN nhiều năm. Tác giả nhấn mạnh cần sàng lọc lặp lại bệnh lý tuyến giáp ở những BN có RN mới xuất hiện vì nếu bỏ sót thì rất khó RN có cơ hội trở về nhịp xoang [24].

4.1.3.2. Nồng độ TSH

Để chẩn đoán xác định cường giáp thì xét nghiệm TSH là quan trọng nhất, đa số nghiên cứu trên quần thể lớn thường sử dụng mức TSH < 0,2 mU/ml để chẩn đoán cường giáp như của Selmer [24], Barbisan [39]. Chúng tôi sử dụng mức TSH < 0,10 mU/mL để đảm bảo chắc chắn hơn theo khuyến cáo của các chuyên gia của Hội tuyến giáp Mỹ, và Hội các thầy thuốc nội tiết lâm sàng Mỹ [14, 53]. Nghiên cứu của Auer J (2001) ở Áo thấy các tỷ lệ bị RN ở các BN có nồng độ TSH thấp < 0,4 mU/L là 13,3% so với 2,3% ở những BN có TSH bình thường. Nguy cơ tương đối bị RN ở nhóm BN có TSH thấp và FT3, FT4 bình thường, so với các BN có TSH bình thường là 5,2 (95% CI: 2,1 - 8,7) [12]. Nghiên cứu của Selmer cũng thấy tỷ lệ bị RN tăng ở nhóm BN có TSH < 0,1 so với nhóm BN có TSH = 0,1 - 0,2 mU/ML.

Loạn nhịp trên thất có thể tồn tại trong quá trình điều trị cường giáp bằng thuốc KGTTH và I^{131} , đặc biệt khi TSH liên tục thấp. Cơ chế trên thất sớm có thể khởi động RN; loạn nhịp này có thể kết hợp với TSH bị ức chế thấp, điều này có thể giải thích tại sao các BN có TSH thấp/ rất thấp sau điều trị cường giáp vẫn có nguy cơ rất cao bị RN, đặc biệt ở các BN lớn tuổi.

Nồng độ TSH trung bình của các BN trong nghiên cứu của chúng tôi là $0,0059\mu\text{U/ml}$, thấp hơn nhiều so với các BN cường giáp có RN trong nghiên cứu của Gurdogan ($0,018 \pm 0,003\mu\text{U/ml}$) [93], nhiều khả năng do các BN của chúng tôi bị cường giáp nặng và trong thời gian dài. Đáng lưu ý là vì sự hạn chế của xét nghiệm nên có 4 BN có TSH $< 0,005 \text{ mU/L}$, và nếu đo được nồng độ TSH chính xác ở các BN này thì nồng độ TSH trung bình còn thấp hơn nữa.

4.1.3.3. Nồng độ TRAb

Ngoại trừ 2 BN bướu nhân độc, trong số 55 BN Basedow của chúng tôi có 1 BN có TRAb bình thường ($< 1 \text{ mU/l}$). Trước đây TRAb được coi là một xét nghiệm đặc hiệu cho bệnh Basedow nhưng ngày nay chúng ta biết TRAb thực ra có 3 loại có tác dụng kích thích, ức chế hoặc trung tính lên TSH, và TRAb tăng chỉ có ý nghĩa là BN có bệnh tuyến giáp tự miễn chứ không nhất thiết phải là Basedow [94, 95]. Nghiên cứu của Đoàn Thị Anh Đào cũng thấy một số ít các BN Basedow có TRAb bình thường [85].

4.1.3.4. Nồng độ Pro BNP

Cả cường giáp và RN đều là nguyên nhân quan trọng gây tăng nồng độ Pro-BNP [96]. Các natriuretic peptide (NP) được tiết ra bởi rất nhiều kích thích, trong đó có sự tăng áp lực tại các buồng tim. Có 2 loại NP chính là pro-atrial natriuretic peptide (ANP) và N-terminal-pro-brain natriuretic peptide (BNP). Nghiên cứu của Patrick T.E ở 150 BN bị RN đơn thuần, không có bệnh tim mạch khác, thấy nồng độ Pro-BNP tăng có ý nghĩa so với nhóm

chứng nhưng Pro-ANP thì không. Tác giả nhận định sự thay đổi bất tương xứng này có thể là 1 marker dự báo sự xuất hiện của RN [97].

Phân tích ở nhóm BN không có suy tim chúng tôi thấy có 20/ 37 BN có tăng Pro-BNP (54,05%), chủ yếu ở những BN dưới 50 tuổi, chủ yếu do cường giáp và RN, nhưng cũng còn do mức độ cường giáp ở nhóm BN dưới 50 tuổi nặng hơn nhóm từ 50 tuổi trở lên (thể hiện bằng nồng độ FT4 trung bình được trình bày ở phần sau).

4.1.4. Kết quả siêu âm tim

Tuy siêu âm tim là 1 thăm dò quan trọng ở các BN cường giáp và RN, với các thông số quan trọng là đường kính nhĩ trái, áp lực ĐM phổi, EF... nhưng giá trị bình thường cũng như mức độ tăng, giảm của các thông số này lại chưa có sự thống nhất giữa các Hiệp hội trên thế giới. Tại Việt Nam, có rất ít nghiên cứu về các thông số này ở người bình thường. Chúng tôi sử dụng các khuyến cáo của Hội Tim mạch châu Âu, Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ và Hội Tim mạch Việt Nam... để phân tích các kết quả này.

4.1.4.1. Kích thước nhĩ trái (mm)

Tuy Machino không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đường kính nhĩ trái giữa nhóm BN RN có cường giáp và không có cường giáp ở Nhật Bản (40 ± 6 và 40 ± 7 mm, $p = 0,87$) [98] nhưng nhiều nghiên cứu đã chứng minh cả cường giáp và RN đều có thể gây giãn các buồng tim, trong đó tăng áp lực ở thất trái cuối tâm trương sẽ làm căng giãn thành nhĩ trái vốn rất mỏng manh, góp phần làm tăng thêm giai đoạn trơ hiệu quả của nhĩ [99]. Iwasaki T nghiên cứu ở các BN Basedow trên 40 tuổi thấy 2% những BN không RN và 94% những BN có RN có nhĩ trái to > 40 mm [37]. Nghiên cứu của Sanfilippo A.J ở 15 BN bị RN, cấu trúc tim bình thường, được làm siêu âm 2 lần cách nhau 21 tháng. Kết quả thấy đường kính tâm nhĩ tăng ở tất cả

các BN, kèm theo là thể tích nhĩ cũng tăng có ý nghĩa [59]. Sự gia tăng đồng đều kích thước cả 2 nhĩ chứng tỏ RN là nguyên nhân gây giãn các buồng tim.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các BN có RN có kích thước nhĩ trái trung bình là $36,87 \pm 6,17$ mm, và có tới 52,63% BN có nhĩ trái to trên 35 mm, là mức nhĩ trái bình thường [65]. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Ozaydin M (2012) ở 65 BN cường giáp người Thổ Nhĩ Kỳ thấy đường kính nhĩ trái ở các BN RN cao hơn có ý nghĩa so với nhóm BN có nhịp xoang ($p < 0,001$), và nhĩ trái to được coi là một yếu tố nguy cơ gây RN ở các BN cường giáp [92].

4.1.4.2. Phân suất tổng máu - EF (%)

Phân suất tổng máu thất trái (EF), là một chỉ số thể hiện lượng máu thực tế được tổng ra khỏi thất trái sau mỗi lần tim bóp so với toàn bộ lượng máu chứa trong thất trái trước đó. Cường giáp thường làm tăng EF [79, 34] nhưng RN lại làm giảm EF do RN làm tăng đáp ứng thất, và tần số thất tăng thường kèm theo nhiều nhất bóp không hiệu quả, nếu kéo dài sẽ dẫn đến suy tim [46]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, EF trung bình của các BN RN nằm trong giới hạn bình thường là $63,7 \pm 8,7\%$, có cao hơn kết quả ở một số nghiên cứu khác như Teresa S.M ($53,3 \pm 16,9\%$) hay Zhou Z.H ($39,3 \pm 3,3\%$) [99, 73] vì chỉ gồm những BN cường giáp và RN mới, tỷ lệ suy tim thấp. Cụ thể tỷ lệ suy tim trong số BN của chúng tôi là 35,1 so với 55,3% của Zhou.

Cũng do ảnh hưởng của cường giáp nên một số BN bị suy tim mà EF không thấp [6, 87], trong số 20 BN bị suy tim của chúng tôi thì chỉ 3 BN có EF giảm dưới 50% (chiếm 15%), dao động từ 43 – 48%. Cần nhấn mạnh là tất cả BN của chúng tôi đều là RN mới vì theo Salish A.B (2011), các BN bị RN cấp tính sẽ có triệu chứng tim mạch nhẹ hơn, chức năng tim tốt hơn và biến chứng tim mạch ít hơn so với các BN bị RN kéo dài [40]. Tuy nhiên vẫn có

khoảng 6-15% BN cường giáp có suy tim cung lượng thấp, thường ở những BN lớn tuổi, có bệnh tim mạch kèm theo. Nguyên nhân là do tăng tiền gánh, giảm đổ đầy thất trái, mất sự co bóp của tâm nhĩ do rung nhĩ, nhịp tim quá nhanh, tăng sức cản hệ thống mạch và giảm dự trữ co bóp [5]. Điều đáng lưu ý là khi xuất hiện suy tim xung huyết mà vẫn còn RN thì nguy cơ hình thành huyết khối và nguy cơ bị tắc mạch não sẽ tăng lên.

4.1.4.3. Áp lực động mạch phổi (mmHg)

Nhiều cơ chế được cho là gây tăng áp ĐM phổi ở các BN Basedow như tự miễn, viêm, tăng chuyển hóa các chất gây giãn mạch, giảm chuyển hóa các chất gây co mạch... [100]. Các triệu chứng của tăng áp ĐM phổi được cải thiện sau khi đạt bình giáp, và có thể biến mất ở những BN Basedow được điều trị tốt. Áp lực ĐM phổi ở những BN cường giáp do Basedow giảm từ mức trung bình là 65 mmHg trước điều trị xuống mức trung bình 32 mmHg sau 6 tháng điều trị nội khoa thành công [100, 101].

Trong nhóm BN bị RN của chúng tôi, 100% BN có tăng áp lực động mạch phổi > 25 mmHg, cao nhất là 83 mmHg (BN số 21, bị RN mạn tính), với áp lực ĐM phổi trung bình là 43,98 mmHg. Siu C.W tiến hành nghiên cứu trên 75 BN cường giáp, tuổi trung bình là 42, kết quả 47% có tăng áp lực động mạch phổi > 35 mmHg, nhưng không thấy sự khác biệt về các triệu chứng lâm sàng giữa 2 nhóm BN có và không có tăng áp lực ĐM phổi [102].

4.1.4.4. Sa van 2 lá:

Ở BN Basedow, nhưng bướu nhân độc thì không, có sự tăng sản xuất và tiết acid mucopolysaccharide ưa nước ở cả mô ngoài tuyến giáp, chất này có thể tích lũy ở tất cả các van tim đặc biệt là van 2 lá, và làm lá van dày hơn (myxomatous). Thêm vào đó, rối loạn tổng hợp collagen có thể gây sa các myxomatous ở van 2 lá này vào trong nhĩ trái. Vì thế cần kiểm tra thoái hóa

myxomatous của van tim ở những BN có bệnh tuyến giáp tự miễn, do khả năng những thoái hóa này có thể gây các biến chứng tim (hở van 2 lá, viêm nội tâm mạc, huyết khối, loạn nhịp tim, đột tử) và thần kinh (nhồi máu não). Siêu âm Doppler tim có vai trò rất lớn phát hiện các tổn thương này, đặc biệt khi khám lâm sàng thấy có tiếng thổi tại tim.

Chúng tôi thấy có 6 BN Basedow ở nhóm RN bị sa van 2 lá, chiếm 10,53%. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Brauman trên 126 BN cường giáp thấy 9,5% có sa van 2 lá [103] nhưng thấp hơn nghiên cứu của Nakazawa H ở 106 BN cường giáp có RN mạn tính thấy có đến 18,87% BN bị sa van 2 lá [10]. Lý do có thể do các bác sỹ siêu âm chưa để ý, hoặc do nhịp tim nhanh gây khó khăn cho việc phát hiện trên siêu âm.

4.1.4.5. Hở van tim

Trên siêu âm tim thấy có 28 BN bị RN (49,12%) có hở van 2 lá, chủ yếu là mức độ nhẹ. Một số ít có hở van 3 lá hoặc hở van động mạch chủ. Có 1 BN bị hở van nặng... Kết quả này tương tự với nghiên cứu của N.M.P.Dung ở 35 BN Basedow thấy tỷ lệ hở van 2 lá, hở van động mạch chủ và hở van 3 lá lần lượt là 46,7; 36,7 và 26,6%, chủ yếu là mức độ nhẹ và vừa do tình trạng giãn các buồng tim, nhất là buồng thất trái [6]. Nghiên cứu của Nakazawa H cũng gặp một số BN cường giáp có RN có hở van 2 lá nhưng đều ở mức độ nhẹ và không ảnh hưởng đáng kể đến huyết động [10].

Có nhiều nguyên nhân gây hở van tim ở các BN bị RN là sa van 2 lá, tăng huyết áp, suy tim gây giãn buồng tim... hoặc cũng có thể là hở sinh lý, nhất là hở van 2 lá hoặc hở van 3 lá mức độ nhẹ. Trong nhóm BN rung nhĩ của chúng tôi có 1 BN bị hở van 2 lá nặng là BN nam 55 tuổi, có suy tim toàn bộ độ III, áp lực động mạch phổi là 83 mmHg (cao nhất trong nhóm), bị RN từ 5 tháng trước khi vào viện, và vẫn còn RN lúc kết thúc nghiên cứu.

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

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

4.2.1.1. Tuổi

Tuổi cao là 1 yếu tố nguy cơ mạnh gây RN ở cả người cường giáp và không cường giáp, rõ nhất là ở lứa tuổi trên 50 vì những người này thường có thêm các yếu tố nguy cơ gây RN khác như tăng huyết áp, bệnh mạch vành hoặc bệnh phổi...[99]. Nghiên cứu của Frost L ở Đan Mạch trên 3.362 BN cường giáp có RN, thấy tuổi là một yếu tố nguy cơ gây RN (OR = 1,7), và tỷ lệ RN tăng theo tuổi ở cả 2 giới nam và nữ [38], còn Stavrakis thấy các BN Basedow bị RN có tuổi cao hơn các BN Basedow nhịp xoang có ý nghĩa thống kê và là yếu tố khác biệt duy nhất giữa 2 nhóm (60,9 so với 45,7; $p < 0,001$).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của các BN bị RN lớn hơn so với các BN nhịp xoang khoảng 7,2 tuổi ($54,1 \pm 11,2$ so với $46,9 \pm 13,2$; $p < 0,01$) và tỷ lệ BN ≥ 50 tuổi ở nhóm RN cũng cao hơn nhóm nhịp xoang rõ rệt (68,42% so với 43,86%). Các số liệu này cho thấy tuổi có thể đóng vai trò quan trọng trong cơ chế gây RN ở các BN cường giáp.

4.2.1.2. Giới

Nguy cơ bị RN ở nam giới thường cao hơn nữ do họ có nhiều yếu tố nguy cơ hơn như hút thuốc lá, hoặc bị bệnh phổi, tăng huyết áp...nhất là những người tuổi cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khoảng 2/3 số BN bị RN có tuổi ≥ 50 , điều này giải thích tại sao tỷ lệ BN nam trong nhóm RN lại cao hơn so với nhóm nhịp xoang (40,4 so với 31,6%) tuy không có ý nghĩa thống kê. Lưu ý các BN của chúng tôi bị cường giáp và RN lần đầu nên tỷ lệ BN nam không nhiều như các nghiên cứu khác được tiến hành trên đối tượng BN cường giáp có RN nói chung, gồm nhiều BN bị RN đã lâu, và thường có tuổi cao hơn nên tỷ lệ BN nam cao hơn [74, 24].

4.2.1.3. Thời gian có triệu chứng cường giáp

Cường giáp kéo dài sẽ làm thay đổi nhiều hơn cấu trúc và chức năng tim như tăng áp lực ĐM phổi, tăng kích thước và áp lực nhĩ trái... làm tăng nguy cơ bị RN. Nhận định này được thể hiện rõ trong nghiên cứu của chúng tôi, với đa số (71,9%) BN RN bị cường giáp > 1 tháng, và 38,6% BN bị cường giáp > 3 tháng, trong khi ở nhóm nhịp xoang, chỉ 40,3% bị cường giáp > 1 tháng, và 10,53% BN bị cường giáp > 3 tháng. Thời gian trung bình có triệu chứng cường giáp của nhóm RN cũng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm nhịp xoang ($5,6 \pm 10,9$ so với $2,1 \pm 2,2$ tháng, $p < 0,05$).

Dù nghiên cứu của chúng tôi là tiến cứu, có thuận lợi hơn so nghiên cứu hồi cứu, nhưng việc xác định chính xác thời gian bị cường giáp thường khó vì dựa chủ yếu vào khai thác bệnh sử và các triệu chứng chủ quan.

4.2.1.4. Nguyên nhân gây cường giáp

Basedow và bướu nhân độc là 2 nguyên nhân chính gây cường giáp, nhưng ở Việt Nam hiếm gặp BN bị bướu nhân độc tuyến giáp [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% BN ở nhóm nhịp xoang và 96,5% BN ở nhóm RN bị cường giáp do Basedow. Nguyên nhân gây cường giáp còn lại ở 1 BN do bướu đơn nhân độc và 1 BN ở bướu đa nhân độc. Cả 2 BN này đều chỉ biết bị cường giáp và RN khi đi khám và được cho nhập viện.

Tuy số lượng BN ít nhưng kết quả này phù hợp với nhận định bướu nhân độc tuyến giáp dễ gây biến chứng RN hơn so với Basedow do hay gặp ở người cao tuổi và thường có cường giáp kéo dài. Tuy nhiên có tác giả nhận định cường giáp không phải là nguyên nhân trực tiếp mà chỉ là một yếu tố thuận lợi gây RN trên nền bất thường về sinh lý dẫn truyền, nên nguyên nhân gây cường giáp không có ý nghĩa với biến chứng RN.

4.2.1.5. *Nồng độ hormone giáp (FT4 và TSH)*

Chúng tôi không thấy sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ FT4 và TSH trung bình giữa 2 nhóm BN nhịp xoang và RN. Có thể do các BN của chúng tôi được phát hiện khá muộn, nên nồng độ FT4 tăng cao và TSH giảm ở tất cả các BN. Ngoài ra còn do sự hạn chế của xét nghiệm vì một số BN có FT4 > 100 pmol/L hoặc TSH < 0,005 mU/L. Như vậy nguy cơ bị RN ở các BN cường giáp dường như không liên quan đến mức độ cường giáp, tính theo mức độ tăng cao FT4 và/hoặc giảm thấp TSH. Chúng tôi cũng không tìm thấy nghiên cứu nào về ngưỡng FT4 hay TSH có khả năng gây RN ở BN cường giáp. Một số nghiên cứu thấy có những người có yếu tố nội sinh hoặc bệnh lý tiềm tàng làm giảm ngưỡng phát sinh RN [43, 42]

4.2.2. *Một số yếu tố liên quan đến triệu chứng hoặc hậu quả của rung nhĩ*

4.2.2.1. *Các triệu chứng tim mạch: nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, và suy tim*

Cường giáp có thể làm tăng tần số tim, tăng huyết áp, suy tim, tăng áp ĐM phổi... và hầu hết các triệu chứng này sẽ nặng hơn nếu BN có thêm RN [50, 104]. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN có **nhịp tim nhanh** > 100 c/ph cũng như tần số tim trung bình của nhóm BN RN và nhóm nhịp xoang, khác biệt không có ý nghĩa. Lý do có thể là:

- Các BN ở cả 2 nhóm có mức độ cường giáp tương đương nhau (FT4 khác biệt không có ý nghĩa) và đều có thể được phát hiện muộn (FT4 cao nhiều và TSH thấp nhiều)

- Một số BN bị chẩn đoán nhầm hoặc bỏ sót chẩn đoán cường giáp và đã được điều trị triệu chứng nhịp tim nhanh bằng thuốc chẹn beta [8].

- Klein cũng thấy những BN cường giáp có tần số tim bình thường [8].

Cả cường giáp và RN đều có thể gây **suy tim** nên nguy cơ bị suy tim của BN cường giáp có RN chắc chắn cao hơn nhiều so với BN cường giáp có

nhịp xoang, chủ yếu là suy tim do tần số nhanh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bị suy tim trong nhóm RN cao gấp 10 lần so với nhóm có nhịp xoang (35,09% so với 3,51%). Tương tự, nghiên cứu của Siw C.H thấy RN là yếu tố dự báo mạnh suy tim xung huyết (OR = 37,4; 95% CI = 9,7-144,9) [87]. Đóng góp vào sự gia tăng tỷ lệ bị suy tim này còn có thể do thời gian bị cường giáp lâu hơn, và tuổi cao vì Salish A.B (2011) thấy so với các BN bị RN cấp tính, các BN bị RN kéo dài sẽ có triệu chứng tim mạch nặng hơn, chức năng tim tồi hơn và biến chứng tim mạch nhiều hơn, trong đó có RN [40]. Ngược lại suy tim cũng lại là nguyên nhân gây RN, các nghiên cứu theo dõi dài hạn thấy nguy cơ bị RN tăng gấp 5-10 lần ở các BN suy tim trái so với người bình thường. Tuy nhiên khả năng chẩn đoán chính xác suy tim ở các BN của chúng tôi bị hạn chế do sự chồng lấn với triệu chứng của cường giáp hay RN, xét nghiệm Pro-BNP cũng có thể tăng do cường giáp, do RN...

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 3 BN nhóm RN có **tăng huyết áp** nhẹ lúc vào viện. Ngoài lý do không chọn những BN có tăng HA từ trước thì còn do RN, với nhiều nhất bóp rỗng sẽ làm cung lượng tim không tăng, có khi còn bị giảm. Ngoài ra nhiều BN đã hoặc đang được dùng thuốc chẹn beta và thuốc ức chế hệ RAA để điều trị các triệu chứng tim mạch như nhịp tim nhanh, suy tim...cũng ảnh hưởng đến huyết áp.

4.2.2.2. *Nồng độ Pro-BNP*

Ngoài suy tim, nồng độ Pro-BNP còn có thể tăng do cường giáp, bệnh mạch vành và ở người tuổi cao.... Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ tính ở những BN không suy tim thì nồng độ Pro-BNP trung bình ở nhóm RN cao hơn nhóm nhịp xoang có ý nghĩa thống kê. Để loại trừ ảnh hưởng của tuổi, chúng tôi tính tỷ lệ BN có tăng Pro-BNP theo các lứa tuổi khác nhau. Kết quả là tỷ lệ BN có tăng Pro-BNP ở nhóm RN cao hơn nhóm nhịp xoang có ý nghĩa thống kê: 54,05% so với 18,18%, chứng tỏ RN là nguyên nhân quan

trọng làm tăng pro-BNP ở các BN cường giáp. Vì vậy cần hết sức cẩn thận khi diễn giải kết quả xét nghiệm này ở các BN cường giáp có RN, để tránh vội vàng đưa ra kết luận là BN bị suy tim.

4.2.3. Các kết quả siêu âm tim

Chúng tôi tách riêng các kết quả siêu âm tim vì một số thông số quan trọng như kích thước nhĩ trái hay áp lực ĐM phổi và RN có mối tác động qua lại lẫn nhau. RN có thể làm tăng kích thước nhĩ trái và tăng áp lực ĐM phổi, ngược lại nhĩ trái to và áp lực ĐM phổi tăng cao cũng có thể gây RN.

4.2.3.1. Tăng kích thước nhĩ trái

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các BN RN có kích thước nhĩ trái trung bình lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với các BN nhịp xoang ($36,87 \pm 6,17$ mm so với $32,94 \pm 6,26$ mm). Tỷ lệ BN có nhĩ trái trên 35 mm ở nhóm RN cũng cao hơn hẳn nhóm nhịp xoang: 52,63% so với 24,56%. Giữa tăng kích thước nhĩ trái và RN ở BN cường giáp có mối tác động qua lại, nghiên cứu của Ozaydin M (2012) thấy đường kính nhĩ trái ở 65 BN có RN cao hơn có ý nghĩa so với nhóm BN có nhịp xoang ($p < 0,001$), và nhĩ trái to được coi là một yếu tố nguy cơ gây RN ở các BN cường giáp [92]. Ngược lại, nghiên cứu Framingham thấy đường kính nhĩ trái tăng 5mm sẽ làm tăng 39% nguy cơ bị RN, còn nghiên cứu của Teresa tại Mayo Clinic thấy nguy cơ bị RN tăng theo các tứ phân vị của đường kính nhĩ trái, trong đó, đường kính nhĩ trái của nhóm người có RN lớn hơn người không xuất hiện RN có ý nghĩa thống kê: $44,0 \pm 7,8$ so với $40,6 \pm 6,8$ mm, $p < 0,001$ [99].

4.2.3.2. Thay đổi phân suất tống máu (EF):

Cường giáp làm tăng nhưng RN lại có thể làm giảm EF [34]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN có EF > 70% ở nhóm RN thấp hơn nhóm nhịp xoang (31,6% so với 24,6%, $p > 0,05$), và EF trung bình ở các BN bị RN

cũng thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với các BN nhịp xoang (63,69% so với 67,54%), tương tự nghiên cứu của Teresa S.M (53,3% so với 57,9%; $p < 0,01$) [99]. Lý do của sự khác biệt này là RN làm tăng đáp ứng thất, nhưng cũng vì RN nên tim có nhiều nhất bóp không hiệu quả, nếu kéo dài sẽ dẫn đến suy tim [46] và khi đã có suy tim thì EF càng giảm hơn.

Nhiều nghiên cứu và khuyến cáo coi EF $< 50\%$ là có suy tim hoặc giảm chức năng tâm thu thất trái [66, 34]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 3 BN RN (chiếm 5,26%) nhưng không BN nhịp xoang nào có EF ở mức 40 đến dưới 50% (suy tim có chức năng tâm thu thất trái giảm nhẹ), thấp hơn so với tỷ lệ 10% trong nghiên cứu của Raphael C [34], do là những BN cường giáp mới và RN mới. Nếu lấy mốc EF dưới 56% là giảm theo Viện Tim mạch Việt Nam thì tỷ lệ có EF giảm ở nhóm RN vẫn cao hơn nhóm nhịp xoang có ý nghĩa thống kê (19,3 so với 3,5%).

4.2.3.3. Tăng áp lực động mạch phổi

Cường giáp, nhất là Basedow là nguyên nhân quan trọng gây tăng áp lực ĐM phổi [100]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, áp lực ĐM phổi trung bình tăng ở cả 2 nhóm, tuy nhiên áp lực ĐM phổi trung bình ở nhóm RN cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm nhịp xoang (43,98 so với 34,64 mmHg). Có tới 100% số BN RN có tăng áp lực ĐM phổi > 25 mmHg, và 12,28% BN có áp lực ĐM phổi > 55 mmHg (5,26% BN > 70 mmHg), cao nhất lên tới 83 mmHg. Còn ở nhóm BN nhịp xoang, chỉ 64,91% (37/57) BN có áp lực ĐM phổi > 30 mmHg, cao nhất chỉ là 54 mmHg. Điều này chứng tỏ RN có vai trò lên áp lực ĐM phổi, giống như kết quả nghiên cứu của Dennis R [105], tuy nhiên còn nhiều điều chưa rõ về mối liên quan giữa RN và tăng áp lực ĐM phổi. Ước tính khoảng 30% số BN tăng áp lực ĐM phổi có RN, và tỷ lệ này tăng lên 50% nếu BN có thêm bệnh tim trái, gợi ý rằng bệnh tim nặng gây tăng áp lực ĐM phổi cũng là yếu tố nguy cơ gây RN, trong đó có suy tim. BN có giảm chức năng

thất trái, tăng áp thất trái cuối tâm trương làm tăng áp lực mao mạch phổi bít (PCWP) và kích thước nhĩ trái sẽ làm tăng khả năng bị RN [105].

4.2.3.4. Sa van 2 lá:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 6 BN ở nhóm RN bị sa van 2 lá, chiếm 10,53%, nhưng không BN nào ở nhóm nhịp xoang bị sa van 2 lá. Tỷ lệ sa van 2 lá ở các BN của chúng tôi khá thấp, có thể do các bác sỹ siêu âm chưa để ý, hoặc do nhịp tim nhanh gây khó khăn cho việc phát hiện trên siêu âm.

4.3. Kết quả điều trị rung nhĩ ở bệnh nhân cường giáp sau 6 tháng

Trong phần này, để phục vụ việc bàn luận về kết quả điều trị RN ở các BN cường giáp, chúng tôi sẽ phân tích kết quả của nghiên cứu theo 3 mục sau:

- Phương pháp và kết quả điều trị cường giáp
- Kết quả điều trị RN gồm.
- Các yếu tố tiên lượng khả năng chuyển nhịp xoang

4.3.1. Điều trị cường giáp và kết quả điều trị cường giáp

Nhìn chung cả 3 phương pháp điều trị Basedow là nội khoa, ngoại khoa và I^{131} đều có những ưu nhược điểm riêng [106, 107]. Nhiều trường hợp BN có thể được điều trị bằng cả 2-3 phương pháp, nhất là những BN có biến chứng, hoặc tác dụng phụ hoặc bị cường giáp tái phát. Tuy nhiên điều trị nội khoa vẫn thường được chỉ định nhiều nhất, tiếp đó là I^{131} [108]. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng vậy, đa số BN (59,65%) BN được điều trị nội khoa. Bên cạnh đó, nhiều BN được dùng thêm các thuốc để điều trị triệu chứng (như 77,2% BN dùng thuốc chẹn beta, 38,6% BN dùng thuốc ức chế men chuyển) hoặc điều trị biến chứng suy tim (19,3% dùng lợi tiểu và 17,5% dùng digoxin). Những thuốc này có vai trò rất quan trọng trong kiểm soát các triệu chứng cường giáp và RN những tuần đầu vào viện.

4.3.1.1. Điều trị nội khoa

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 40 BN (70,18%) BN được chỉ định điều trị nội khoa, nhưng sau một thời gian ngắn có 6 BN bị tác dụng phụ nên phải chuyển sang điều trị I^{131} . Do tất cả các BN phải nằm viện nên đều được điều trị thuốc KGTTH là Thyrozol (Thiamazole) sẵn có trong khoa dược. Lý do khác là vì Methimazole có hiệu quả tốt hơn và ít tác dụng phụ trên gan hơn so với PTU [62]. Ngoài ra điều trị Methimazole sẽ ít ảnh hưởng đến điều trị I^{131} so với PTU nếu BN phải chuyển sang điều trị I^{131} .

Kết quả sau 8 tuần (ở lần khám 2) chúng tôi thấy FT4 và TSH trung bình đã trở về bình thường, tương đương với nhiều tác giả khác cũng thấy thời gian đạt bình giáp bằng điều trị thuốc KGTTH là khoảng 5-8 tuần [109, 62]. Thời gian đạt bình giáp sớm, hoặc ít nhất là giảm được FT4 là một ưu điểm lớn của điều trị nội khoa, vì nó là điều kiện thuận lợi để RN có thể trở về nhịp xoang tự nhiên. Nhưng nhược điểm của phương pháp điều trị này là bình giáp không bền vững và tuân thủ kém. Sau 26 tuần điều trị nội khoa, chỉ có 26,47% BN của chúng tôi hết cường giáp. Nhìn chung, theo các tài liệu, tỷ lệ khỏi bệnh dài hạn trong số những BN điều trị thionamide trong 1-2 năm dao động từ 15-80% [110, 109], và rất khó để tiên lượng liệu 1 BN có đáp ứng với điều trị nội khoa hay không.

Như nhiều nghiên cứu khác, các thuốc chẹn beta được sử dụng nhiều nhất [73], vì có tác dụng kiểm soát cả các triệu chứng thần kinh cũng như kiểm soát nhịp tim, một thành tố quan trọng của điều trị cường giáp. Một số BN bị RN kịch phát thì tần số tim ở trong giới hạn bình thường sau khi tái lập được nhịp xoang có thể không cần dùng thuốc này. Do không có thuốc tiêm tĩnh mạch, nên chúng tôi sử dụng thuốc uống là Bisoprolol (Concor) hoặc Metoprolol (Betaloc Zok), có ưu điểm là thời gian tác dụng dài hơn propranolol, làm giảm nhịp tim tốt hơn, có thể chỉ cần dùng 1 lần/ ngày nên

tăng sự tuân thủ của BN [22, 27]. Trong nghiên cứu của Machino T, 13/16 BN cường giáp có RN được điều trị bằng Bisoprolol liều 2,5 mg [98].

Tuy nhiên thuốc chẹn beta không thể đưa nhịp tim về bình thường hoàn toàn, và cũng không làm giảm có ý nghĩa dao động nhịp tim vì những nghiên cứu quan sát thấy thuốc chẹn beta tác dụng kém lên sự dao động nhịp tim ở người khỏe mạnh. Chỉ khi đạt được bình giáp thì nhịp tim và dao động nhịp tim mới bình thường. Những kết quả này ủng hộ ý kiến cho rằng tác động lên hệ thần kinh giao cảm đơn thuần không thể giải thích được những triệu chứng tim mạch ở BN cường giáp. Giảm trường lực phó giao cảm góp phần vào sự giảm dao động nhịp tim tăng tần số tim [31].

4.3.1.2. Điều trị I^{131} :

Hiện nay vẫn còn có sự tranh cãi về cách tính liều, chọn liều I^{131} cho từng BN cường giáp. Hội tuyến giáp Mỹ (ATA) và Hội thầy thuốc nội tiết lâm sàng Mỹ (AACE) khuyến cáo liều điều trị cường giáp từ 10-15 mCi là đủ để gây suy giáp, nó có thể thỏa mãn cả liều cố định hay liều tùy cá nhân. Tại BV Bạch Mai, Trung tâm Y học hạt nhân chọn cách tính liều (mCi) cho mỗi gam tuyến giáp, được đánh giá qua kết quả siêu âm tuyến giáp và độ tập trung I^{131} trong 24h. Nghiên cứu của Trần Đình Hà trên 543 BN Basedow, liều I^{131} trung bình là $6,4 \pm 1,2$ mCi, cho tỷ lệ BN đạt bình giáp sau lần điều trị thứ nhất là 75%, lần thứ 2 là 15,3%. Sau 6 - 12 tháng, tỷ lệ đạt bình giáp là 90,8%, còn cường giáp là 5,1% và bị suy giáp là 4,1% [111].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 23 BN được điều trị I^{131} , sớm nhất là ở tuần thứ nhất, muộn nhất là tuần thứ 9. Liều I^{131} trung bình là $7 \pm 0,75$ mCi (6-10 mCi), thấp hơn liều khuyến cáo của Hội tuyến giáp Mỹ, có thể do khối lượng tuyến giáp nhỏ hơn. Liều cao 10 mCi được chỉ định cho 1 BN bướu đa nhân độc tuyến giáp (BN số 18). Tỷ lệ BN hết cường giáp sau 26 tuần cao hơn điều trị nội không có ý nghĩa thống kê (43,48% so với 26,47%).

Nhiều nghiên cứu cũng thấy tỷ lệ đáp ứng với I^{131} cũng rất khác nhau. Nghiên cứu của Yamamoto M ở 20 BN Basedow được điều trị ^{131}I liều khá cao ($8,4 \pm 4,8$ mCi và $10,0 \pm 2,4$ mCi) nhưng sau 12 tháng, tỷ lệ điều trị thành công (đạt bình giáp/suy giáp) chỉ là 50%. Tỷ lệ thành công này khá thấp do nhiều BN được điều trị đồng thời cả thuốc KGTTH và iode vô cơ. Một số tác giả nhận thấy điều trị ^{131}I liều cao hơn, có thể đến 16-32 mCi, giúp các BN hết cường giáp sớm hơn sẽ làm tăng tỷ lệ BN có RN tự chuyển thành nhịp xoang [112]. Tuy nhiên nếu được theo dõi thêm thì tỷ lệ hết cường giáp trong nhóm điều trị I^{131} của chúng tôi có thể sẽ cao hơn nhiều.

4.3.1.3. Kết quả điều trị cường giáp chung của toàn bộ nhóm nghiên cứu

Tỷ lệ BN hết cường giáp (đạt bình giáp/suy giáp) sau 26 tuần là 33,33%. Thời gian đạt bình giáp trung bình là $17,7 \pm 5,6$ tuần (từ 8 - 24 tuần). Tỷ lệ này khá thấp vì tỷ lệ khỏi cường giáp của điều trị nội khoa là khoảng 50%, còn nếu điều trị I^{131} thì tỷ lệ khỏi cao hơn nhiều, nhưng vì thời gian theo dõi sau điều trị quá ngắn, đặc biệt ở nhóm điều trị I^{131} vì cần 6 tháng mới có thể đạt kết quả tối ưu. Tuy nhiên ở lần khám 2 thì nồng độ FT4 trung bình ở các BN đã trở về bình thường, giống như nghiên cứu của Đ.T. Anh Đào [85], là điều kiện thuận lợi cho một số BN có thể trở về nhịp xoang. Số liệu của chúng tôi bị hạn chế vì tại thời điểm sau 6 tháng có tới 20 BN (35,09%) không đến khám nên không biết được kết quả điều trị cường giáp. Các BN bỏ khám chủ yếu ở nhóm điều trị nội khoa (15 BN).

4.3.2. Kết quả điều trị rung nhĩ

Điều trị RN gồm 3 trụ cột là (1) kiểm soát tần số thất hoặc (2) chuyển nhịp, và (3) chống đông [35]. Ở các BN cường giáp có RN, chuyển nhịp không phải là ưu tiên vì các yếu tố thúc đẩy RN vẫn tồn tại và BN có thể tự chuyển về được nhịp xoang khi hết cường giáp, do đó kiểm soát tần số tim mới là mục tiêu quan trọng của điều trị.

4.3.2.1. Kết quả điều trị chuyển nhịp:

*** Tỷ lệ BN tự chuyển được về nhịp xoang sau 6 tháng**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tự trở về nhịp xoang sau 6 tháng điều trị là 57,89% (33/57), có thấp hơn so với một số nghiên cứu khác. Ví dụ, một nghiên cứu lớn về hiệu quả của điều trị cường giáp lên RN là của Nakawaza H.K ở Nhật Bản với 163 BN trong 34 tháng. Kết quả khi cường giáp được kiểm soát, có 62% BN tự trở về nhịp xoang, và 3/4 trong số đó xảy ra trong vòng 3 tuần sau khi BN đạt bình giáp, và muộn nhất là 4 tháng [71]. Nghiên cứu của Irynal Tsymbal ở Ucraina thấy sau điều trị cường giáp, tỷ lệ RN trở về được nhịp xoang là 65,9% (29/44 BN) [104]. Chuyển nhịp tự nhiên được mong đợi ở các BN Basedow dưới 50 tuổi, không có bệnh tim, RN mới [73], còn BN của chúng tôi có tuổi trung bình trên 50, điều trị không thực sự tốt nên ảnh hưởng đến kết quả chuyển nhịp xoang. Tuy nhiên nếu không tính những BN bỏ điều trị sớm thì tỷ lệ thành công của chúng tôi là tương đương với nghiên cứu của Nakazawa và Irynal.

Điều trị thành công ở những BN bị RN dai dẳng (là RN có thể trở về xoang trong vòng 12 tháng) là cực kỳ quan trọng vì theo Kahaly G.J thì ở các BN cường giáp, RN dai dẳng phổ biến hơn RN kịch phát [28]. Zhou Z.H theo dõi trong 1,3 năm ở 94 BN được điều trị I^{131} , nếu không tính các BN bị RN kịch phát thì chỉ có 40% BN bị RN kéo dài trở về được nhịp xoang [73]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ chuyển nhịp xoang trong 6 tháng, không tính các BN bị RN kịch phát, là 28,1% (16/57). Trong hoàn cảnh Việt Nam hiện nay thì tỷ lệ thành công này là một kết quả rất khích lệ.

*** Tỷ lệ các loại rung nhĩ:**

Tỷ lệ các loại RN kịch phát, dai dẳng, và kéo dài/mạn tính trong nhóm 57 BN cường giáp có RN của chúng tôi lần lượt là 29,83; 28,07 và 42,10%. Đáng chú ý là tỷ lệ 28,07% BN bị RN dai dẳng tức là những BN trở về được

nhịp xoang nhờ nhiều vào điều trị cường giáp. Tỷ lệ này có thể cao hơn nếu BN được điều trị và tái khám đều đặn, nhất là các BN điều trị nội khoa.

*** Thời gian rung nhĩ chuyển về nhịp xoang ở 33 BN về xoang:**

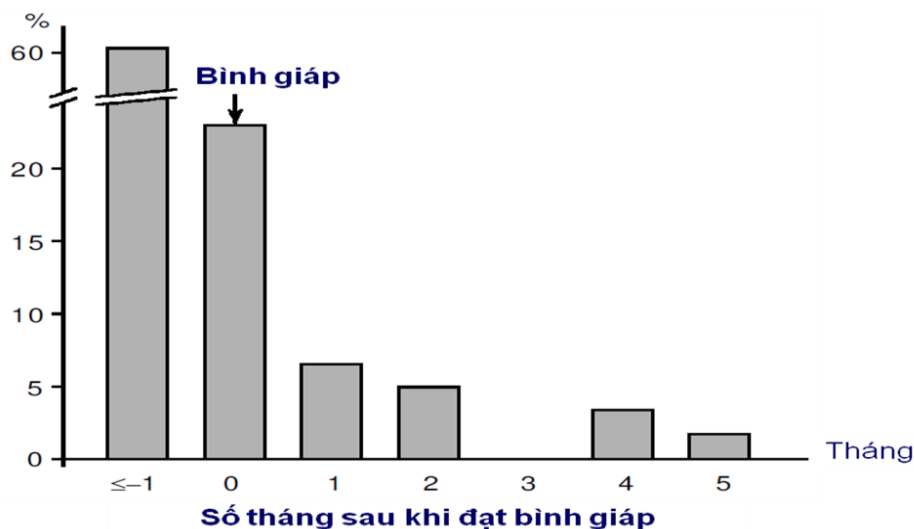
Thời gian chuyển về nhịp xoang trung bình của toàn bộ 33 BN là $5,9 \pm 7,3$ tuần. Còn nếu chỉ tính ở nhóm 16 BN bị RN dai dẳng thì thời gian chuyển về nhịp xoang trung bình là $11,2 \pm 7,4$ tuần. Đa đa số các BN chuyển về nhịp xoang trong vòng 16 tuần kể từ khi điều trị (91,91%), trong đó có gần 2/3 số BN (63,64%) chuyển về nhịp xoang trong vòng 4 tuần đầu tiên. Số BN trở về nhịp xoang sau 16 tuần chỉ chiếm 9,09%. Nếu chỉ tính ở những BN bị RN dai dẳng thì 81,25% BN trở về nhịp xoang trong vòng 16 tuần đầu kể từ khi bắt đầu điều trị cường giáp. Còn sau 16 tuần thì số BN có thể trở về nhịp xoang là rất nhỏ, có thể đây là cơ sở để lựa chọn phương pháp điều trị chuyển nhịp khác tích cực hơn.

Auer J thấy 24% BN trở về nhịp xoang ngay sau khi hết cường giáp [12], còn Nakazawa thấy 62% BN RN do cường giáp tự trở về nhịp xoang trong 3-4 tháng điều trị đầu tiên, và 3/4 các trường hợp xảy ra trong vòng 3 tuần sau khi đạt bình giáp [71]. Shimizu T không phát hiện BN nào tự trở về nhịp xoang sau 5 tháng đạt bình giáp, và dựa trên kết quả nghiên cứu này, tác giả đưa ra khuyến cáo nên điều trị shock điện cho những BN còn RN sau khi đã đạt bình giáp trên 5 tháng [52]. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi vẫn có 2 BN trở về xoang sau 4 tháng điều trị, đều là nữ, tuổi không quá già (50 và 57), mới phát hiện RN lúc nhập viện và đều không có suy tim.

*** Chức năng tuyến giáp lúc về xoang:**

Tại thời điểm chuyển nhịp xoang, có 2 BN đã suy giáp và 1 BN bình giáp, còn 30 BN (90,9%) vẫn còn cường giáp với TSH thấp, trong đó có 14 BN (42,4%) có FT4 đã giảm về bình thường hoặc gần bình thường (< 26

pmol/l). Như vậy còn 48,5% BN còn cường giáp nhiều, tỷ lệ này tương tự với nghiên cứu của Shimizu T ở 214 BN Nhật Bản (xem biểu đồ 4.1) thấy tại thời điểm chuyển nhịp xoang, có đến 61% BN vẫn còn cường giáp [52]. Tuy nhiên đại đa số BN trở về nhịp xoang từ trước hoặc cùng thời điểm đạt bình giáp, khi nồng độ FT3 và FT4 vẫn còn cao.



Biểu đồ 4.1: Tỷ lệ BN trở về nhịp xoang theo thời điểm đạt bình giáp trong nghiên cứu của Shimizu T [52]

Nhiều tác giả cho rằng không nên cố tái lập nhịp xoang cho đến khi BN về bình giáp vì khả năng tái phát RN rất cao [50] nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi, đại đa số các BN về nhịp xoang khi vẫn còn cường giáp, và chỉ có 1 BN bị tái phát RN do bỏ điều trị cường giáp quá sớm. Thông thường các BN chỉ trở về bình giáp sau 3-4 tháng, và nếu đợi đủ thời gian này thì đã có thể bỏ qua thời gian vàng để đưa RN về xoang. Cần lưu ý là chức năng tuyến giáp có thể dao động và không ổn định, nhất là khi điều trị nội khoa, Shimizu T thấy chỉ có 126/214 BN (58,9%) duy trì được bình giáp hoặc suy giáp trên 6 tháng. Do đó chúng ta cần điều trị tích cực cường giáp, cả trước và sau khi BN đã trở về nhịp xoang để làm tăng tỷ lệ chuyển nhịp xoang bền vững.

4.3.2.2. Kết quả điều trị kiểm soát tần số tim:

Theo các khuyến cáo, kiểm soát tốt tần số (cùng với điều trị chống đông hợp lý) có thể đạt kết quả tương đương điều trị chuyển nhịp [11, 35]. Để kiểm soát tần số thất ở các BN RN, AHA/ACC khuyến cáo ưu tiên sử dụng thuốc chẹn beta giao cảm, và trường hợp chẹn beta giao cảm bị chống chỉ định thì thuốc chẹn kênh calci nhóm nondihydropyridine được sử dụng để kiểm soát tần số thất. Nếu có suy tim thì digoxin được chỉ định [35]. Thuốc chẹn beta, cùng với ức chế men chuyển, có vai trò ngăn ngừa sự tái cấu trúc cơ tim, nên có tác dụng một phần nên sự chuyển RN thành nhịp xoang.

Về mục tiêu, AHA/ACC nêu rõ ở những BN bị RN có triệu chứng thì mục tiêu tần số tim lúc nghỉ dưới 80c/ph là hợp lý, còn ở những BN không có triệu chứng mà chức năng thất trái ổn định ($EF > 40\%$) thì mục tiêu dưới 110 c/ph là chấp nhận được [35]. Tuy nhiên, nghiên cứu RACE II cho thấy việc kiểm soát tần số thất nghiêm ngặt như trên ở những BN có chức năng thất trái bảo tồn, không có triệu chứng do loạn nhịp thì không mang lại hiệu quả giảm nguy cơ tim mạch (tử vong, nhập viện, đột quỵ) tương tự như trong trường hợp kiểm soát tần số thất “khoan dung” (tần số tim lúc nghỉ < 110 c/ph) [113]. Nhưng cũng không nên để nhịp tim ở mức 60 - 70 c/ph, vì nhịp tim nhanh nhẹ là yếu tố cần thiết để duy trì cung lượng tim cao nhằm đáp ứng tình trạng tăng chuyển hóa toàn hệ thống [52].

Các thuốc được chúng tôi sử dụng chủ yếu là chẹn beta. Do là những BN cường giáp, có triệu chứng tim mạch nổi bật nên mục tiêu khống chế tần số tim trong thời gian đầu dưới 80 c/ph theo khuyến cáo là hợp lý. Thực tế, ngay lần khám đầu (sau 2,5 tuần), tần số tim trung bình của các BN là $86,43 \pm 11,28$ c/ph, tần số tim cao nhất là 110 c/ph. Còn từ lần khám 3 (14 tuần), tần số tim trung bình của các BN là $84,30 \pm 9,0$ c/ph, tất cả các BN đã được khống chế tần số tim ≤ 100 c/ph. Tần số tim giảm, ngoài tác dụng của thuốc chẹn beta, còn do giảm

cường giáp, hết RN.... Còn Fierro N khi nghiên cứu các BN cường giáp có RN sau điều trị phẫu thuật tuyến giáp, thấy những BN dù không trở về nhịp xoang tự nhiên được thì cũng đáp ứng tốt hơn với điều trị loạn nhịp [56]. Nghiên cứu của Zhou Z.H thấy điều trị I^{131} làm giảm mức độ cường giáp hoặc đưa được về bình giáp nên tần số thất đã giảm có ý nghĩa từ $136,4 \pm 8,1$ c/ph xuống còn $102,1 \pm 4,7$ ($p < 0,01$) [73]. Digonnet thấy sau mổ cắt tuyến giáp, các BN đều đáp ứng tốt hơn với thuốc chống loạn nhịp [114].

4.3.2.3. Điều trị chống đông

Các số liệu hiện có về nguy cơ bị tắc mạch gây đột quy do RN ở các BN cường giáp và hiệu quả của việc điều trị chống đông lâu dài cho những BN này còn nhiều tranh cãi [74, 83]. Tuy nhiên AHA/ACC khuyến cáo tất cả các BN có RN kéo dài trên 48 giờ nên được dùng thuốc chống đông [35]

Nghiên cứu của Chan P.H trên 9727 BN có RN, trong đó có 642 BN cường giáp, được chia làm 3 nhóm, điều trị warfarin, aspirin và không điều trị gì. Kết quả Warfarin làm giảm có ý nghĩa tỷ lệ đột quy so với aspirin ở nhóm BN có $CHA_2DS_2-VAS_c \geq 1$ và RN kéo dài, nhưng không có hiệu quả hơn ở những BN có $CHA_2DS_2-VAS_c = 0$ hoặc RN kịch phát. Đặc biệt tác giả nhận thấy cường giáp không được coi là một yếu tố nguy cơ tăng thêm của đột quy so với RN ở các BN bình giáp, lý do là khi phân nhóm theo thang điểm $CHA_2DS_2-VAS_c$ thì thấy các BN cường giáp có điểm thấp hơn so với những BN bình giáp có RN [115]. Yamamoto không chỉ định điều trị thuốc chống đông cho các BN không có huyết khối trong buồng tim trên siêu âm [112]. Sibel Ertek cũng có quan điểm gần tương tự. Nghiên cứu của Helene Bruere (2015) tại Pháp kéo dài trong 3 năm ở 8962 BN bị RN, trong đó có cả BN cường giáp. Tác giả không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ bị biến cố tắc mạch giữa nhóm có và không có tiền sử bệnh tuyến giáp [74].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các BN đều được điều trị Aspirin trong vòng 24h sau khi nhập viện. Sau đó, dựa trên đặc điểm lâm sàng, diễn biến của RN và chức năng tim mà được điều chỉnh thuốc chống đông hoặc ngừng theo hướng dẫn của thang điểm CHADS₂. Kết quả có 5 BN (8,77%), được điều trị bằng Sintrom. Tại thời điểm nghiên cứu, các BN của chúng tôi chưa có điều kiện tiếp cận với các thuốc chống đông mới như Dabigatran. Kết quả không có BN nào bị biến chứng tắc mạch.

4.3.2.4. Các biến chứng trong quá trình điều trị

*** Tái phát rung nhĩ:**

Mặc dù có rất nhiều thuốc chống loạn nhịp mới được ra đời nhưng tỷ lệ tái phát RN nói chung vẫn lên tới 60% sau 1 năm điều trị. Tỷ lệ cao này do nhiều nguyên nhân, trong đó có cường giáp tiềm tàng hoặc cường giáp tái phát [24, 81]. Yếu tố dự báo mạnh nhất khả năng tái phát RN chính là thời gian bị RN trước khi chuyển nhịp [93, 10, 81]. Nakazawa thấy khả năng duy trì được nhịp xoang sau chuyển nhịp 1 năm là 95% ở các BN có thời gian RN 5-14 tháng và 82,5% ở các BN có thời gian RN từ 45-120 tháng [10].

Trong thời gian nghiên cứu 6 tháng, chúng tôi chỉ thấy 1 BN đã trở về nhịp xoang ở tuần thứ 3 nhưng bị tái phát RN ở tuần 20 do bỏ điều trị. ACC/AHA khuyến cáo sau khi tái lập nhịp xoang, cần điều trị nguyên nhân thúc đẩy RN, mà cụ thể ở đây là cường giáp [89, 116]. BN của chúng tôi được điều trị nội khoa lại, sau đó chuyển phẫu thuật, còn nhịp tim trở lại xoang ở tuần thứ 28.

*** Tử vong:**

Nhiều nghiên cứu thấy BN cường giáp có nguy cơ tử vong và tử vong tim mạch cao hơn so với quần thể bình thường, trong đó RN là nguyên nhân quan trọng gây đột quỵ và suy tim [49]. Osman theo dõi 393 BN cường giáp

trong 66 tháng, thấy 26 BN bị tử vong, còn ở nhóm chứng có 12 người tử vong, với các nguyên nhân đa dạng [7]. Phân tích gộp của Brandt F ở Đan Mạch thấy nguy cơ tử vong ở các BN cường giáp tăng khoảng 20% [117]

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 BN bị tử vong ở tuần thứ 8 kể từ khi được chẩn đoán RN. Đó là BN nữ 60 tuổi (BN số 28) được điều trị 2 tuần tại bệnh viện với chẩn đoán RN do Basedow, không có suy tim, lúc ra viện vẫn còn RN. Sau 6 tuần BN quay lại khám thấy các triệu chứng cường giáp được cải thiện rõ, FT4 giảm từ 100 xuống 18,38 pmol/L và TSH tăng từ 0,009 lên 0,019 μ U/mL, điện tâm đồ thấy đã trở về nhịp xoang nhưng khi đang lấy máu xét nghiệm BN bị ngừng tim. Sau khi được cấp cứu tích cực, tim đập trở lại, BN tỉnh, xét nghiệm loại trừ nhồi máu cơ tim. BN được điều trị tại khoa Hồi sức tích cực, sau khoảng 6h, BN lại bị ngừng tim, sau cấp cứu tim đập trở lại nhưng rơi vào hôn mê sâu. Khai thác tiền sử gặp khó khăn do BN sống độc thân, chỉ biết là anh trai của BN cũng bị đột tử. Ngoài BN này thì trong thời gian theo dõi 6 tháng, không thấy có BN nào khác bị đột quy, tắc mạch hay tử vong. Theo Biondi, các nguy cơ tim mạch gây tử vong, vẫn tồn tại sau khi RN đã trở về nhịp xoang [49], có thể do tái phát RN, suy tim, bệnh mạch vành...

4.3.3. Tìm hiểu các yếu tố tiên lượng khả năng chuyển nhịp xoang ở các BN cường giáp có RN nhờ điều trị cường giáp

4.3.3.1. Tuổi lúc được chẩn đoán cường giáp:

Tuổi trung bình của các BN về xoang cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các BN còn RN ($56,93 \pm 9,45$ so với $50,87 \pm 11,72$). Tỷ lệ trở về được nhịp xoang ở nhóm BN < 50 tuổi thấp hơn so với nhóm BN ≥ 50 tuổi nhưng không có ý nghĩa thống kê (38,89% so với 66,67%). Như vậy tuổi dưới 50 không phải là yếu tố thuận lợi giúp BN dễ trở về nhịp xoang hơn so với các BN trên 50 tuổi. Nghiên cứu của Kunii Y ở các BN cường giáp có RN được điều trị Disopyramide cũng thấy sự khác biệt về tuổi của các BN về xoang và

còn RN không có ý nghĩa thống kê [118] và nghiên cứu của Yamamoto M ở các BN Basedow có RN được điều trị I^{131} , cũng thấy tuổi trung bình của nhóm về xoang cao hơn nhóm còn RN ($51,3 \pm 14,7$ so với $44,6 \pm 13,0$) [112].

Bảng 4.2: So sánh một số đặc điểm của BN RN < 50 tuổi và ≥ 50 tuổi

Đặc điểm BN	BN < 50 tuổi (n=18)		BN ≥ 50 tuổi (n=39)		p
	n	%	n	%	
BN nam	10	55,56	13	33,33	> 0,05
RN > 1 tháng	7	38,89	8	20,51	> 0,05
Suy tim	8	44,44	12	30,77	> 0,05
Bỏ điều trị	6	33,33	4	10,26	< 0,05
FT4 trung bình	$88,95 \pm 23,29$		$66,31 \pm 27,12$		< 0,01
TSH trung bình	$0,0060 \pm 0,0014$		$0,0057 \pm 0,0016$		> 0,05
EF trung bình (%)	$59,97 \pm 8,29$		$65,35 \pm 8,36$		< 0,05
Áp lực ĐMP	$44,50 \pm 13,11$		$43,74 \pm 10,21$		> 0,05
Nhĩ trái	$36,83 \pm 6,57$		$37,03 \pm 6,05$		> 0,05

Kết quả này khác với nhiều nghiên cứu khác thấy chuyển nhịp tự nhiên cao hơn ở các BN Basedow dưới 50 tuổi, RN mới. Nghiên cứu của Zhou H.Z thấy sau điều trị cường giáp, nguy cơ RN vẫn tồn tại ở các BN trên 55 tuổi, thời gian bị cường giáp và RN trước điều trị dài [73]. Trên 1 nhóm 59 BN cường giáp có RN được điều trị phẫu thuật ở Roma, kết quả là các BN dưới 50 tuổi có tỷ lệ về xoang cao hơn [56]. Lý do được cho là các BN lớn tuổi thường có thêm bệnh tim mạch, bệnh phổi mạn... làm RN khó chuyển về nhịp xoang hơn. Một lý do quan trọng là liên quan giữa tuổi với kích thước nhĩ trái. Nghiên cứu của Iwasaki T ở các BN Basedow, qua siêu âm thấy kích thước nhĩ trái to > 40 mm xuất hiện ở 7% số BN dưới 40 tuổi không có RN,

và 2% ở những BN có RN dưới 40 tuổi nhưng 94% những BN có RN trên 40 tuổi [37].

Để tìm hiểu thêm tại sao nhóm BN < 50 tuổi lại có tỷ lệ về nhịp xoang thấp hơn nhóm BN \geq 50 tuổi, chúng tôi tiến hành so sánh một số đặc điểm của 2 nhóm này trong bảng 4.2. Kết quả có thể thấy lý do ảnh hưởng đến tỷ lệ về nhịp xoang thấp ở những BN trẻ hơn là do có nhiều BN nam, thời gian bị cường giáp và RN lâu hơn, tỷ lệ bị suy tim cao hơn, và tỷ lệ BN bỏ điều trị cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê.

4.3.3.2. Giới tính

Dường như các BN nam khó trở về nhịp xoang hơn so với BN nữ. Nghiên cứu của Siu C.W ở các BN vẫn còn RN sau khi đã đạt bình giáp ở Hong Kong thấy có đến 72% là nam giới [81]. Ma C.S thấy có đến 12/16 BN Trung Quốc vẫn còn RN sau khi về bình giáp nhiều tháng là nam giới [119]. Nghiên cứu SAFETY ở 335 BN bị RN đưa ra câu trả lời cho vấn đề này, theo đó Ball thấy so với BN nữ, các BN nam có tỷ lệ mắc bệnh mạch vành và/hoặc bệnh phổi mạn tính tắc nghẽn cao hơn, và uống rượu nhiều hơn nên khó có thể thoát khỏi RN hơn các BN nữ [80]. Lý do khác là so với các BN nữ thì các BN nam giới và trẻ tuổi (< 40 tuổi) thường đáp ứng kém hơn với điều trị cường giáp [120]. Nhưng nghiên cứu của Zhou Z.H thấy tỷ lệ chuyển nhịp xoang đáp ứng với điều trị I^{131} là không khác nhau giữa nam và nữ [73]

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN nữ về nhịp xoang cao hơn các BN nam 2,72 lần nhưng không có ý nghĩa thống kê (95%CI = 0,9 - 8,1). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác biệt so với một số nghiên cứu khác có lẽ do cỡ mẫu nhỏ và chịu ảnh hưởng của tỷ lệ BN nam bỏ điều trị nhiều.

4.3.3.3. Thời gian có triệu chứng cường giáp và thời gian bị RN

Có ít dữ liệu về mối liên quan giữa thời gian bị cường giáp với khả năng trở về nhịp xoang ở các BN bị RN, trừ nghiên cứu của Zhou Z.H thấy, sau khi đạt bình giáp, nhóm BN chuyển được về nhịp xoang có thời gian

cường giáp thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm BN vẫn còn RN (2,6 so với 9,4 năm, $p < 0,05$) [73]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù thời gian có cường giáp trung bình ở nhóm về xoang thấp hơn nhóm còn RN có ý nghĩa thống kê (2,7 so với 5,0 tháng, $p < 0,05$) nhưng khi tính OR về thời gian có cường giáp giữa 2 nhóm ở tất cả các mốc thời gian từ 1 đến 6 tháng thì đều không thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê. Như đã trình bày, thời gian cường giáp của BN có thể không chính xác, nhất là ở những BN lớn tuổi, vì dựa chính vào các triệu chứng cơ năng.

Liên quan đến thời gian bị RN, chúng tôi thấy nhóm BN còn RN có thời gian bị RN trước điều trị cao hơn so với nhóm về được nhịp xoang ($0,78 \pm 2,23$ so với $5,17 \pm 13,08$ tháng) nhưng không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên trong số những BN về được nhịp xoang, có đến 25 BN là mới bị RN dưới 1 tháng (chiếm 75,76%), và 7 BN % là bị RN từ 1 đến 6 tháng (21,21%), trong khi không có BN nào bị RN trên 12 tháng về được nhịp xoang. Khả năng trở về nhịp xoang của các BN có RN mới (< 1 tháng) cao gấp 3,1 lần các BN có RN từ 1 tháng trở lên (95%OR = 1,01 - 9,66). Nakazawa cũng thấy trong số những BN còn RN, BN có thời gian bị RN ít nhất là 8 tháng, và không BN nào bị RN trên 13 tháng mà tự trở về được nhịp xoang [71].

Nhiều nghiên cứu thấy thời gian bị RN là yếu tố có giá trị cực kỳ quan trọng trong tiên lượng khả năng chuyển nhịp xoang, cả tự nhiên và do điều trị chuyển nhịp [10]. Nếu RN kéo dài trên 4 tháng thì khả năng về xoang tự nhiên là rất khó. Trong nghiên cứu của Zhou Z.H, nhóm BN về được nhịp xoang có thời gian RN thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm BN vẫn còn RN (2,1 so với 6,3 năm, $p < 0,05$). Siw C.H cũng thấy những BN cường giáp mới thì dễ về xoang hơn [7]. Nghiên cứu của Fierro N thấy sau khi hết cường giáp thì tỷ lệ về xoang chỉ là 47% do đa số BN đã bị RN trên 3 tháng [56]. Nguyên nhân cường giáp kéo dài khiến RN khó chuyển thành nhịp xoang có lẽ do ảnh hưởng nhiều của cường giáp lên chức năng thất trái hoặc cấu trúc tâm nhĩ, và

RN kéo dài có thể gây giãn nhĩ trái và xuất hiện nhiều hơn các vòng vào lại [93, 73]. Thực tế trong nghiên cứu của chúng tôi, các BN còn RN có nhĩ trái to hơn nhiều so với BN về được nhịp xoang.

4.3.3.4. Nguyên nhân cường giáp:

RN ở BN bướu nhân độc sẽ khó trở về nhịp xoang hơn so với BN Basedow vì cường giáp do bướu nhân độc thường xảy ra ở người lớn tuổi và thời gian cường giáp kéo dài. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 2 BN cường giáp do bướu nhân độc có RN, trong đó 1 BN bị RN kích phát, còn 1 BN bị RN kéo dài, không quay lại khám nên rất khó để đánh giá vai trò của nguyên nhân cường giáp với điều trị RN.

4.3.3.5. Nồng độ FT4 và TSH ban đầu (trước điều trị) của 2 nhóm

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ FT4 và TSH ban đầu giữa 2 nhóm BN về xoang và còn RN khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Siw C.H thấy nồng độ FT4 ban đầu không có ảnh hưởng đến khả năng chuyển nhịp xoang [7]. Có lẽ mức độ cường giáp nặng hay nhẹ, thể hiện một phần qua mức độ thay đổi hormone tuyến giáp chỉ ảnh hưởng nhiều đến khả năng gây RN mà ít có ảnh hưởng đến khả năng chuyển nhịp xoang. Tất nhiên nếu cường giáp nặng, với FT4 tăng cao và TSH giảm thấp, và kéo dài có thể gián tiếp làm giảm khả năng về xoang thông qua ảnh hưởng lên các thông số về siêu âm tim như kích thước nhĩ trái... vì loạn nhịp trên thất có thể tồn tại trong quá trình điều trị cường giáp bằng thuốc KGTTH và iode phóng xạ, đặc biệt khi TSH liên tục thấp.

4.3.3.6. Tình trạng suy tim lúc nhập viện

Tỷ lệ BN không suy tim về được nhịp xoang cao hơn so với BN suy tim (64,86% so với 45,0%) nhưng không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tương tự, trong nghiên cứu của Yamamoto M ở 20 BN Basedow được điều trị ^{131}I , tỷ lệ bị suy tim xung huyết giữa 2 nhóm về xoang và còn RN là không khác

biệt (83,33% so với 75%) [112]. Có lẽ các BN bị RN trong nghiên cứu của chúng tôi bị cường giáp lần đầu, suy tim không quá nặng, chủ yếu NYHA 2, nên không ảnh hưởng nhiều đến kết quả điều trị RN. Một lý do khác là đa phần nguyên nhân của suy tim là do nhịp tim nhanh nên khi kiểm soát được tần số tim thì tình trạng suy tim sẽ hết hoặc đỡ nhiều vì tính trung bình thì chỉ sau 2,5 tuần điều trị thì đa số các BN đã được không chế tần số tim dưới 100 c/ph nhưng sau gần 6 tuần thì RN mới trở về nhịp xoang được.

Đáng chú ý là suy tim có thể tác động ngược trở lại, làm nặng thêm RN. Nghiên cứu của Frost L ở 3.362 BN bị RN do cường giáp ở Đan Mạch phát hiện suy tim xung huyết là yếu tố nguy cơ mạnh nhất gây RN với OR = 3,9, cao hơn nhiều so với tuổi cao, giới nam, bệnh tim thiếu máu cục bộ... [38].

4.3.3.7. Áp lực động mạch phổi, đường kính nhĩ trái và phân suất tổng máu:

Áp lực ĐM phổi: Cường giáp là nguyên nhân quan trọng gây tăng áp lực ĐM phổi lên cao trung bình gấp 2 lần bình thường, và có thể cao tới 30-50 mmHg. RN sẽ làm nặng hơn tình trạng này thông qua cơ chế gây tắc hoặc xơ hóa ĐM phổi. Vì vậy những BN có áp lực ĐM phổi cao thường là những BN có thời gian cường giáp và RN lâu hơn nên khó về nhịp xoang hơn.

Qua phân tích chúng tôi thấy áp lực ĐM phổi trung bình của nhóm còn RN cao hơn nhóm về xoang nhưng không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên khả năng trở về nhịp xoang ở các BN có áp lực ĐM phổi ≤ 55 mmHg cao gấp 10,67 lần các BN có áp lực ĐM phổi > 55 mmHg (95%CI = 1,2 – 95,7). Có lẽ các BN về nhịp xoang được điều trị tốt hơn (17/33 BN có FT4 về bình thường hoặc giảm xuống dưới 26 pmol/L) vì nghiên cứu của Siw C.H thấy tăng áp ĐM phổi do cường giáp thường không có triệu chứng và sẽ trở về bình thường khi BN khỏi cường giáp [102], tạo điều kiện cho BN trở về nhịp xoang.

Kích thước nhĩ trái: Nhiều nghiên cứu chứng minh giãn nhĩ trái làm tăng sự bất ổn về điện học với sự rút ngắn giai đoạn trơ hiệu quả và dẫn truyền trong nhĩ. Nhĩ trái giãn chứng tỏ có tăng xơ hóa, tạo ra các vòng vào lại, tình trạng này nặng lên khi có thêm tăng áp lực trong nhĩ trái [121]. Tuy nhiên tình trạng tái cấu trúc nhĩ trái này có thể phục hồi khi RN trở về nhịp xoang, hoặc khi điều trị một số thuốc như ức chế men chuyển. Điều trị cường giáp cũng có thể làm giảm đường kính nhĩ trái [73], tạo điều kiện cho chuyển RN về nhịp xoang. Nghiên cứu của Tang R.B ở những BN bị RN kích phát (không cường giáp) đã về xoang đường kính nhĩ trái ở 2 nhóm bị tái phát RN thấp nhất và cao nhất khác biệt có ý nghĩa thống kê [122]. Ngược lại, nghiên cứu của Nakazawa H điều trị shock điện cho những BN bị RN kéo dài do cường giáp (đa số > 12 tháng) thấy kích thước nhĩ trái không khác biệt giữa nhóm BN về được xoang và nhóm BN còn RN [10].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy các BN về nhịp xoang có đường kính nhĩ trái thấp hơn có ý nghĩa so với các BN vẫn còn RN. Khả năng trở về nhịp xoang ở những BN có đường kính nhĩ trái ≤ 40 mm cao gấp 4,7 lần so với những BN có đường kính nhĩ trái > 40 mm (95%CI = 1,4 - 16,5) phù hợp với những lý giải nêu trên.

Phân suất tống máu (EF): EF trung bình các BN về xoang là 65,98%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với EF trung bình các BN còn RN là 60,45%. Đặc biệt khả năng trở về nhịp xoang ở các BN có EF $> 70\%$ cao gấp 14,9 lần các BN có EF $\leq 70\%$ (95%CI = 1,8 - 124,6). Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Zhou Z.H thấy giữa 2 nhóm BN cường giáp trở về được nhịp xoang và còn RN sau khi đạt bình giáp có sự khác biệt có ý nghĩa về phân suất tống máu trung bình tại thời điểm trước điều trị [73]

Thông thường các BN cường giáp sẽ có tăng cung lượng tim, nên nếu BN có EF bình thường hoặc giảm, thì có thể họ đã bị suy tim, thời gian cường giáp hoặc RN kéo dài, cường giáp nặng nên sẽ khó về nhịp xoang hơn.

4.3.3.8. Phương pháp điều trị cường giáp

Tính chung thì tỷ lệ về xoang ở nhóm BN điều trị I^{131} hơi cao hơn nhóm điều trị nội (61,87% so với 55,88%). Nếu không tính những trường hợp RN kịch phát, thì điều trị I^{131} có hiệu quả hơn so với điều trị nội khoa trong tái lập nhịp xoang, với tỷ lệ 50% (9/18) so với 31,82% (7/22), nhưng không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên nếu theo dõi dài hơn thì kết quả có thể khác. Nghiên cứu của Zhou Z.H ở 94 BN được điều trị bằng I^{131} , thấy tỷ lệ chuyển nhịp thành công, không tính các BN RN kịch phát, là 40% sau 1,6 năm [73]. Scot G.R theo dõi 75 BN cường giáp bị RN trong 3,1 năm, điều trị I^{131} , khi hết cường giáp thì có 47 BN (58,67%) tự trở về được nhịp xoang [57]

Chúng tôi thấy tỷ lệ thành công trong điều trị chuyển nhịp thông qua việc kiểm soát cường giáp là tương đương giữa 2 nhóm BN điều trị nội khoa hay I^{131} . Mặc dù RN kịch phát được định nghĩa là khi RN kéo dài dưới 1 tuần. Thực tế điều trị nội khoa trong tuần đầu tiên cũng đã có thể làm giảm chút ít mức độ cường giáp, đóng góp vào việc đưa RN trở về nhịp xoang.

4.3.3.9. Thời gian đạt bình giáp và mức độ giảm cường giáp

Điều trị đạt bình giáp, hoặc ít nhất làm giảm mức độ cường giáp là điều kiện tiên quyết để chuyển nhịp thành công. Nếu không trở về được nhịp xoang thì BN cũng có cơ hội được điều trị chuyển nhịp bằng shock điện hoặc bằng các phương pháp khác. Nghiên cứu của Siw C.H ở các BN cường giáp có RN thấy đạt được suy giáp sớm là yếu tố dự báo độc lập khả năng chuyển nhịp xoang thành công [7]. Nghiên cứu của Yamamoto M trên 20 BN cường giáp có RN thấy 12 BN trở về xoang tự nhiên sau khi FT3 và FT4 giảm về

mức suy giáp khoảng 1 tháng, trong khi đó 8 BN còn RN có FT3 và FT4 cao hơn nhiều [112]. Trong nghiên cứu của Scot G.R ở những BN cường giáp có RN được điều trị I^{131} thấy tỷ lệ chuyển nhịp xoang cao hơn ở những BN đạt suy giáp so với những BN đạt bình giáp, đặc biệt ở những BN đạt suy giáp trong vòng 6 tháng kể từ khi điều trị I^{131} [57].

Chúng tôi thấy sự khác biệt về thời gian trung bình đạt bình giáp giữa 2 nhóm BN không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nguyên nhân có lẽ do cỡ mẫu nhỏ, và thời gian nghiên cứu hạn chế (6 tháng). Trong đó có một số BN được điều trị cường giáp bằng thuốc KGTTH và đi khám không đúng hẹn nên có thể đạt bình giáp nhưng không bền vững.

4.4. Một số hạn chế của luận án

Mặc dù đã hết sức cố gắng nhưng do một số lý do khách quan nên luận án của tôi cũng còn một số hạn chế, ví dụ:

- Lấy mẫu thuận tiện do nghiên cứu ở nhóm bệnh ít gặp, lại chỉ chọn những BN cường giáp lần đầu, chưa điều trị và phải nằm điều trị nội trú.

- Các BN ở nhóm RN và nhóm nhịp xoang có tuổi chênh nhau, dẫn đến sự so sánh giữa 2 nhóm về triệu chứng và hậu quả của RN bị hạn chế. Đây là lý do khách quan vì bản thân tuổi là một yếu tố nguy cơ của RN.

- Thời gian điều trị cường giáp và theo dõi chỉ 6 tháng.

- Tỷ lệ BN bỏ điều trị còn khá cao

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 57 BN cường giáp có rung nhĩ và 57 BN cường giáp có nhịp xoang tại khoa Nội tiết - Đái tháo đường, BV Bạch Mai từ năm 2010 - 2013, chúng tôi rút ra 3 kết luận sau:

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

- Tuổi trung bình là $54,1 \pm 11,2$ tuổi (từ 30 - 76); Có 68,4% BN tuổi từ 50 trở lên. Tỷ lệ BN nữ/nam là 1,48/1.
- Thời gian có triệu chứng cường giáp và rung nhĩ trung bình là $5,6 \pm 10,9$ tháng và $2,6 \pm 8,8$ tháng.
- Nồng độ FT4 trung bình = $72,95 \pm 27,93$ pmol/l, nồng độ TSH trung bình = $0,0059 \pm 0,0016$ μ U/ml.
- 54,05% BN không suy tim có tăng Pro-BNP.
- Đường kính nhĩ trái trung bình là $36,87 \pm 6,17$ mm. Trong đó 52,6% có nhĩ trái > 35 mm.
- Áp lực ĐM phổi trung bình là $43,98 \pm 11,09$ mmHg. 100% BN có áp lực ĐM phổi > 25 mmHg.
- 35,1% BN có suy tim trên lâm sàng nhưng chỉ 5,26% BN có phân suất tổng máu giảm < 50%.
- 82,4% BN có hở van tim, chủ yếu hở van 2 lá, và 10,5% BN bị sa van 2 lá

2. Các yếu tố liên quan với rung nhĩ ở BN cường giáp, khi so sánh với các BN cường giáp có nhịp xoang:

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

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

- **Điều trị cường giáp:** Có 59,6% BN được điều trị nội khoa, và 40,4% BN được điều trị I¹³¹; Kết quả có 33,33% BN hết cường giáp sau 26 tuần.
- **Kết quả điều trị chuyển nhịp:** Tỷ lệ BN tự chuyển được về nhịp xoang là 57,89% (33/57BN), sau thời gian trung bình là $5,9 \pm 7,3$ tuần. Có 21/33 BN (63,6%) chuyển về nhịp xoang trong vòng 4 tuần đầu tiên và chỉ 3/33 BN chuyển về nhịp xoang sau tuần thứ 16.
Có 90,9% số BN (30/33) chuyển về nhịp xoang khi vẫn còn cường giáp, nhưng FT4 đều đã giảm so với lúc nhập viện.
- **Kết quả điều trị kiểm soát tần số và chống đông:** Tần số tim trung bình được kiểm soát < 100 c/ph sau 2,5 tuần điều trị. Không BN nào có tai biến tắc mạch.
- Có 1 BN tử vong sau 8 tuần điều trị, khi đã về xoang.
- **Các yếu tố tiên lượng khả năng chuyển nhịp xoang cao hơn là:**
 - Thời gian bị RN dưới 1 tháng (OR = 3,1)
 - Áp lực ĐM phổi ≤ 55 mmHg (OR = 10,7)
 - Đường kính nhĩ trái ≤ 40 mm (OR = 4,7)
 - Phân suất tổng máu > 70% (OR = 14,9)

KIẾN NGHỊ

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

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

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố nguy cơ gây rung nhĩ ở bệnh nhân cường giáp, *Tạp chí Nghiên cứu Y học*.
2. Kết quả điều trị rung nhĩ bằng phương pháp nội khoa ở bệnh nhân cường giáp, *Tạp chí Nội tiết – Đái tháo đường*.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abraham-Nordling M., O. Topping, M. Lantz, et al (2008), *Incidence of hyperthyroidism in Stockholm, Sweden, 2003-2005*. Eur J Endocrinol. **158**(6): p. 823-7.
2. Anh Phạm Minh (2003), *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và biến chứng của bệnh Basedow tại Khoa Nội tiết - Đái tháo đường, Bệnh viện Bạch Mai trong 4 năm (1998-2001)*. Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ đa khoa. p. 60.
3. Liệu Lê Huy (1991), *Tình hình bệnh tăng năng giáp tại Bệnh viện Bạch Mai qua 283 trường hợp*. Nội Khoa. **4**: p. 6.
4. Anakwue R. C., B. J. Onwubere, B. C. Anisiuba, et al (2010), *Congestive heart failure in subjects with thyrotoxicosis in a black community*. Vasc Health Risk Manag. **6**: p. 473-7.
5. Biondi B. (2012), *Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction*. Eur J Endocrinol. **167**(5): p. 609-18.
6. Dung Nguyễn Minh Phương (2007), *Tìm hiểu các triệu chứng tim mạch ở bệnh nhân Basedow điều trị nội trú tại Khoa Nội tiết, Bệnh viện Bạch Mai*. Khóa luận tốt nghiệp bác sỹ Y khoa.
7. Osman F., J. A. Franklyn, R. L. Holder, et al (2007), *Cardiovascular manifestations of hyperthyroidism before and after antithyroid therapy: a matched case-control study*. J Am Coll Cardiol. **49**(1): p. 71-81.
8. Klein I. and K. Ojamaa (2001), *Thyroid hormone and the cardiovascular system*. N Engl J Med. **344**(7): p. 501-9.

9. Selmer C.,J. B. Olesen,M. L. Hansen, et al (2012), *The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study*. BMJ. **345**: p. e7895.
10. Nakazawa H.,D. A. Lythall,J. Noh, et al (2000), *Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation? A long-term follow-up study of patients with post-thyrotoxic atrial fibrillation*. Eur Heart J. **21**(4): p. 327-33.
11. Hội Tim mạch học Việt Nam (2008), *Khuyến cáo 2008 của Hội Tim mạch học Việt Nam về chẩn đoán và điều trị rung nhĩ*. Khuyến cáo 2008 về các bệnh lý tim mạch & chuyển hóa. p. 67.
12. Auer J.,P. Scheibner,T. Mische, et al (2001), *Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation*. Am Heart J. **142**(5): p. 838-42.
13. Cappola A. R.,L. P. Fried,A. M. Arnold, et al (2006), *Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults*. JAMA. **295**(9): p. 1033-41.
14. Cooper D. S. (2007), *Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism*. J Clin Endocrinol Metab. **92**(1): p. 3-9.
15. Donangelo I. andG. D. Braunstein (2011), *Update on subclinical hyperthyroidism*. Am Fam Physician. **83**(8): p. 933-8.
16. Dunning J.,M. Nagendran,O. R. Alfieri, et al (2013), *Guideline for the surgical treatment of atrial fibrillation*. Eur J Cardiothorac Surg. **44**(5): p. 777-91.

17. Lê Huy Liệu and Đỗ Trung Quân (1991), *Tác dụng của thuốc chẹn beta-adrenergic trong điều trị triệu chứng bệnh Basedow*. Nội Khoa. **4**: p. 5.
18. Nguyễn Ngọc Bình, Nguyễn Phú Kháng and Nguyễn Xuân Hé (1997), *Rung nhĩ do nhiễm độc hormone tuyến giáp*. Tạp chí Y học Thực Hành. **6**: p. 2.
19. Vinh Hoàng Trung (1999), *Rối loạn chức năng tim mạch ở bệnh nhân Basedow*. Tạp chí Y học Thực Hành. **6**: p. 4.
20. Bahn R. S., H. B. Burch, D. S. Cooper, et al (2011), *Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists*. Endocr Pract. **17**(3): p. 456-520.
21. Trách Mai Thế and Nguyễn Thy Khuê (2003), *Tuyến giáp*. Nội tiết học đại cương. p. 82.
22. Bindu Nayak Steven P. Hodak (2007), *Hyperthyroidism*. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. **36**: p. 39.
23. Osman F., M. D. Gammage, M. C. Sheppard, et al (2002), *Clinical review 142: cardiac dysrhythmias and thyroid dysfunction: the hidden menace?* J Clin Endocrinol Metab. **87**(3): p. 963-7.
24. Selmer C., M. L. Hansen, J. B. Olesen, et al (2013), *New-onset atrial fibrillation is a predictor of subsequent hyperthyroidism: a nationwide cohort study*. PLoS One. **8**(2): p. e57893.
25. Terry F. Davies Larsen P. Reed (2008), *Thyrotoxicosis*. William Textbook of Endocrinology. p. 333 - 375.

26. Abraham P. and S. Acharya (2010), *Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism*. *Ther Clin Risk Manag.* **6**: p. 29-40.
27. Franklyn J. A. (1994), *The management of hyperthyroidism*. *N Engl J Med.* **330**(24): p. 1731-8.
28. Kahaly G. J. and W. H. Dillmann (2005), *Thyroid hormone action in the heart*. *Endocr Rev.* **26**(5): p. 704-28.
29. Klein I. and S. Danzi (2007), *Thyroid disease and the heart*. *Circulation.* **116**(15): p. 1725-35.
30. Polikar R., A. G. Burger, U. Scherrer, et al (1993), *The thyroid and the heart*. *Circulation.* **87**(5): p. 1435-41.
31. Burggraaf J., J. H. Tulen, S. Lalezari, et al (2001), *Sympathovagal imbalance in hyperthyroidism*. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* **281**(1): p. E190-5.
32. Brandt F., M. Thvilum, D. Almind, et al (2013), *Morbidity before and after the diagnosis of hyperthyroidism: a nationwide register-based study*. *PLoS One.* **8**(6): p. e66711.
33. Nerheim P., S. Birger-Botkin, L. Piracha, et al (2004), *Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia*. *Circulation.* **110**(3): p. 247-52.
34. Raphael C Anakwue Basden J Onwubere, Vincent Ikeh et al (2015), *Echocardiographic assessment of left ventricular function in thyrotoxicosis and implications for the therapeutics of thyrotoxic cardiac disease*. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* **11**: p. 12.

35. Society The American College of Cardiology Foundation and The Heart Rhythm (2014), *2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary*. Journal of the American College of Cardiology. **64**(21): p. 2246 - 2280.
36. Bielecka-Dabrowa A.,D. P. Mikhailidis,J. Rysz, et al (2009), *The mechanisms of atrial fibrillation in hyperthyroidism*. Thyroid Res. **2**(1): p. 4.
37. Iwasaki T.,M. Naka,K. Hiramatsu, et al (1989), *Echocardiographic studies on the relationship between atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with hyperthyroidism of Graves' disease*. Cardiology. **76**(1): p. 10-7.
38. Frost L., P. Vestergaard andL. Mosekilde (2004), *Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study*. Arch Intern Med. **164**(15): p. 1675-8.
39. Barbisan J. N., F. D. Fuchs andB. D'Agord Schaan (2003), *Prevalence of thyroid dysfunction in patients with acute atrial fibrillation attended at a cardiology emergency room*. Sao Paulo Med J. **121**(4): p. 159-62.
40. Salish A. Bin Salish Mohammed S. Showladg, et al (2011), *Clinical characteristic of patients with atrial fibrillation at a tertiary care hospital in the central region of Saudi Arabia* Journal of Family and Community Medicine. **18**(2): p. 80 - 84.
41. Aminorroaya A.,S. Rohani,G. Sattari, et al (2004), *Iodine repletion, thyrotoxicosis and atrial fibrillation in Isfahan, Iran*. Ann Saudi Med. **24**(1): p. 13-7.

42. Wustmann K.,J. P. Kucera,A. Zanchi, et al (2008), *Activation of electrical triggers of atrial fibrillation in hyperthyroidism*. J Clin Endocrinol Metab. **93**(6): p. 2104-8.
43. Haissaguerre M.,P. Jais,D. C. Shah, et al (1998), *Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins*. N Engl J Med. **339**(10): p. 659-66.
44. Komiya N.,S. Isomoto,K. Nakao, et al (2002), *Electrophysiological abnormalities of the atrial muscle in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with hyperthyroidism*. Clin Endocrinol (Oxf). **56**(1): p. 39-44.
45. Wongcharoen W.,Y. J. Lin,S. L. Chang, et al (2015), *History of hyperthyroidism and long-term outcome of catheter ablation of drug-refractory atrial fibrillation*. Heart Rhythm. **12**(9): p. 1956-62.
46. Fuster V.,L. E. Ryden,D. S. Cannom, et al (2006), *ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society*. Circulation. **114**(7): p. e257-354.
47. Traube E. andN. L. Coplan (2011), *Embolic risk in atrial fibrillation that arises from hyperthyroidism: review of the medical literature*. Tex Heart Inst J. **38**(3): p. 225-8.

48. Petersen P. and J. M. Hansen (1988), *Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation*. *Stroke*. **19**(1): p. 15-8.
49. Biondi B. (2012), *How could we improve the increased cardiovascular mortality in patients with overt and subclinical hyperthyroidism?* *Eur J Endocrinol*. **167**(3): p. 295-9.
50. Ira Martin Grais James R. Sowers (2014), *Thyroid and the Heart*. *The American Journal of Medicine*. **127**: p. 691 - 98.
51. N J. and J. Francis (2005), *Atrial fibrillation and hyperthyroidism*. *Indian Pacing Electrophysiol J*. **5**(4): p. 305-11.
52. Shimizu T Koide S, Noh J. Y, Sugino K, Ito K, Nakazawa H. (2002), *Hyperthyroidism and the management of atrial fibrillation*. *Thyroid*. **12**(6): p. 489-93.
53. Fadel B. M., S. Ellahham, M. D. Ringel, et al (2000), *Hyperthyroid heart disease*. *Clin Cardiol*. **23**(6): p. 402-8.
54. Parmar M. S. (2005), *Thyrotoxic atrial fibrillation*. *MedGenMed*. **7**(1): p. 74.
55. Squizzato A., V. E. Gerdes, D. P. Brandjes, et al (2005), *Thyroid diseases and cerebrovascular disease*. *Stroke*. **36**(10): p. 2302-10.
56. Fierro N., C. Gonnella, L. Pietropaolo, et al (2002), *[Atrial fibrillation and hyperthyroidism: results after thyroidectomy]*. *G Chir*. **23**(11-12): p. 431-3.
57. G R Scott J C Forfar, and A D Toft (1984), *Graves' disease and atrial fibrillation: the case for even higher doses of therapeutic iodine-131*. *Br Med J (Clin Res Ed)*. **289**: p. 399 - 400.

58. Evangelopoulou M. E., M. Alevizaki, S. Toumanidis, et al (1999), *Mitral valve prolapse in autoimmune thyroid disease: an index of systemic autoimmunity?* *Thyroid*. **9**(10): p. 973-7.
59. Sanfilippo A. J., V. M. Abascal, M. Sheehan, et al (1990), *Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study.* *Circulation*. **82**(3): p. 792-7.
60. Sawin C. T. (2002), *Subclinical hyperthyroidism and atrial fibrillation.* *Thyroid*. **12**(6): p. 501-3.
61. Shrier D. K. and K. D. Burman (2002), *Subclinical hyperthyroidism: controversies in management.* *Am Fam Physician*. **65**(3): p. 431-8.
62. Nakamura H., J. Y. Noh, K. Itoh, et al (2007), *Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease.* *J Clin Endocrinol Metab*. **92**(6): p. 2157-62.
63. Cardiology American College of Cardiology/American Heart Association and the European Society of (2006), *ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation.* *Circulation*. **114**(7): p. 53.
64. Nam Hội Tim mạch học Việt (2015), *Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị suy tim.*
65. Phạm Gia Khải Nguyễn Lâm Việt, Đỗ Doãn Lợi (1995), *Bước đầu nghiên cứu các thông số siêu âm tim ở người bình thường.* Kỷ yếu công trình nghiên cứu khoa học, Trường Đại học Y Hà Nội. **Tập 1**: p. 6.
66. (ESC) The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (2016), *2016*

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 37: p. 2129 - 2200.

67. Cardiology American College of (2014), *Left ventricular ejection fraction LVEF assessment. Heart Failure, An ACC Clinical Tool Kit.*
68. Chun-Pong Tang Ka-Lai Lee, King-Yee Ying (2016), *Review of the diagnosis and pharmacological management of pulmonary arterial hypertension in connective tissue disease. Hong Kong Bulletin on Rheumatic Diseases. 16(1): p. 9.*
69. Nam Hội Tim mạch học Việt (2008), *Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị tăng áp lực động mạch phổi. Khuyến cáo 2008 về các bệnh lý tim mạch & chuyển hóa. p. 36.*
70. Society The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory (2016), *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal. 37: p. 67 - 119.*
71. Nakazawa HK Sakurai K, Hamada N (1982, June), *Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state. Am J Med 72 (6): p. 903 - 6.*
72. Cardiology European Society of (2016), *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 37: p. 2199 - 2200.*
73. Zhou Z. H., L. L. Ma and L. X. Wang (2011), *Risk factors for persistent atrial fibrillation following successful hyperthyroidism treatment with radioiodine therapy. Intern Med. 50(24): p. 2947-51.*

74. Helene Bruere Laurent Fauchier, Anne Bernard Brunet, Bertrand Pierre, Edouard Simeon (2015), *History of Thyroid Disorders in Relation to Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation*. The American Journal of Medicine **128**: p. 30 - 37.
75. Carle A.,I. B. Pedersen,N. Knudsen, et al (2011), *Epidemiology of subtypes of hyperthyroidism in Denmark: a population-based study*. Eur J Endocrinol. **164**(5): p. 801-9.
76. Vos X. G.,N. Smit,E. Endert, et al (2009), *Age and stress as determinants of the severity of hyperthyroidism caused by Graves' disease in newly diagnosed patients*. Eur J Endocrinol. **160**(2): p. 193-9.
77. M. D. Gammage J. V. Parle, R. L. Holder, L. M. Roberts, and F. D. R. Hobbs (2007), *Association Between Serum Free Thyroxine Concentration and Atrial Fibrillation*. Arch Intern Med. **167**: p. 928 - 934.
78. Stavrakis S.,X. Yu,E. Patterson, et al (2009), *Activating autoantibodies to the beta-1 adrenergic and m2 muscarinic receptors facilitate atrial fibrillation in patients with Graves' hyperthyroidism*. J Am Coll Cardiol. **54**(14): p. 1309-16.
79. Nguyễn Thu Hương, Vũ Thị Kim andTrịnh Xuân Tráng (2003), *Nghiên cứu một số biến đổi về hình thái và chức năng tim trên siêu âm TM và 2D ở bệnh nhân Basedow*. Tạp chí Y học Thực Hành. **2**: p. 2.
80. Ball J.,M. J. Carrington,K. A. Wood, et al (2013), *Women versus men with chronic atrial fibrillation: insights from the Standard versus Atrial Fibrillation spEcific managemenT studY (SAFETY)*. PLoS One. **8**(5): p. e65795.

81. Siu C. W., M. H. Jim, X. Zhang, et al (2009), *Comparison of atrial fibrillation recurrence rates after successful electrical cardioversion in patients with hyperthyroidism-induced versus non-hyperthyroidism-induced persistent atrial fibrillation*. *Am J Cardiol.* **103**(4): p. 540-3.
82. Jia G. and J. R. Sowers (2015), *Autoantibodies of beta-adrenergic and M2 cholinergic receptors: atrial fibrillation in hyperthyroidism*. *Endocrine.* **49**(2): p. 301-3.
83. Page R. L. (2004), *Clinical practice. Newly diagnosed atrial fibrillation*. *N Engl J Med.* **351**(23): p. 2408-16.
84. Nordyke R. A., F. I. Gilbert, Jr. and A. S. Harada (1988), *Graves' disease. Influence of age on clinical findings*. *Arch Intern Med.* **148**(3): p. 626-31.
85. Đào Đoàn Thị Anh (2009), *Đánh giá vai trò của TRAb huyết thanh trong chẩn đoán và theo dõi sau 2 tháng điều trị nội khoa Basedow*. Luận án Thạc sỹ y học.
86. Prisant L. M., J. S. Gujral and A. L. Mulloy (2006), *Hyperthyroidism: a secondary cause of isolated systolic hypertension*. *J Clin Hypertens (Greenwich).* **8**(8): p. 596-9.
87. Siu C. W., C. Y. Yeung, C. P. Lau, et al (2007), *Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism*. *Heart.* **93**(4): p. 483-7.
88. Riaz K., A. D. Forker, W. L. Isley, et al (2003), *Hyperthyroidism: a "curable" cause of congestive heart failure--three case reports and a review of the literature*. *Congest Heart Fail.* **9**(1): p. 40-6.

89. Sibel Ertek Arrigo F. Cicero (2013), *Hyperthyroidism and cardiovascular complications: a narrative review on the basis of pathophysiology*. Arch Med Sci 5, October / 2013 945. **5, October / 2013**: p. 945 - 52.
90. Kuang X. H. and S. Y. Zhang (2011), *Hyperthyroidism-associated coronary spasm: A case of non-ST segment elevation myocardial infarction with thyrotoxicosis*. J Geriatr Cardiol. **8**(4): p. 258-9.
91. Mustafa C., U. Ozgul, G. C. Zehra, et al (2011), *Transient ST-segment elevation due to iatrogenic hyperthyroidism in a patient with normal coronary arteries*. Intern Med. **50**(15): p. 1595-7.
92. Ozaydin M., A. Kutlucan, Y. Turker, et al (2012), *Association of inflammation with atrial fibrillation in hyperthyroidism*. J Geriatr Cardiol. **9**(4): p. 344-8.
93. Muhammet Gürdoğan Hasan Ari, Erhan Tenekecioğlu, Selma Ari, Tahsin Bozat, Vedat Koca, Mehmet Melek (2016), *Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence in Hyperthyroid and Euthyroid Patients*. Arq. Bras. Cardiol. (Online).
94. Akamizu T., T. Mori and K. Nakao (1997), *Pathogenesis of Graves' disease: molecular analysis of anti-thyrotropin receptor antibodies*. Endocr J. **44**(5): p. 633-46.
95. Larsen P. R Davies T. F, Schlumberger M. J, et al (2008), *Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders*. William Textbook of Endocrinology. p. 299 - 332.

96. M. Christ-Crain, N. G. Morgenthaler, C. Meier, et al (2005), *Pro-A-type and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides in different thyroid function states*. Swiss Med Wkly. **135**: p. 549 - 554.
97. Patrick T. Ellinor, Adrian F. Low, Kristen K. Patton, Marisa A. Shea, Calum A. MacRae (2005), *Discordant Atrial Natriuretic Peptide and Brain Natriuretic Peptide Levels in Lone Atrial Fibrillation*. J Am Coll Cardiol. **45**: p. 82 - 86.
98. Machino T., H. Tada, Y. Sekiguchi, et al (2012), *Prevalence and influence of hyperthyroidism on the long-term outcome of catheter ablation for drug-refractory atrial fibrillation*. Circ J. **76**(11): p. 2546-51.
99. Teresa S. M. Tsang, Marion E. Barnes, Kent R. Bailey, et al (2001), *Left Atrial Volume: Important Risk Marker of Incident Atrial Fibrillation in 1655 Older Men and Women*. Mayo Clin Proc. **76**(467 - 75).
100. Biondi B. and G. J. Kahaly (2010), *Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism*. Nat Rev Endocrinol. **6**(8): p. 431-43.
101. Li J. H., R. E. Safford, J. F. Aduen, et al (2007), *Pulmonary hypertension and thyroid disease*. Chest. **132**(3): p. 793-7.
102. Siu C. W., X. H. Zhang, C. Yung, et al (2007), *Hemodynamic changes in hyperthyroidism-related pulmonary hypertension: a prospective echocardiographic study*. J Clin Endocrinol Metab. **92**(5): p. 1736-42.
103. Brauman A., M. Algom, Y. Gilboa, et al (1985), *Mitral valve prolapse in hyperthyroidism of two different origins*. Br Heart J. **53**(4): p. 374-7.

104. Iryna Tsymbaliuk Dmytro Unukovych, Nataliia Shvets, and Andrii Dinets (2015), *Cardiovascular Complications Secondary to Graves' Disease: A Prospective Study from Ukraine*. PLOS ONE|DOI:10.1371/journal.pone.0122388. p. 15.
105. Dennis Rottlaender Lukas J. Motloch, Daniela Schmidt (2012), *Clinical Impact of Atrial Fibrillation in Patients with Pulmonary Hypertension*. PLoS One. **7**(3): p. 10.
106. Abraham P.,A. Avenell,C. M. Park, et al (2005), *A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism*. Eur J Endocrinol. **153**(4): p. 489-98.
107. Ross D. S. (2011), *Radioiodine therapy for hyperthyroidism*. N Engl J Med. **364**(6): p. 542-50.
108. Mori T.,H. Sugawa,S. Kosugi, et al (1997), *Recent trends in the management of Graves' hyperthyroidism in Japan: opinion survey results, especially on the combination therapy of antithyroid drug and thyroid hormone*. Endocr J. **44**(4): p. 509-17.
109. Mashio Y.,M. Beniko,A. Matsuda, et al (1997), *Treatment of hyperthyroidism with a small single daily dose of methimazole: a prospective long-term follow-up study*. Endocr J. **44**(4): p. 553-8.
110. Azizi F.,L. Ataie,M. Hedayati, et al (2005), *Effect of long-term continuous methimazole treatment of hyperthyroidism: comparison with radioiodine*. Eur J Endocrinol. **152**(5): p. 695-701.
111. Trần Đình Hà Mai Trọng Khoa, Nguyễn Thành Chương và CS (2015), *Nghiên cứu ứng dụng Iốt phóng xạ I^{131} điều trị bệnh Basedow*. Y học Lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai. **89**: p. 9.

112. Yamamoto M.,S. Saito,T. Sakurada, et al (1992), *Reversion of thyrotoxic atrial fibrillation in hypothyroid state after radioiodine treatment*. *Endocrinol Jpn.* **39**(3): p. 223-8.
113. Van Gelder I. C.,H. F. Groenveld,H. J. Crijns, et al (2010), *Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation*. *N Engl J Med.* **362**(15): p. 1363-73.
114. Digonnet A.,E. Willemse,C. Dekeyser, et al (2010), *Near total thyroidectomy is an optimal treatment for graves' disease*. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* **267**(6): p. 955-60.
115. Chan P. H.,J. Hai,C. Y. Yeung, et al (2015), *Benefit of Anticoagulation Therapy in Hyperthyroidism-Related Atrial Fibrillation*. *Clin Cardiol.* **38**(8): p. 476-82.
116. Wann L. S.,A. B. Curtis,K. A. Ellenbogen, et al (2013), *Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines*. *Circulation.* **127**(18): p. 1916-26.
117. Brandt F.,A. Green,L. Hegedus, et al (2011), *A critical review and meta-analysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality*. *Eur J Endocrinol.* **165**(4): p. 491-7.
118. Kunii Y Uruno T, Matsumoto M, Mukasa K (2012), *Pharmacological conversion of atrial fibrillation in the patients of Graves' disease*. *Tokai J Exp Clin Med.* **37**(4): p. 6.

119. Ma C. S.,X. Liu,F. L. Hu, et al (2007), *Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hyperthyroidism*. J Interv Card Electrophysiol. **18**(2): p. 137-42.
120. Allahabadia A.,J. Daykin,R. L. Holder, et al (2000), *Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism*. J Clin Endocrinol Metab. **85**(3): p. 1038-42.
121. Grace Casaclang-Verzosa Bernard J. Gersh, Teresa S. M. Tsang. (2008), *Structural and Functional Remodeling of the Left Atrium: Clinical and Therapeutic Implications for Atrial Fibrillation*. Journal of the American College of Cardiology. **Vol. 51, No. 1**: p. 1 - 11.
122. Tang R. B.,D. L. Liu,J. Z. Dong, et al (2010), *High-normal thyroid function and risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation*. Circ J. **74**(7): p. 1316-21.

THUẬT NGỮ VÀ CÁC CHỮ CÁI VIẾT TẮT

BN	Bệnh nhân
BV	Bệnh viện
ĐM	Động mạch
EF	Ejection Fraction: Phân suất tổng máu
HA	Huyết áp
KGTTH	Kháng giáp trạng tổng hợp
RN	Rung nhĩ
FT4	Free T4: Hormon T4 tự do
FT3	Free T3: Hormon T3 tự do
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone: Hormon kích thích tuyến giáp
TB	Trung bình
TRAb	TSH Receptor Antibody: Kháng thể kháng thụ thể TSH

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Đại cương về cường giáp	3
1.1.1. Định nghĩa và nguyên nhân gây cường giáp.....	3
1.1.2. Dịch tễ học cường giáp	3
1.1.3. Triệu chứng lâm sàng của cường giáp	3
1.1.4. Triệu chứng cận lâm sàng.....	4
1.1.5. Điều trị cường giáp	5
1.2. Ảnh hưởng của hormon giáp lên hệ tim mạch:.....	8
1.2.1. Cơ chế tác động	8
1.2.2. Các biểu hiện tim mạch trong cường giáp	13
1.3. Rung nhĩ do cường giáp.....	16
1.3.1. Định nghĩa và phân loại rung nhĩ.....	16
1.3.2. Dịch tễ học rung nhĩ do cường giáp.....	17
1.3.3. Sinh lý bệnh rung nhĩ do cường giáp.....	18
1.3.4. Các biến chứng của rung nhĩ ở BN cường giáp.....	22
1.3.5. Điều trị rung nhĩ do cường giáp.....	24
1.3.6. Các yếu tố tiên lượng khả năng trở về nhịp xoang của rung nhĩ do cường giáp.....	29
1.4. Cường giáp dưới lâm sàng	31
1.4.1. Định nghĩa và nguyên nhân cường giáp dưới lâm sàng	31
1.4.2. Nguy cơ gây rung nhĩ của cường giáp dưới lâm sàng	32
1.4.3. Điều trị cường giáp dưới lâm sàng.....	32
1.5. Một số nghiên cứu về rung nhĩ ở BN cường giáp tại Việt Nam.....	33
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	34
2.1. Đối tượng nghiên cứu	34
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn BN vào nghiên cứu.....	34
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	34

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:	35
2.3. Phương pháp nghiên cứu.....	35
2.3.1. Cách chọn mẫu.....	35
2.3.2. Quy trình nghiên cứu và thu thập số liệu.....	35
2.3.3. Điều trị cường giáp	37
2.3.4. Điều trị rung nhĩ.....	40
2.3.5. Các chỉ tiêu nghiên cứu.....	43
2.3.6. Công cụ, phương tiện, trang thiết bị cho thu thập số liệu nghiên cứu...	45
2.4. Xử lý số liệu nghiên cứu	47
2.5. Đạo đức trong nghiên cứu.....	47
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	48
3.1. Các đặc điểm của nhóm BN cường giáp có rung nhĩ	49
3.1.1. Các đặc điểm lâm sàng.....	49
3.1.2. Kết quả các xét nghiệm máu	51
3.1.3. Kết quả siêu âm tim	52
3.2. Một số yếu tố liên quan đến rung nhĩ ở BN cường giáp.....	53
3.2.1. Các yếu tố liên quan đến sự xuất hiện rung nhĩ.....	54
3.2.2. Các yếu tố liên quan đến triệu chứng hoặc hậu quả của rung nhĩ	56
3.2.3. Các kết quả siêu âm tim	57
3.3. Kết quả điều trị nhóm BN cường giáp có rung nhĩ sau 6 tháng	59
3.3.1. Tình hình điều trị cường giáp.....	59
3.3.2. Kết quả điều trị rung nhĩ	62
3.3.3. Tìm hiểu các yếu tố tiên lượng khả năng chuyển nhịp xoang	65
3.3.4. Các biến chứng trong quá trình điều trị và theo dõi	70
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	71
4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của BN cường giáp có RN	71
4.1.1. Các đặc điểm lâm sàng.....	71
4.1.2. Các triệu chứng tim mạch	74
4.1.3. Kết quả các xét nghiệm máu	78
4.1.4. Kết quả siêu âm tim	81
4.2. Một số yếu tố liên quan đến rung nhĩ ở BN cường giáp.....	85

4.2.1. Một số yếu tố liên quan đến sự xuất hiện rung nhĩ.....	85
4.2.2. Một số yếu tố liên quan đến triệu chứng hoặc hậu quả của rung nhĩ....	87
4.2.3. Các kết quả siêu âm tim	89
4.3. Kết quả điều trị rung nhĩ ở bệnh nhân cường giáp sau 6 tháng	91
4.3.1. Điều trị cường giáp và kết quả điều trị cường giáp	91
4.3.2. Kết quả điều trị rung nhĩ	94
4.3.3. Tìm hiểu các yếu tố tiên lượng khả năng chuyển nhịp xoang ở các BN cường giáp có RN nhờ điều trị cường giáp.....	101
4.4. Một số hạn chế của luận án.....	109
KẾT LUẬN	110
KIẾN NGHỊ	112
CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN NỘI DUNG LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Liều điều trị thuốc kháng giáp tổng hợp	6
Bảng 1.2:	Phân loại rung nhĩ	16
Bảng 2.1.	Cách tính điểm nguy cơ đột quỵ theo thang điểm CHADS2	41
Bảng 2.2.	Phân độ khó thở NYHA.....	44
Bảng 3.1:	Các đặc điểm chung của các BN trong nghiên cứu	48
Bảng 3.2:	Phân bố BN theo tuổi và giới.....	49
Bảng 3.3:	Thời gian có triệu chứng cường giáp.....	49
Bảng 3.4:	Thời gian bị RN trước khi vào viện.....	50
Bảng 3.5:	Tần số tim của các BN lúc nhập viện	50
Bảng 3.6:	Tỷ lệ và mức độ suy tim theo phân loại NYHA.....	51
Bảng 3.7:	Nồng độ các hormone FT4, TSH và TRAb của các BN	51
Bảng 3.8:	Tỷ lệ tăng Pro-BNP ở các BN không suy tim	52
Bảng 3.9:	Kích thước nhĩ trái, phân suất tổng máu và áp lực ĐM phổi	52
Bảng 3.10:	Tình trạng hở van tim và sa van tim được phát hiện trên siêu âm tim.....	53
Bảng 3.11:	So sánh tuổi giữa 2 nhóm BN.....	54
Bảng 3.12:	So sánh tỷ lệ BN nam giữa 2 nhóm	54
Bảng 3.13:	So sánh thời gian có triệu chứng cường giáp giữa 2 nhóm	55
Bảng 3.14:	So sánh nồng độ FT4 và TSH giữa 2 nhóm BN.....	55
Bảng 3.15:	So sánh các triệu chứng tim mạch giữa 2 nhóm BN	56
Bảng 3.16:	Tỷ lệ BN không suy tim có tăng Pro-BNP ở 2 nhóm.....	57
Bảng 3.17:	So sánh đường kính nhĩ trái giữa 2 nhóm BN (mm)	57
Bảng 3.18:	So sánh phân suất tổng máu giữa 2 nhóm BN.....	58
Bảng 3.19:	So sánh áp lực động mạch phổi giữa 2 nhóm BN (mmHg)	58
Bảng 3.20:	So sánh tỷ lệ hở van tim và sa van 2 lá giữa 2 nhóm BN.....	59

Bảng 3.21:	Các phương pháp điều trị cường giáp.....	59
Bảng 3.22:	Tình hình điều trị nội khoa cường giáp qua các lần khám	60
Bảng 3.23:	Chỉ định điều trị I131 ở các BN nghiên cứu.....	60
Bảng 3.24:	Chức năng tuyến giáp ở 57 BN sau 26 tuần điều trị.....	61
Bảng 3.25:	Tỷ lệ các loại rung nhĩ	62
Bảng 3.26:	Thời gian chuyển nhịp xoang (tuần) kể từ khi bắt đầu điều trị ..	63
Bảng 3.27:	Tần số tim trung bình ở các lần khám	64
Bảng 3.28:	Tỷ lệ BN chuyển nhịp xoang và còn RN theo các nhóm tuổi	65
Bảng 3.29:	Tỷ lệ BN chuyển nhịp xoang và vẫn còn RN theo giới.....	65
Bảng 3.30:	Tỷ lệ BN chuyển nhịp xoang và còn RN theo thời gian có triệu chứng cường giáp và thời gian rung nhĩ.....	66
Bảng 3.31:	Tỷ lệ BN chuyển nhịp xoang và vẫn còn RN theo nồng độ FT467	
Bảng 3.32:	Tỷ lệ BN chuyển nhịp xoang và vẫn còn RN theo tình trạng suy tim...	67
Bảng 3.33:	Tỷ lệ BN chuyển nhịp xoang và vẫn RN theo áp lực ĐM phổi, kích thước nhĩ trái và phân suất tổng máu.....	68
Bảng 3.34:	Kết quả chuyển nhịp theo phương pháp điều trị cường giáp.....	69
Bảng 4.1:	So sánh giữa 2 phân nhóm BN rung nhĩ có và không có suy tim ...	77
Bảng 4.2:	So sánh một số đặc điểm của BN RN < 50 tuổi và ≥ 50 tuổi...	102

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ BN về xoang và còn RN sau 26 tuần điều trị.....	62
Biểu đồ 4.1: Tỷ lệ BN trở về nhịp xoang theo thời điểm đạt bình giáp trong nghiên cứu của Shimizu T	97

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1:	Vị trí tác dụng của Triiodothyronine trên tế bào cơ tim	9
Hình 1.2:	Hình ảnh điện tim của rung nhĩ	16
Hình 1.3:	Sơ đồ rung nhĩ do vòng vào lại.....	19
Hình 1.4:	Sơ đồ các ổ kích thích ở nhĩ gây tăng tính tự động	20

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1:	Tác dụng của hormone giáp lên huyết động tim mạch	14
Sơ đồ 1.2:	Cơ chế gây rung nhĩ chung	19
Sơ đồ 2.1.	Tóm tắt điều trị BN cường giáp có rung nhĩ trong nghiên cứu ..	38
Sơ đồ 2.2:	Tóm tắt điều trị rung nhĩ trong giai đoạn còn cường giáp.....	42