

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới, hàng năm có khoảng 13 triệu ca tử vong do các bệnh tim mạch và tại các nước phát triển, có tới 50 % các trường hợp tử vong có liên quan đến bệnh tim mạch. Trong các bệnh tim mạch, tăng huyết áp hiện là mối đe dọa lớn đối với sức khỏe cộng đồng vì tỷ lệ mắc ngày một nhiều và tỷ lệ tử vong ngày một cao do các biến chứng của bệnh.

Một trong các biến chứng thường gặp nhất của tăng huyết áp là suy tim [17]. Quá trình tiến triển từ tăng huyết áp đến suy tim đã được nghiên cứu khá kỹ, ở đó người ta khẳng định sự tồn tại của một tình trạng rối loạn chức năng của tim là suy chức năng tâm trương (CNTTr) thất trái. Suy CNTTr thường xuất hiện rất sớm ở bệnh nhân tăng huyết áp trước khi có những triệu chứng đầu tiên của suy tim và được coi là biểu hiện sớm của bệnh tim do tăng huyết áp. Điều trị tăng huyết áp có thể giúp cải thiện chức năng tâm trương và từ đó hạn chế được quá trình tiến triển thành suy tim [4], [49], [61].

Các thuốc chẹn beta giao cảm (chẹn beta), thuốc chẹn kênh calci, thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II đã được chứng minh là có tác dụng cải thiện CNTTr thất trái ở các bệnh nhân tăng huyết áp. Chẹn beta là nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp kinh điển và nhiều thuốc trong nhóm đã chứng minh được tác dụng cải thiện CNTTr trên bệnh nhân suy tim, khi mà CNTTr đã trở nên rất hạn chế [15], [49]. Trong trường hợp tăng huyết áp nhẹ và vừa, đa số bệnh nhân chỉ mới bắt đầu có suy giảm chức năng tâm trương và với việc sử dụng phổ biến các thuốc chẹn beta trên những bệnh nhân này đã đặt ra câu hỏi liệu bên cạnh lợi ích kiểm soát huyết áp, CNTTr đã bắt đầu suy giảm có thể được cải thiện hay không.

Carvedilol là một thuốc mới trong nhóm chẹn beta được nghiên cứu khá kỹ về tác dụng dược lý cũng như các thử nghiệm lâm sàng. Tác dụng làm chậm nhịp của thuốc này đối với các bệnh nhân tăng huyết áp vốn thường có nhịp

tim nhanh sẽ giúp kéo dài thời kỳ tâm trương, tăng cường dòng máu đổ đầy thất trái [7], [37], [39], [53]. Bên cạnh đó, tác dụng giãn mạch do chẹn thụ thể alpha và tạo oxid nitric, tác dụng chống oxy hoá có thể cũng hứa hẹn góp phần cải thiện CNTTTr [47], [38]. Căn cứ vào cơ chế dược lý cùng với sự hạn chế về dữ liệu lâm sàng của thuốc nói chung và của carvedilol nói riêng trên CNTTTr thất trái ở bệnh nhân tăng huyết áp, chúng tôi thực hiện đề tài "**Nghiên cứu tác dụng của carvedilol trên chức năng tâm trương thất trái trong điều trị tăng huyết áp**" với các mục tiêu sau:

1. Đánh giá tác dụng của carvedilol trên huyết áp ở các bệnh nhân tăng huyết áp nhẹ và vừa.

2. Đánh giá tác dụng của carvedilol trên một số thông số siêu âm Doppler tim phản ánh chức năng tâm trương thất trái ở bệnh nhân trong nghiên cứu.

3. Theo dõi các ADR gặp phải trong quá trình nghiên cứu.

Qua đó, đề tài có thể đóng góp thêm bằng chứng nhằm hiểu rõ hơn tác dụng của carvedilol trên chức năng tâm trương thất trái ở bệnh nhân tăng huyết áp, giúp người thầy thuốc có thêm cơ sở khi theo dõi và điều trị cho các bệnh nhân này.

Phần 1

TỔNG QUAN

1.1. BỆNH TĂNG HUYẾT ÁP

1.1.1. Định nghĩa

Bệnh tăng huyết áp là tình trạng tăng huyết áp tâm thu (≥ 140 mmHg) và/hoặc huyết áp tâm trương (≥ 90 mmHg) có hoặc không có nguyên nhân [2].

1.1.2. Phân loại tăng huyết áp

Theo Hội tăng huyết áp quốc tế - Tổ chức Y tế thế giới (WHO - ISH) thì tăng huyết áp được chia ra làm 3 mức độ được trình bày dưới bảng 1.1 [62].

Bảng 1.1. Phân loại mức độ tăng huyết áp ở người ≥ 18 tuổi

Giai đoạn	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)
Tăng huyết áp độ I (nhẹ)	140 - 159	90 - 99
Tăng huyết áp độ II (vừa)	160 - 179	100 - 109
Tăng huyết áp độ III (nặng)	≥ 180	≥ 110

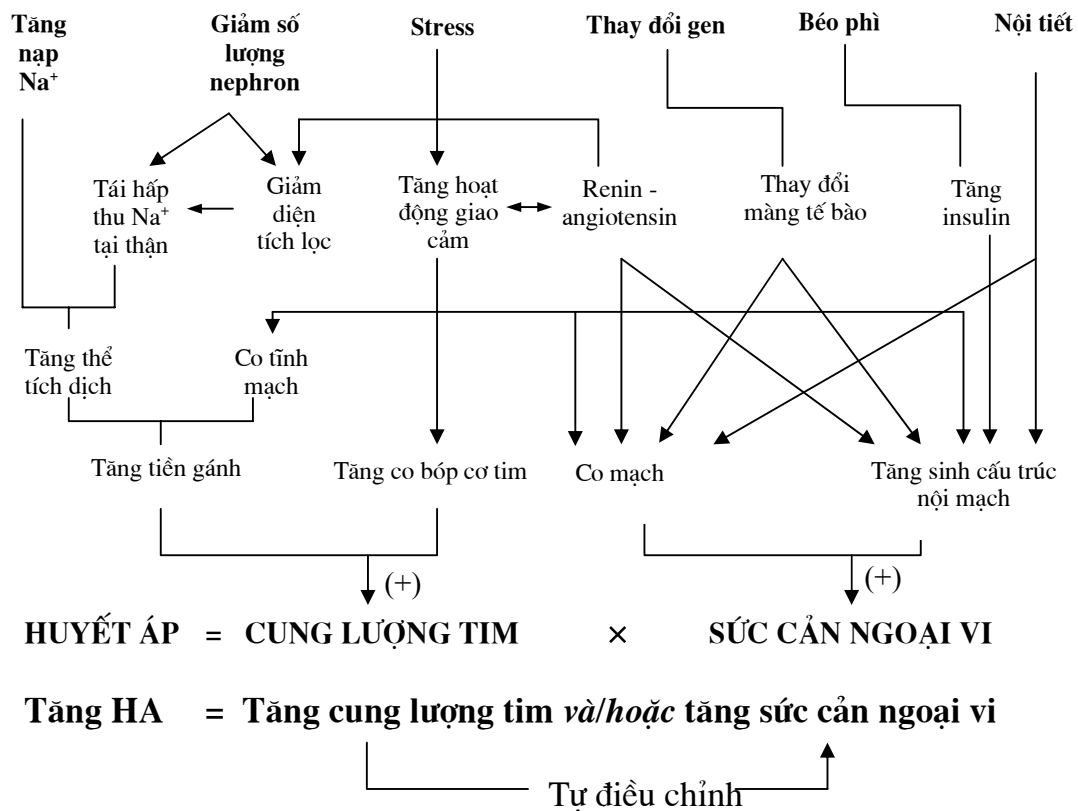
1.1.3. Sinh lý bệnh học của tăng huyết áp

Huyết áp được quyết định bởi cung lượng tim và tổng sức cản ngoại vi, điều này được thể hiện qua công thức:

$$\text{Huyết áp} = \text{cung lượng tim} \times \text{tổng sức cản ngoại vi}$$

Rất nhiều nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh của tăng huyết áp đã được thực

hiện, và người ta đưa ra rất nhiều yếu tố có thể là nguyên nhân của tăng huyết áp. Dựa vào công thức trên, các yếu tố nào làm ảnh hưởng đến cung lượng tim hay sức cản ngoại vi sẽ ảnh hưởng đến trị số huyết áp. hình 1.1 mô tả cơ chế gây tăng huyết áp của các yếu tố này [30].



Hình 1.1. Cơ chế ảnh hưởng của một số yếu tố lên huyết áp

1.1.4. Điều trị tăng huyết áp

1.1.4.1. Điều chỉnh lối sống

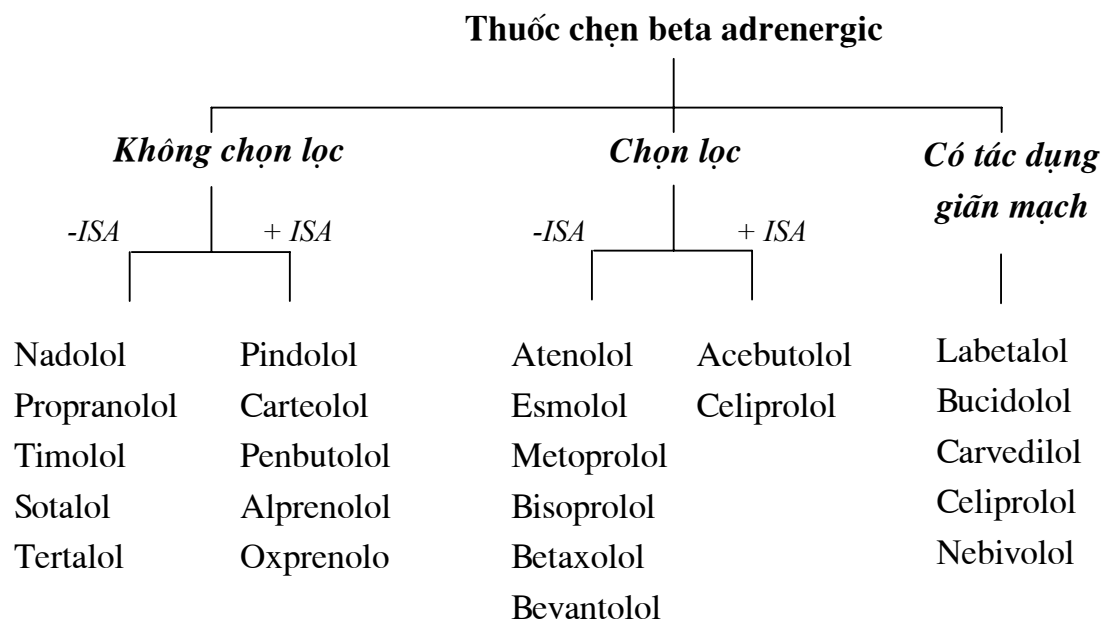
Điều chỉnh lối sống giúp giảm huyết áp, tăng cường hiệu lực của thuốc và giảm nguy cơ tim mạch. ISH - WHO và Liên uỷ ban Quốc gia Hoa Kỳ về dự phòng, phát hiện đánh giá và điều trị tăng huyết áp (The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure, JNC VII) khuyến cáo việc điều chỉnh lối

sống nên thực hiện ở mọi giai đoạn của tăng huyết áp kể cả khi dùng thuốc hay không dùng thuốc [60], [62].

1.1.4.2. Thuốc điều trị tăng huyết áp

Do có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng trên huyết áp với các cơ chế khác nhau nên thuốc điều trị tăng huyết áp cũng rất đa dạng. Tuy nhiên, chúng đều có tác dụng hạ huyết áp do làm giảm tổng sức cản ngoại vi hoặc làm giảm cung lượng tim hoặc cả hai [30].

- **Thuốc lợi tiểu:** các thuốc lợi tiểu làm giảm thể tích tuần hoàn dẫn đến làm giảm cung lượng tim và hạ huyết áp. Nếu điều trị lâu dài, tuần hoàn và cung lượng tim sẽ tự điều chỉnh dần trở lại mức cũ. Tác dụng hạ huyết áp vẫn được duy trì do giảm sức cản ngoại vi [30].
- **Thuốc chẹn beta giao cảm** (gọi tắt là thuốc chẹn beta)



Hình 1.2. Phân loại thuốc chẹn beta adrenergic theo tính chọn lọc trên tim, hoạt tính giao cảm nội tại và tác dụng giãn mạch ngoại vi [30]

Thuốc chẹn beta có cấu trúc tương tự các chất chủ vận trên receptor beta. Sự ức chế thụ thể beta của các thuốc chẹn beta có thể tạo ra một loạt các tác dụng giúp điều hoà huyết áp bao gồm giảm cung lượng tim, hạn chế giải phóng renin, ức chế giải phóng catecholamin trước sinap, giảm sức cản của mạch ngoại vi...

Sự phân loại của nhóm thuốc chẹn beta được trình bày ở hình 1.2. Một thế hệ mới của nhóm thuốc này còn có tác dụng giãn mạch do ức chế thụ thể alpha1 (labetalol, bucidolol, carvedilol) và tạo oxid nitric (NO) (carvedilol, nebivolol, celiprolol). Ưu điểm của các thuốc này là có thêm tác dụng giảm sức cản ngoại vi rõ rệt do đó hạn chế được tác dụng giảm cung lượng tim quá mức so với các thuốc thế hệ cũ [30]. Hiện nay các thuốc này đang được nghiên cứu khá nhiều nhằm tìm hiểu những lợi ích khác bên cạnh việc hạ huyết áp đơn thuần mang lại [16], [42], [44], [46], [98].

- **Thuốc ức chế men chuyển:** thuốc ức chế sự tạo thành angiotensin II, một chất co mạch nội sinh rất mạnh từ đó làm giảm sức cản ngoại vi và hạ huyết áp.
- **Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II:** (còn gọi là các thuốc ức chế thụ thể AT1). Thuốc có tác dụng liên kết đặc hiệu với thụ thể AT1 của angiotensin II, do đó ức chế tác dụng của thụ thể này và làm mất hiệu lực của angiotensin II.
- **Thuốc chẹn kênh calci:** thuốc có tác dụng ức chế kênh calci chậm phụ thuộc điện thế ở các sợi cơ trơn, ngăn cản calci vào trong tế bào từ đó làm giãn mạch và hạ huyết áp.
- **Thuốc chủ vận alpha trung ương:** thuốc kích thích các thụ thể alpha 2 trung ương từ đó làm giảm trương lực giao cảm ngoại vi và hạ huyết áp.

- **Thuốc giãn mạch trực tiếp:** thuốc kích thích mở các kênh kali phụ thuộc ATP ở màng các tế bào cơ trơn thành mạch làm cho kali thoát ra ngoài tế bào, hạn chế mở kênh calci phụ thuộc điện thế dẫn tới thiếu calci trong tế bào và gây giãn các sợi cơ [8], [30], [59].

1.2. SUY CHỨC NĂNG TÂM TRƯỞNG THẤT TRÁI

1.2.1. Mức độ phổ biến của suy chức năng tâm trương thất trái

Theo các nghiên cứu trong cộng đồng, với phương pháp đánh giá dựa trên siêu âm tim, người ta đã xác định được mức độ phổ biến của suy CNTT thất trái (suy CNTT thất trái) vào khoảng 3% - 20%. Sở dĩ có sự dao động lớn như vậy vì các nghiên cứu này sử dụng các tiêu chuẩn đánh giá khác nhau [61].

Một nghiên cứu cắt ngang của Margaret và cộng sự tiến hành trên 2042 cư dân tại Olsmsted County - Mỹ cho thấy khoảng 20,8% dân số có suy CNTT mức độ nhẹ, 6,6% có suy CNTT mức độ vừa và 0,7% có suy CNTT mức độ nặng [35]. Nhánh nghiên cứu Augsburg MONICA (trong dự án nghiên cứu MONICA của WHO) đã thực hiện một nghiên cứu cắt ngang khác trên 1274 người dân Augsburg - Đức cho thấy có khoảng 2,8 % người trẻ và 15,8% người cao tuổi có suy CNTT [21]. Ở Canberra, Australia tỷ lệ bệnh nhân suy CNTT là khá cao (34,7%) [10].

1.2.2. Sinh lý thời kỳ tâm trương

Thời kỳ tâm trương được bắt đầu từ khi đóng van động mạch chủ và kết thúc khi van hai lá đóng. Các nghiên cứu gần đây cho thấy thời kỳ tâm trương không phải là một giai đoạn thụ động của cơ tim. Có thể chia thời kỳ tâm trương ra làm 4 pha:

Pha 1. Giãn đồng thể tích: đây là giai đoạn bắt đầu từ khi đóng van động mạch chủ đến khi mở van hai lá.

Pha 2. Đổ đầy nhanh: bắt đầu từ khi mở van hai lá, dòng máu được hút từ tâm nhĩ xuống tâm thất. Quá trình này có sự giãn chủ động của tâm thất.

Pha 3. Giãn tâm trương: dòng máu vẫn được chuyển xuống tâm thất và tâm thất nhận máu một cách thụ động không tiêu hao năng lượng.

Pha 4. Nhĩ thu: giai đoạn này tương ứng với sự co của tâm nhĩ để tống máu xuống tâm thất và kết thúc khi đóng van hai lá.

Đối với tâm thất, sự giãn chủ động (relaxation) xảy ra ở pha 1 và pha 2 còn sự nhận máu thụ động (compliance) đặc trưng cho pha 3 và pha 4. [37]

1.2.3. Sinh lý bệnh học của suy chức năng tâm trương

Thời kỳ tâm trương có liên quan đến hai đặc tính cơ bản là giãn chủ động và nhận máu thụ động của thất trái. Sự suy giảm hai chức năng này gây ra sự suy giảm CNTT:

Bất thường về chức năng giãn: đây là những biểu hiện sớm của bệnh tăng huyết áp hay mạch vành và có thể tiến triển nhanh hơn trong các bệnh cấp tính, ví dụ như thiếu máu cục bộ. Sự suy giảm chức năng giãn tâm trương có thể do nhiều nguyên nhân như chậm bất hoạt giai đoạn co cơ của kỳ tâm thu, thiếu đồng bộ trong quá trình giãn. Về góc độ tế bào, giãn tâm trương là quá trình chủ động do đó đòi hỏi phải có năng lượng. Sự suy giảm chức năng này liên quan đến sự suy giảm ATP trong tế bào cơ tim, suy giảm hoạt tính của Ca^{2+} -ATPase lưới cơ tương và tăng hoạt tính phospholamban (một protein ức chế Ca^{2+} -ATPase lưới cơ tương).

Suy giảm về khả năng nhận máu: Điều này thường xuất hiện ở giai đoạn muộn hơn và phản ánh tình trạng mạn tính ví dụ như phì đại thất trái hay xơ hoá cơ tim. Phì đại thất trái thường là hậu quả của tăng huyết áp và hẹp van động mạch chủ làm tăng tính cứng (stiffness) của thành tâm thất do đó làm

tâm thất trở nên hạn chế trong việc nhận máu. Xơ hoá cơ tim do sự lắng đọng dần collagen ở khoảng gian bào cũng là một cơ chế khác gây suy CNTT ở bệnh nhân tăng huyết áp. Người ta nhận thấy có mối quan hệ chặt giữa lượng collagen cơ tim cũng như nồng độ các yếu tố gây xơ hoá trong máu với độ cứng của thất trái ở các bệnh nhân tăng huyết áp. Ngoài ra, khả năng nhận máu còn chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố như tương tác giữa các tâm thất, đặc tính quán tính đàn hồi của cơ tim, sức cản của màng ngoài tim, ứ máu mạch vành [7], [16], [28], [37], [61], [95], [39].

1.2.4. Chẩn đoán suy chức năng tâm trương

1.2.4.1. Các phương pháp chẩn đoán suy chức năng tâm trương

Để đánh giá xem liệu có dấu hiệu suy CNTT hay không hiện nay có hai quan điểm chính:

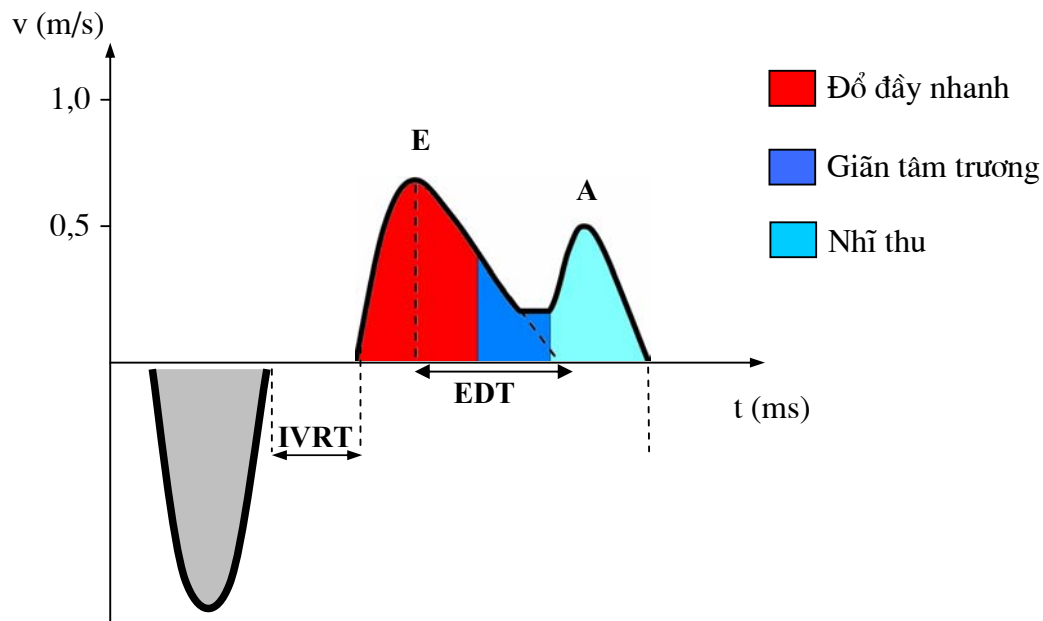
Các tác giả Mỹ (nhóm nghiên cứu Framingham Heart Study) vẫn duy trì quan điểm đánh giá CNTT thông qua thăm dò huyết động bằng thông tim (cardiac catheterization). Đây là một phương pháp kinh điển và được coi là "tiêu chuẩn vàng" trong chẩn đoán suy CNTT. Tuy nhiên do là một phương pháp can thiệp có chảy máu nên khi đánh giá yếu tố lợi ích - rủi ro thì khó có thể sử dụng thường quy được.

Các tác giả Châu Âu trong Nhóm nghiên cứu Châu Âu về suy tim tâm trương (European Study Group on Diastolic Heart Failure) thì lại chọn siêu âm Doppler. Siêu âm Doppler là một phương pháp không can thiệp chảy máu và hiện nay được sử dụng rất rộng rãi trong đánh giá chức năng tim. Việc áp dụng phương pháp siêu âm Doppler vào chẩn đoán suy CNTT được coi là một tiến bộ vượt bậc, mở ra một loạt nghiên cứu lớn giúp người ta hiểu rõ hơn về cơ chế bệnh sinh cũng như tác dụng của thuốc trên CNTT nói chung và suy tim tâm trương nói riêng. Trong chẩn đoán suy CNTT, người ta thường sử dụng siêu âm Doppler tim để đánh giá dòng chảy qua van hai lá [37], [40].

1.2.4.2. Đánh giá dòng chảy qua van hai lá bằng phương pháp siêu âm Doppler

Trên hình ảnh siêu âm dòng chảy qua van hai lá ở người bình thường sẽ có dạng chữ M, tức là có hai cực đại. Hai cực đại này tương ứng với tốc độ đỉnh của dòng máu tại pha đổ đầy nhanh (đỉnh tốc độ E, early diastolic velocity peak) và pha nhĩ thu (đỉnh tốc độ A, atrial contraction velocity peak). Thời gian giảm tốc độ E viết tắt là EDT (Early velocity deceleration time) được xác định như trên hình 1.3. [4], [37].

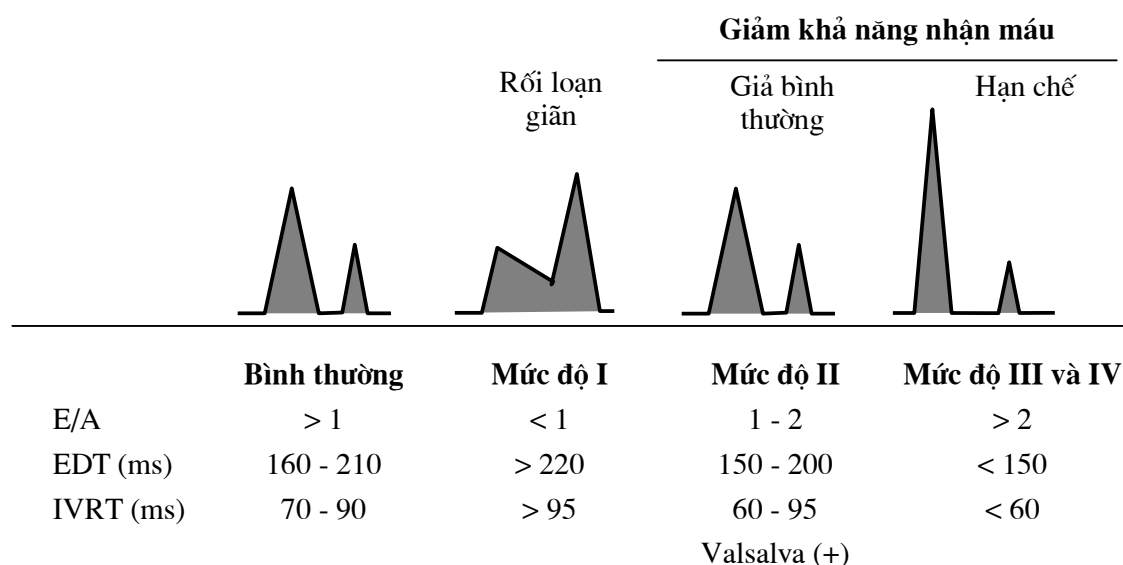
Nếu đưa chùm tia Doppler hướng lên van động mạch chủ, ta sẽ được hình ảnh siêu âm Doppler của dòng máu qua van động mạch chủ. Do dòng máu đi xa hướng đầu dò Doppler nên tốc độ có giá trị âm. Khoảng thời gian từ lúc đóng van động mạch chủ tới lúc mở van hai lá (bắt đầu sóng E) sẽ là thời gian giãn đồng thể tích viết tắt là IVRT (isovolumetric relaxation time) [4].



Hình 1.3. Đường mô tả hình ảnh siêu âm Doppler qua van hai lá

1.2.4.3. Phân loại suy chức năng tâm trương dựa trên siêu âm Doppler tim

Các thông số cần được quan tâm trong đánh giá CNTTr thất trái là đỉnh tốc độ E (E), đỉnh tốc độ A (A), tỷ lệ E/A, EDT, IVRT [29]. Các chỉ số này bên cạnh việc xác định có suy CNTTr thất trái hay không còn giúp đánh giá các mức độ rối loạn của chức năng này. Người ta chia rối loạn CNTTr ra làm 3 mức độ, được mô tả và trình bày trên hình 1.4 [22], [37], [61].



Hình 1.4. Phân loại mức độ suy chức năng tâm trương thất trái trên hình ảnh siêu âm Doppler qua van 2 lá.

Dựa vào một hoặc phối hợp các tiêu chuẩn trên, người ta có thể xác định và phân loại các mức độ khác nhau của suy chức năng tâm trương [37].

Mức độ I: Ở người bình thường, tỷ số E/A lớn hơn 1 nhưng khi có rối loạn giãn tâm trương, tỷ số này bị đảo ngược do đỉnh E giảm xuống và đỉnh A tăng lên đồng thời kéo dài EDT và IVRT. Trên lâm sàng, có thể có rối loạn cơ năng ở mức độ tối thiểu hoặc hoàn toàn bình thường.

Gần đây, nhiều nghiên cứu về các chỉ số này cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa giữa người bình thường và bệnh nhân tăng huyết áp chứng tỏ ở bệnh

nhân tăng huyết áp thường có rối loạn CNTTTr [4], [32], [64]. Đa số các bệnh nhân tăng huyết áp đều có xu hướng tiến triển thành rối loạn mức độ I và điều này đặt ra câu hỏi liệu điều trị tăng huyết áp có giúp cải thiện các chỉ số này không [61].

Mức độ II: Khi tình trạng rối loạn tiếp tục tiến triển thì bệnh nhân chuyển sang giai đoạn giả bình thường và các chỉ số siêu âm được bình thường hoá (hình 1.4). Trên lâm sàng, bệnh nhân có thể có hội chứng gắng sức ở mức độ vừa phải. Để xác định được các bệnh nhân này, phải tiến hành thêm nghiệm pháp Valsalva. Trong quá trình tiến hành làm nghiệm pháp Valsalva, những người bình thường vẫn duy trì được tỷ số E/A. Với những người suy CNTTTr ở giai đoạn giả bình thường có sự giảm tỷ lệ E/A và sự thay đổi này là do đỉnh E giảm xuống còn đỉnh A không thay đổi hoặc tăng lên [11].

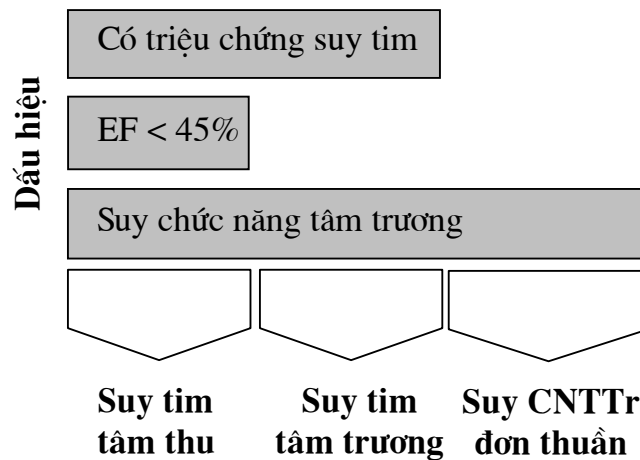
Mức độ III và IV: Ở hai mức độ này, tỷ lệ E/A tăng cao trong khi EDT và IVRT rút ngắn lại. Trên lâm sàng, bệnh nhân thường có khó thở khi gắng sức và có thể vượt qua giai đoạn III theo phân độ suy tim của Hội Tim New York (NYHA). Mức độ III khác mức độ IV là có thể có tiến triển hồi phục được [49].

1.2.5. Mối liên quan giữa tăng huyết áp, suy chức năng tâm trương và suy tim tâm trương.

Có đến khoảng 50% bệnh nhân có dấu hiệu suy tim trong khi vẫn duy trì được chức năng tâm thu bình thường ($EF > 45\%$) và được gọi là suy tim tâm trương. Mặc dù tỷ lệ tử vong của suy tim tâm trương thấp hơn so với suy tim tâm thu nhưng vẫn cao hơn đáng kể so với cộng đồng chung. Hơn nữa khi suy tim tâm trương tiến triển thì chức năng tâm thu cũng bị suy yếu và làm cho tình trạng của bệnh càng nặng nề hơn [13], [23], [34], [48].

Tăng huyết áp được coi là một trong những nguyên nhân hàng đầu dẫn

tối suy tim tâm trương và suy CNTTTr đóng vai trò hết sức quan trọng trong quá trình tiến triển này. Trong các nghiên cứu ở bệnh nhân tăng huyết áp, các chỉ số phản ánh CNTTt đã thay đổi một cách có ý nghĩa so với người bình thường và đa số đều có suy CNTTTr ở mức độ I (rối loạn giãn). Điều này cho thấy suy CNTTTr thường xuất hiện sớm trong bệnh tăng huyết áp ngay cả khi chưa có các triệu chứng suy tim trên lâm sàng. Thậm chí, người ta còn gọi đây là "bệnh suy tim tiền lâm sàng" (preclinical heart disease) và phản ánh giai đoạn sớm của bệnh tim do tăng huyết áp [30], [61].



Hình 1.5. Phân biệt suy tim tâm thu, suy tim tâm trương và suy CNTTTr đơn thuần [15]

Phì đại và xơ hoá cơ tim vẫn được coi là hậu quả của tăng huyết áp cũng là một nguyên nhân gây suy CNTTTr. Tuy nhiên, vẫn có một tỷ lệ đáng kể (40% - 80%) bệnh nhân tăng huyết áp có biểu hiện của suy CNTTTr trước khi xuất hiện những dấu hiệu đầu tiên của phì đại thất trái [4].

1.2.6. Các nghiên cứu đánh giá tác dụng của thuốc trên chức năng tâm trương.

Trước đây, đánh giá CNTTTr là một việc hết sức khó khăn và không thể

tiến hành thường quy do sự phức tạp cũng như rủi ro của các phương pháp cũ. Phương pháp siêu âm tim Doppler được ứng dụng trong đánh giá CNTTTr đã mở ra một thời kì nghiên cứu về sinh lý, sinh lý bệnh học tâm trương và tác dụng của thuốc lên CNTTTr. Có nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng lên CNTTTr nên cũng có nhiều nghiên cứu về các thuốc có tác dụng trên các yếu tố này nhằm tìm ra thuốc cải thiện tình trạng suy CNTTTr.

Tăng huyết áp, phì đại thất trái, nhịp tim nhanh là những yếu tố thường gặp nhất và có mối liên quan đến nhau trong tiến trình dẫn đến suy CNTTTr, suy tim tâm trương và cuối cùng là suy tim mạn tính. Có thể đó là lý do người ta tập trung rất nhiều vào các nhóm thuốc có khả năng cải thiện các yếu tố này bao gồm nhóm thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin, thuốc chẹn kênh calci và thuốc chẹn beta.

1.2.6.1. Các nghiên cứu đánh giá tác dụng của thuốc trên CNTTTr ở bệnh nhân tăng huyết áp

Như đã trình bày, ở bệnh nhân tăng huyết áp, người ta nhận thấy có sự suy giảm CNTTTr và đa số là ở mức độ rối loạn giãn. Sự suy giảm này có thể được chẩn đoán nhờ siêu âm Doppler. Các bệnh nhân rối loạn giãn như đã trình bày ở mục 1.2.4.3 thường có $E/A < 1$ kèm theo sự kéo dài các thông số EDT và IVRT so với người bình thường. Do đó, các thuốc được đánh giá là cải thiện được CNTTTr khi tỷ lệ E/A *tăng lên*, chỉ số EDT cũng như IVRT *ngắn lại*.

Các thuốc trong nhóm ức chế men chuyển và nhóm ức chế thụ thể AT1 được cho là rất có triển vọng trong cải thiện CNTTTr thất trái ở bệnh nhân tăng huyết áp. Nghiên cứu của Steven và cộng sự về tác dụng của enalaprilat trên 30 bệnh nhân phì đại thất trái do tăng huyết áp cho thấy không có sự cải thiện đối với các chỉ số E, A cũng như là E/A sau 15 phút dùng thuốc. Điều này gợi ý cần phải có nghiên cứu lớn hơn và thời gian dài hơn trong đánh giá tác dụng

của các thuốc ức chế men chuyển. Chang và cộng sự đã nghiên cứu tác dụng của enalapril trên CNTTr thất trái ở 50 bệnh nhân trẻ có tăng huyết áp nhẹ nhưng không phì đại thất trái. Kết quả cho thấy sau 2 năm điều trị, không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa các chỉ số phản ánh CNTTr thất trái. Cũng nhóm nghiên cứu này sau đó đã công bố kết quả tác dụng của một thuốc ức chế men chuyển khác là fosinopril trên CNTTr thất trái ở bệnh nhân tăng huyết áp nhẹ. Kết quả lại cho thấy có sự cải thiện rõ rệt về các chỉ số E, A, E/A, EDT cũng như là IVRT. Các tác giả đã lý giải sự khác nhau giữa hai kết quả nghiên cứu của mình là do sự khác nhau về bản chất thuốc nghiên cứu, thời gian nghiên cứu, liều thuốc được sử dụng, tuổi bệnh nhân, tiêu chuẩn lựa chọn [14].

Một nghiên cứu khác do Yalcin và cộng sự tiến hành cho thấy sau 6 tháng điều trị trên bệnh nhân tăng huyết áp, perindopril đã làm giảm đáng kể khối lượng cơ thất trái, và làm tăng tỉ lệ E/A. Trong khi đó, nghiên cứu trên bệnh nhân trẻ tăng huyết áp và không có phì đại thất trái cho thấy enalapril không giúp cải thiện CNTTr. Điều này chứng tỏ các thuốc ức chế men chuyển cải thiện CNTTr có liên quan tới sự thoái triển tình trạng phì đại thất trái. Tác dụng làm giảm phì đại thất trái của thuốc ức chế men chuyển khi dùng dài ngày đã được khẳng định qua nhiều nghiên cứu. Việc giảm phì đại cùng với giảm xơ hoá sẽ làm giảm tính cứng của thành thất trái và từ đó làm tăng khả năng giãn chủ động cũng như nhận máu thụ động của thất trái trong kì tâm trương [41], [63].

Nhóm thuốc ức chế thụ thể AT1 cũng đã có những nghiên cứu chứng minh tác dụng cải thiện CNTTr. Mattioli đã đánh giá tác dụng của telmisartan trên nhóm 85 bệnh nhân có phì đại thất trái. Kết quả nghiên cứu cho thấy sau 3 tháng, mặc dù HATT và HATTr cải thiện đáng kể nhưng các chỉ số phản ánh CNTTr trên siêu âm tim Doppler lại không thay đổi. Tuy nhiên, sau 6 và 12 tháng điều trị tiếp theo, hầu hết các chỉ số này đều cải thiện một cách có ý

nghĩa thống kê và diễn ra song song với sự thoái triển của tình trạng phì đại thất trái [36].

Nghiên cứu LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) là một nghiên cứu khá lớn được tiến hành trên 728 bệnh nhân tăng huyết áp trong vòng 1 năm. Kết quả cho thấy losartan làm giảm IVRT, tăng tỷ lệ E/A và kéo dài EDT một cách đáng kể ($p < 0,001$) ở nhóm bệnh nhân có giảm khối lượng cơ thất trái trong khi không có tác dụng trên nhóm bệnh nhân không giảm khối lượng cơ thất trái. Cho tới nay, tác dụng giảm khối lượng cơ thất trái của thuốc ức chế thụ thể AT1 cũng đã được khẳng định nên nghiên cứu này một lần nữa làm rõ mối liên quan về cơ chế giữa phì đại thất trái và CNTTTr như đã nêu ở trên [33].

Bên cạnh tình trạng xơ hoá và phì đại thất trái, nhịp tim nhanh cũng làm cho CNTTTr xấu đi ở các bệnh nhân tăng huyết áp do thời gian dành cho dòng đổ đầy thất trái không đủ. Với mục đích này, các thuốc làm chậm nhịp tim như chẹn beta hay nhóm chẹn kênh calci không có cấu trúc dihydropyridin được coi là có tác dụng rõ nhất. Nghiên cứu VISOR (The Verapamil Infarction Study on Remodelling and Relaxation) tiến hành trên 70 bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim cho thấy nhóm sử dụng verapamil giúp bảo vệ được CNTTTr trong đó có các chỉ số E/A, EDT, IVRT nhưng không có tác dụng hồi phục cấu trúc của thất trái [19]. Một nghiên cứu khác do Hung M.J. và cộng sự đã tiến hành nhằm đánh giá tác dụng của verapamil trên các bệnh nhân cao tuổi có suy CNTTTr. Sau 3 tháng điều trị, chỉ số E/A, EDT không thay đổi nhưng chỉ số IVRT lại rút ngắn một cách đáng kể [26]. Trong khi đó, một nghiên cứu của do Viện tim mạch Trung ương thực hiện trên 30 bệnh nhân tăng huyết áp cho thấy, sau 3 tháng điều trị với amlodipin chỉ số E/A được nâng lên một cách có ý nghĩa thống kê. Các chỉ số IVRT cũng như EDT không thay đổi [9].

Với nhóm thuốc chẹn beta, hiện có rất ít thông tin liên quan đến đánh giá tác dụng trên trên CNTTr ở bệnh nhân tăng huyết áp. Kết quả nghiên cứu SWEDIC (Swedish Doppler-echocardiographic study) trên bệnh nhân suy tim tâm trương cho thấy sau 6 tháng điều trị, carvedilol không cải thiện được các chỉ số IVRT, EDT nhưng lại giúp nâng cao đáng kể tỷ lệ E/A ($p < 0,001$) ở nhóm bệnh nhân có nhịp tim nhanh (trên 71 ck/phút). 2/3 số bệnh nhân của nghiên cứu này có tăng huyết áp và do đó gợi ý cho một nghiên cứu mới đánh giá trên nhóm bệnh nhân này [12].

Nghiên cứu của Ilgenli công bố gần đây đã tiếp cận vào lĩnh vực mới mẻ này. Nghiên cứu đánh giá tác dụng của bisoprolol (một thuốc chẹn beta chọn lọc) trên CNTTr thất trái ở bệnh nhân tăng huyết áp. Kết quả sau 3 tháng điều trị cho thấy các chỉ số phản ánh chức năng tâm trương đều cải thiện một cách có ý nghĩa thống kê. Sự cải thiện của chỉ số E/A được đánh giá là có tương quan với sự cải thiện của huyết áp [27].

1.2.6.2. Các nghiên cứu đánh giá tác dụng của thuốc chẹn beta trên CNTTr

Một số nghiên cứu đánh giá tác dụng của thuốc chẹn beta trên CNTTr thất trái ở bệnh nhân tăng huyết áp đã được trình bày ở phía trên. Tuy nhiên, sử dụng thuốc chẹn beta trong điều trị suy tim là một quan điểm mới đã đem lại nhiều lợi ích cho bệnh nhân. Đó có thể là lý do đa số các nghiên cứu trên CNTTr của nhóm thuốc chẹn beta thường được thực hiện trên các bệnh nhân có bệnh lý rõ rệt về tim như suy tim tiến triển, bệnh cơ tim giãn, hở van hai lá... Ở các bệnh nhân này, CNTTr đã suy giảm đáng kể và đa số có suy CNTTr kiểu hạn chế với E/A thường lớn hơn 1,5; EDT nhỏ hơn 150 ms và IVRT nhỏ hơn 60 ms [25]. Vì vậy mục tiêu điều trị phải làm **giảm** E/A, **tăng** EDT và IVRT.

Trong các thiết kế nghiên cứu giá trên bệnh nhân suy tim, việc sử dụng đơn trị liệu là điều không thể thực hiện được do đó người ta vẫn thường phải

điều trị theo phác đồ chuẩn ở cả hai nhóm thử và nhóm chứng. Thuốc đánh giá sẽ được thêm vào nhóm thử.

Steen và cộng sự đã nghiên cứu nhằm đánh giá tác dụng của metoprolol trên 59 bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim cấp. Kết quả cho thấy sau 3 tháng điều trị bằng metoprolol phối hợp với các thuốc thường quy khác (thuốc tiêu sợi huyết, aspirin, nitrat, thuốc chẹn kênh calci, thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển) giúp cải thiện các chỉ số A, E/A, EDT một cách có ý nghĩa so với nhóm chứng [55].

Một nhánh chuyên về siêu âm tim của nghiên cứu SENIORS vừa hoàn thành mới đây (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Hospitalisation in Seniors with Heart Failure) cho thấy sau 12 tháng điều trị trên bệnh nhân suy tim cao tuổi, nebivolol không giúp cải thiện chỉ số E/A cũng như EDT. Do nghiên cứu SENIORS đã chứng minh được khả năng cải thiện tỉ lệ tử vong và tỉ lệ nhập viện nên đặt ra một câu hỏi về cơ chế của những cải thiện này [56]. Trước đó, một nghiên cứu nhỏ cũng được thực hiện trong 12 tháng trên 26 bệnh nhân tăng huyết áp và suy tim tâm trương nhằm so sánh tác dụng của nebivolol với atenolol. Kết quả cho thấy nebivolol giúp cải thiện rõ rệt chỉ số E/A [16]. Sự trái ngược về kết quả của hai nghiên cứu trên có thể do nhiều yếu tố mà quan trọng nhất là cỡ mẫu nghiên cứu.

Carvedilol là một thuốc được nghiên cứu khá nhiều trên CNTT thất trái. Peter và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu nhỏ trên 33 bệnh nhân bị suy tim có EF < 45% và giãn thất trái. Sau 12 và sau đó là 36 tháng, chỉ số E/A đã giảm xuống và EDT tăng lên một cách đáng kể [45]. Một nghiên cứu tương tự nhưng có đối chứng được tiến hành trên 45 bệnh nhân trong vòng 6 tháng cũng thống nhất kết quả như vậy [54].

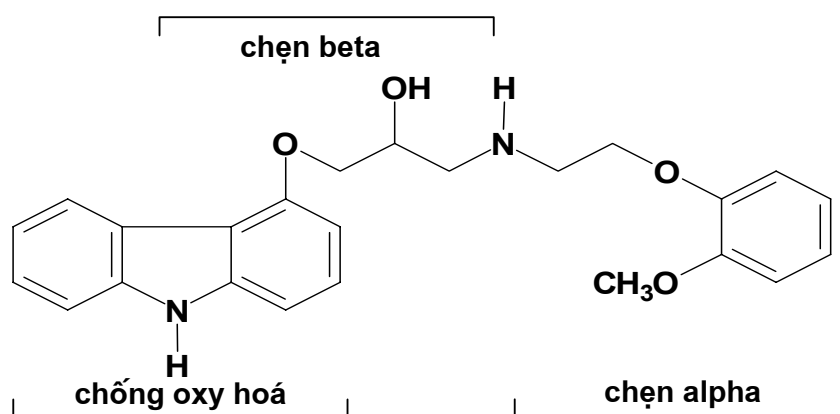
Cũng vẫn trên các bệnh nhân suy tim có suy chức năng tâm thu (EF giảm) do bệnh giãn cơ tim, Palazzouli và cộng sự đã công bố hai kết quả nghiên cứu với cỡ mẫu khác nhau. Nghiên cứu thứ nhất tiến hành trên 27 bệnh

nhân có suy chức năng tâm trương mức độ III và IV cho thấy carvedilol giúp giảm tỷ lệ E/A, kéo dài EDT, IVRT một cách đáng kể sau 3 và tiếp đó là 12 tháng điều trị [44]. Nghiên cứu thứ hai được tiến hành trên 53 bệnh nhân có suy chức năng tâm trương mức độ II trở lên cũng thu được kết quả tương tự [43]. Người ta cũng đang cố đi tìm lời giải thích cho cơ chế tác dụng của carvedilol trên CNTTr thất trái. Theo Palazzuoli, tác dụng đó có thể là do giảm tiêu thụ oxy và hoạt động của tim, chống oxy hoá và chống viêm, giãn mạch ngoại vi, cải thiện tình trạng xơ hoá cơ tim [43].

Như vậy, có khá nhiều nghiên cứu về tác dụng của thuốc trên CNTTr đã hoàn thành và thu được những kết quả có ý nghĩa, đóng góp tích cực vào lĩnh vực điều trị. Tuy nhiên, với nhóm chẹn beta, có rất ít nghiên cứu được thực hiện trên các bệnh nhân tăng huyết áp. Trong khi đó, đây lại là một nhóm thuốc được sử dụng khá nhiều trong điều trị tăng huyết áp. Điều này đặt ra yêu cầu phải có nhiều nghiên cứu hơn trên lĩnh vực này để cung cấp thêm bằng chứng cho công tác y học thực hành.

1.3 CARVEDILOL

1.3.1. Công thức hoá học



Hình 1.6. Công thức cấu tạo của carvedilol và mối liên quan giữa các nhóm cấu tạo với các tác dụng dược lý đặc trưng [50]

1.3.2. Dược lực học

Carvedilol là thuốc chẹn beta nhóm 3, có tác dụng ức chế thụ thể beta 1, beta 2 và có tác dụng giãn mạch tương đối do ức chế thụ thể alpha 1. Bản thân thuốc là một hỗn hợp racemic của hai đồng phân R(+) và S(-). Tác dụng ức chế thụ thể alpha là do cả hai đồng phân còn tác dụng ức chế thụ thể beta lại chủ yếu nhờ đồng phân S(-) [24], [51].

Tác dụng trên huyết áp

Tác dụng hạ huyết áp của carvedilol là do ức chế không chọn lọc thụ thể beta gây chậm nhịp tim giảm cung lượng tim. Bên cạnh đó, do ức chế cả thụ thể alpha 1, tăng oxid nitric (NO) gây giãn mạch nên giúp hỗ trợ thêm vào tác dụng điều trị tăng huyết áp. Với tác dụng giãn mạch, carvedilol hạn chế bớt tác dụng gây chậm nhịp quá mức hoặc làm giảm cung lượng tim so với các thuốc chẹn beta thế hệ cũ [30]. Thông thường, carvedilol có thể duy trì hoặc làm tăng cung lượng tim ở bệnh nhân tăng huyết áp và suy tim.

Tác dụng chẹn kênh calci

Ở liều cao, carvedilol còn có tác dụng chẹn kênh calci. Tuy tác dụng này không đáng kể trong điều trị tăng huyết áp nhưng có thể giữ vai trò quan trọng trong việc làm tăng dòng máu tại các hệ mạch ít gây ảnh hưởng đến sức cản ngoại vi chung ví dụ như tuần hoàn dưới da. Người ta thấy carvedilol làm tăng trên 60% dòng máu dưới da và do đó làm giảm đáng kể sức cản hệ mạch này [51].

Tác dụng chống oxy hoá

Các nghiên cứu gần đây cho thấy carvedilol còn có tác dụng chống oxy hóa rõ rệt và là thuốc duy nhất trong nhóm chẹn beta có tác dụng này. Người ta giải thích đặc tính độc đáo này của carvedilol là do có nhóm chức carbazol trong công thức cấu tạo. Hơn nữa, một số chất chuyển hoá của carvedilol còn

có tác dụng chống oxy hoá mạnh hơn cả carvedilol. Đặc điểm về tác dụng chống oxy hoá của carvedilol là:

- + Trực tiếp bắt những gốc tự do.
- + Ngăn ngừa peroxid hoá lipid trên các màng tim, não.
- + Ngăn ngừa tiêu hao các chất chống oxy hoá nội sinh như tocopherol, glutathion.

Với tác dụng chống oxy hoá, carvedilol góp phần bảo vệ những cơ quan tim mạch chính trong những điều kiện thiếu máu và tái tưới máu đồng thời ức chế sự oxy hoá LDL [20], [30], [50], [58].

Tác dụng trên suy tim

Trước đây, người ta cho rằng các thuốc chẹn beta có chống chỉ định trên suy tim. Tuy nhiên, những nghiên cứu gần đây trên lâm sàng đã cho thấy các thuốc chẹn beta có tác dụng kéo dài thời gian sống của bệnh nhân. Khi dùng liều cao các thuốc chẹn beta thông thường, tình trạng suy tim có thể tăng nặng hơn do gây tăng sức cản mạch máu đại tuần hoàn, tăng hậu gánh đồng thời làm giảm nhịp tim đột ngột và giảm tiền gánh. Với các thuốc chẹn beta có giãn mạch như carvedilol, việc giảm sức cản mạch ngoại vi sẽ cân bằng với việc làm giảm nhịp tim từ đó làm cho cung lượng tim ít thay đổi. Điều này có ý nghĩa hơn trong điều trị suy tim [24].

Tác dụng trên chức năng tâm trương

Ở các bệnh nhân suy CNTT, nhịp tim nhanh có thể gây tăng nhu cầu sử dụng oxy của cơ tim, giảm thời gian tưới máu mạch vành đồng thời làm cho thời gian đổ đầy tâm trương giảm xuống. Các thuốc chẹn beta trong đó có carvedilol làm giảm nhịp tim nên làm giảm sử dụng oxy cơ tim, tăng tưới máu mạch vành, kéo dài thời gian đổ đầy tâm trương từ đó có thể giúp cải thiện CNTT [39], [61].

Carvedilol giúp cải thiện tình trạng thiếu máu cơ tim do giãn mạch vành và có thể cả do tác dụng chống oxy hoá từ đó làm hạn chế ảnh hưởng của tình trạng này lên chức năng tâm trương [27], [31].

Carvedilol cũng giúp hạn chế tình trạng xơ hoá và phì đại thất trái, là những nguyên nhân phổ biến gây suy chức năng tâm trương [25], [61].

1.3.3. Dược động học

Trên người tình nguyện khoẻ mạnh và bệnh nhân tăng huyết áp, carvedilol hấp thu nhanh chóng theo đường uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1 đến 2 giờ sau khi dùng thuốc và tăng tương ứng nếu như tăng liều dùng. Thuốc có thể bị thức ăn làm chậm hấp thu. Carvedilol rất thân dầu do đó phân bố nhiều vào các mô. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương có thể đạt trên 95% do đó carvedilol ít bị đào thải bởi thẩm tích. Carvedilol chuyển hoá chủ yếu qua gan thông qua hai isozym CYP2D6 và CYP2C9 của hệ cytochrom P₄₅₀. Chuyển hoá nhiều và có chọn lọc qua vòng tuần hoàn đầu nên độ thanh thải của dẫn chất S (-) lớn hơn so với dẫn chất R (+). Ba chất chuyển hoá của carvedilol đã được xác định và cả ba chất này đều không tham gia vào tác dụng chẹn beta của carvedilol. Tuy nhiên các chất chuyển hoá lại có tác dụng chống oxy hoá mạnh hơn chính carvedilol. Chỉ một phần nhỏ (khoảng 2%) liều dùng được đào thải qua nước tiểu ở dạng còn hoạt tính. Thời gian bán thải tính ở cuối pha thải trừ vào khoảng 7 đến 10 giờ.

Nồng độ carvedilol trong huyết tương ở các bệnh nhân suy tim có thể tăng lên 50 - 100% so với người tình nguyện. Tuy nhiên, thời gian bán thải cũng như độ thanh thải thường không có sự khác biệt đáng kể và điều này gợi ý rằng chuyển hoá của carvedilol bị giảm ở các bệnh nhân suy tim.

AUC tăng khoảng 25% và C_{max} tăng khoảng 55% ở bệnh nhân tăng huyết áp có suy thận so với bệnh nhân chỉ có tăng huyết áp. Khác biệt này không có ý nghĩa thống kê do biến thiên cá thể quá lớn và người ta cho rằng không cần

thiết phải thay đổi liều ở các bệnh nhân suy thận. Tuy nhiên, C_{max} và sinh khả dụng lại tăng cao hơn nhiều trong trường hợp xơ gan do đó làm giảm đáng kể độ thanh thải ở các bệnh nhân này. Người ta gợi ý nên giảm liều khởi đầu xuống còn 1/5 liều thông thường [24].

1.3.4. Các ADR của thuốc

Phần lớn tác dụng không mong muốn có tính chất tạm thời và hết sau một thời gian. Đa số tác dụng này xảy ra khi bắt đầu điều trị. Tác dụng không mong muốn liên quan chủ yếu với cơ chế tác dụng dược lý và với liều. Thường gặp nhất là chóng mặt (khoảng 10%) và nhức đầu (khoảng 5%)

Thường gặp, $ADR > 1/100$

Toàn thân: nhức đầu, đau cơ, mệt mỏi, khó thở.

Tuần hoàn: chóng mặt, hạ huyết áp tư thế.

Tiêu hoá: buồn nôn.

Ít gặp $1/100 > ADR > 1/1000$

Tuần hoàn: nhịp tim chậm.

Tiêu hoá: ỉa chảy, đau bụng.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Máu: tăng tiểu cầu, giảm bạch cầu.

Tuần hoàn: kém điều hoà tuần hoàn ngoại biên, ngất.

Thần kinh trung ương: trầm cảm, rối loạn giấc ngủ, dị cảm.

Tiêu hoá: nôn, táo bón.

Da: mề đay, ngứa, vảy nến.

Gan: tăng transaminase gan.

Mắt: giảm tiết nước mắt, kích ứng.

Hô hấp: ngạt mũi [3], [42].

1.3.5. Chống chỉ định

Suy tim xung huyết mất bù.

Hen phế quản hoặc các bệnh co thắt phế quản

Sốc do tim, nhịp tim chậm nặng hoặc block nhĩ thất độ II hoặc III.

Bệnh gan có triệu chứng, suy giảm chức năng gan.

Hạ huyết áp hoặc chậm nhịp quá mức

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc [3], [24].

1.3.6. Tương tác thuốc

Tương tác qua chuyển hoá cytochrom P₄₅₀: do carvedilol có chuyển hoá qua pha oxy hoá của gan nhờ isozym CYP2D6 nên phải thận trọng với bệnh nhân sử dụng các thuốc cảm ứng hay ức chế cytochrom P₄₅₀ vì nồng độ thuốc trong máu có thể bị ảnh hưởng.

AUC cũng như C_{max} của carvedilol giảm đi khoảng 70% khi dùng kèm với rifampicin 600mg/ngày trong 12 ngày. AUC của carvedilol tăng lên khoảng 30% khi dùng kèm với cimetidin 1000mg/ngày.

Các thuốc ức chế mạnh CYP2D6 (như quinidin, fluoxetin, paroxetin và propafenon) chưa được nghiên cứu rõ ràng. Tuy nhiên người ta vẫn cho rằng các thuốc này có thể làm tăng nồng độ đồng phân dạng R(+) của carvedilol. Các phân tích hồi cứu về tác dụng không mong muốn trên các thử nghiệm lâm sàng cho thấy người có chuyển hoá qua CYP2D6 yếu sẽ có tỷ lệ gặp chóng mặt cao hơn ở giai đoạn dò liều. Đây có thể là do tác dụng chẹn alpha và giãn mạch của đồng phân R (+) khi nồng độ trong máu tăng lên.

Các thuốc điều trị tăng huyết áp: Khi dùng kèm thuốc hạ huyết áp khác, carvedilol có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp quá mức.

Các thuốc làm cạn kiệt catecholamin: khi dùng kèm reserpin và IMAO có thể hạ huyết áp quá mức hoặc chậm nhịp một cách đáng kể.

Các thuốc chống loạn nhịp và chẹn kênh calci: khi dùng carvedilol cùng với các thuốc chống loạn nhịp hoặc các thuốc chẹn kênh calci có tác dụng gây chậm nhịp như verapamil hay diltiazem có thể gặp rối loạn dẫn truyền

Digoxin: khi dùng kèm với carvedilol nồng độ đỉnh của digoxin trong máu có thể tăng lên khoảng 30% và nồng độ đáy của digoxin có thể tăng 15%. Cả hai thuốc đều làm chậm dẫn truyền nhĩ thất.

Clonidin: khi dùng kèm với carvedilol hay các thuốc chẹn beta khác đều có thể gây hạ huyết áp quá mức và chậm nhịp.

Nitroglycerin: Tương tác của carvedilol khi dùng kèm nitroglycerin vẫn chưa được nghiên cứu. Nhưng carvedilol có thể làm mờ đi dấu hiệu của nhịp nhanh gây ra bởi nitroglycerin do cơ chế ức chế thụ thể beta.

Các thuốc điều trị tiểu đường: các thuốc chẹn beta nói chung và carvedilol nói riêng có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết của insulin và các thuốc hạ đường huyết dạng uống. Vì vậy, nên giám sát đường huyết trong quá trình điều trị [3], [24].

Phần 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Bệnh nhân nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân tăng huyết áp được điều trị tại bệnh viện Bạch Mai trong thời gian nghiên cứu từ tháng 2 đến hết tháng 10 năm 2006.

2.1.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- ❖ Mới phát hiện có tăng huyết áp vô căn mức độ nhẹ hoặc vừa chưa điều trị với thuốc tăng huyết áp trước đó:

$$140 \text{ mmHg} \leq \text{HATT} < 179 \text{ mmHg} \text{ và/hoặc}$$

$$90 \text{ mmHg} \leq \text{HATTr} < 109 \text{ mmHg} \text{ [62]}$$

- ❖ Phân số tống máu thất trái $\text{EF} \geq 45\%$ (%).

2.1.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Có chống chỉ định với carvedilol (xem mục 1.3.5).
- Không thể ngừng điều trị các thuốc có tương tác với carvedilol (xem mục 1.3.6).
- Bệnh nhân không tuân thủ điều trị, không quay lại khám hoặc quay lại khám không đúng thời gian quy định.

2.1.2. Thuốc nghiên cứu

Viên nén carvedilol 12,5 mg, biệt dược Dilatrend của hãng Hoffmann - La Roche (Pháp).

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Bệnh nhân được khám lâm sàng, làm xét nghiệm cận lâm sàng và siêu âm tim. Những bệnh nhân thoả mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ sẽ được lấy vào nghiên cứu. Bệnh nhân sẽ được theo dõi trong hai tháng, cụ thể như sau:

❖ Thời điểm T0: (Thời điểm bắt đầu nghiên cứu)

- Thu thập thông tin vào bệnh án nghiên cứu (xem phụ lục 1) gồm có:
 - + Thông tin khám lâm sàng.
 - + Kết quả xét nghiệm sinh hoá, huyết học.
 - + Kết quả siêu âm tim.
- Bệnh nhân được kê đơn: Carvedilol 12,5mg/lần/ngày, có thể dùng kèm các thuốc khác nhưng các thuốc này phải không có ảnh hưởng tới các chỉ số cần theo dõi.
- Hẹn bệnh nhân quay lại khám sau 1 tháng. Bệnh nhân được dặn không tự ý dùng thuốc khác và ghi lại tất cả các ADR gặp phải trong thời gian điều trị ngoại trú. Nếu gặp ADR nghiêm trọng hoặc buộc phải sử dụng một thuốc khác thì phải liên hệ ngay với bác sĩ điều trị.

❖ Thời điểm T1 (1 tháng $\pm$ 5 ngày)

- Tiếp tục thu thập các thông tin về khám lâm sàng, siêu âm tim, xét nghiệm sinh hoá máu, xét nghiệm huyết học (xem phụ lục 1).
- Ghi nhận các ADR trên lâm sàng sau 1 tháng điều trị.
- Điều chỉnh liều theo khả năng kiểm soát huyết áp.

Bệnh nhân được xác định là kiểm soát huyết áp đạt khi:

HATT < 140 mmHg và

HATTr < 90 mmHg

Bệnh nhân kiểm soát huyết áp đạt sẽ tiếp tục dùng liều carvedilol 12,5 mg/lần/ngày.

Các bệnh nhân kiểm soát huyết áp không đạt và nếu không gặp ADR trong 1 tháng đầu sẽ được chỉ định tăng liều carvedilol lên thành 25 mg/lần/ngày trong tháng điều trị thứ 2 [3].

- Bệnh nhân được dặn các thông tin như ở thời điểm T0. Hẹn bệnh nhân quay lại khám sau 1 tháng tiếp theo.

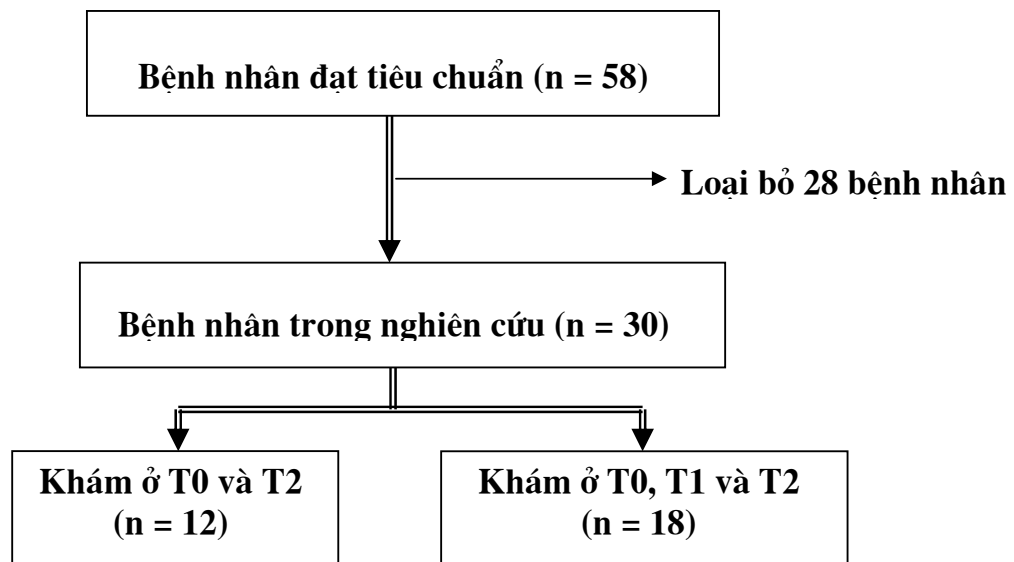
❖ **Thời điểm T2** (2 tháng $\pm$ 5 ngày)

- Tiếp tục thu thập các thông tin về khám lâm sàng, siêu âm tim, xét nghiệm sinh hoá máu, xét nghiệm huyết học. (xem phụ lục 1)
- Ghi nhận các ADR trên lâm sàng trong quá trình điều trị ở tháng thứ 2.

2.2.2. Quá trình lấy mẫu

Trong khoảng thời gian tiến hành nghiên cứu từ tháng 2 năm 2006 đến hết tháng 10 năm 2006, có tất cả 58 bệnh nhân đạt đủ các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ để tham gia nghiên cứu.

Trong quá trình nghiên cứu, có 28 bệnh nhân đã bị loại do không tuân thủ chế độ điều trị của bác sĩ, không quay trở lại khám. Trong 30 bệnh nhân tham gia hoàn thành nghiên cứu, có 12 bệnh nhân tới khám ở thời điểm T1 lệch ra ngoài khoảng thời gian cho phép nên các bệnh nhân này chỉ có số liệu khám tại T0 và T2. 18 bệnh nhân còn lại thực hiện đủ cả ba thời điểm của quá trình nghiên cứu .



Hình 2.1. Sơ đồ mô tả kết quả quá trình lấy mẫu bệnh nhân

2.2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu

2.2.3.1. Trên huyết áp

- Đánh giá sự thay đổi HATT và HATT_r sau 1 và 2 tháng điều trị.
- Tỷ lệ bệnh nhân kiểm soát huyết áp đạt sau 1 và 2 tháng điều trị (theo tiêu chuẩn đã nêu ở mục 2.2.1)

2.2.3.2. Trên các thông số siêu âm tim

- Đánh giá sự thay đổi của các thông số siêu âm tim sau 1 và 2 tháng điều trị, cụ thể gồm có:
 - + Tốc độ sóng E (cm/s).
 - + Tốc độ sóng A (cm/s).
 - + Tỷ lệ E/A.
 - + Thời gian giảm vận tốc sóng E (EDT) (ms).
 - + Thời gian giãn đồng thể tích IVRT (ms).
 - + Chỉ số khối cơ thất trái LVMI (g/m²) được tính theo công thức

của Devereux và cộng sự [4], [57].

$$LVMI = 1,04 \{ (Dd + Sd + PPd)^3 - Dd^3 \} - 13,6$$

Trong đó: Dd (cm) là đường kính thất trái cuối tâm trương.

Sd (cm) là bề dày vách liên thất cuối tâm trương.

PPd (cm) là thành sau thất trái.

+ Phân số tổng máu thất trái EF (%) được tính theo công thức

$$EF (\%) = \frac{(Vd - Vs) \times 100 (\%)}{Vd}$$

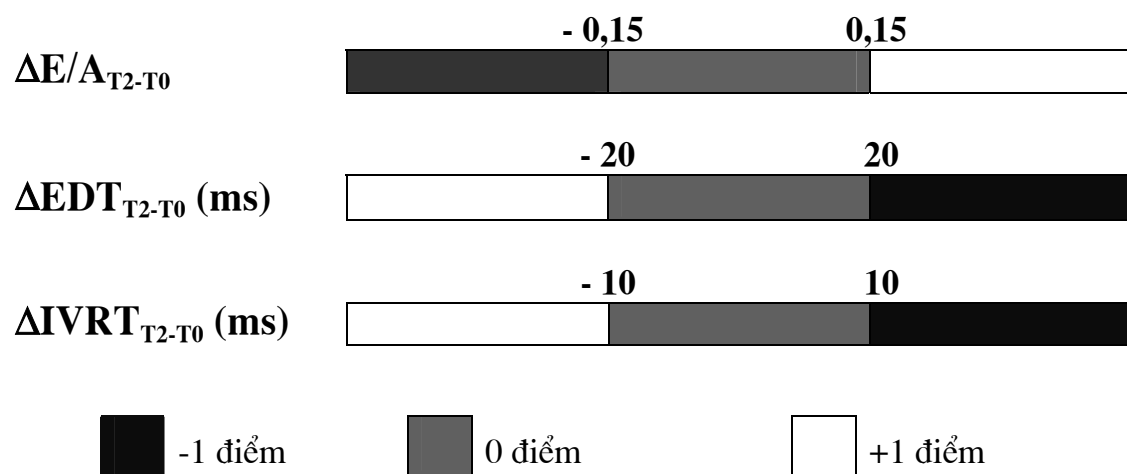
Trong đó: Vd (cm³) và Vs (cm³) là thể tích thất trái cuối tâm trương và cuối tâm thu

+ Nhịp tim (ck/phút)

- Đánh giá sự cải thiện 3 chỉ số E/A, EDT, IVRT sau 2 tháng điều trị bằng phương pháp cho điểm.

Để lượng hóa sự thay đổi được coi là đáng kể của các chỉ số E/A, EDT, IVRT, chúng tôi sử dụng phương pháp cho điểm quy ước như trong hình 2.2.

[12].



Hình 2.2. Sơ đồ mô tả mức giới hạn thay đổi của E/A, EDT, IVRT.

Tính điểm: + Tính điểm trên từng thông số.

+ Tính tổng điểm trên cả 3 thông số, đánh giá sự cải thiện CNTT_r theo thang quy ước.

≥ 1 điểm : Có cải thiện.

0 điểm : Không cải thiện.

≤ -1 điểm : Xấu đi.

2.2.3.3. Các ADR xuất hiện trong quá trình nghiên cứu

- Ghi nhận các trường hợp gặp ADR trong quá trình điều trị ngoại trú.
- Theo dõi các xét nghiệm sinh hoá máu trước và sau 2 tháng điều trị, ghi nhận các trường hợp vượt quá giới hạn bình thường gồm:

Creatinin, glucose, ASAT, ALAT, cholesterol, triglycerid, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol.

- Theo dõi các xét nghiệm huyết học trước và sau 2 tháng điều trị, ghi nhận các trường hợp vượt quá giới hạn bình thường:

Hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hematocrit.

2.2.4. Phương tiện nghiên cứu

Xét nghiệm siêu âm tim được tiến hành tại Phòng siêu âm tim - Bệnh viện Bạch Mai. Thiết bị siêu âm gồm có máy siêu âm HP (Mỹ) và Alloka 5000 (Nhật).

Đo huyết áp bằng huyết áp kế thuỷ ngân tại Khoa khám bệnh Bệnh viện Bạch Mai.

Xét nghiệm sinh hoá, huyết học được thực hiện tại Bệnh viện Bạch Mai.

2.2.5. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý trên phần mềm SPSS 13.0.

Sử dụng test t so sánh cặp để so sánh hai giá trị trung bình của các thông số giữa hai thời điểm T2 và T0. Hai giá trị được coi là khác nhau có ý nghĩa khi $p < 0,01$.

Sử dụng test ANOVA hai yếu tố để đánh giá sự khác biệt của các thông số tại các thời điểm T0, T1, T2. Hai yếu tố ở đây bao gồm thời điểm nghiên cứu (T0, T1, T2) và bệnh nhân nghiên cứu.

Sử dụng test χ^2 để so sánh hai tỷ lệ.

Sử dụng phương pháp phân tích hồi quy tuyến tính đơn và phương pháp phân tích hồi quy tuyến tính bội để tìm ra mối quan hệ tuyến tính có ý nghĩa giữa biến số phụ thuộc với các biến số độc lập. Sự phụ thuộc tuyến tính được xác định với 3 ngưỡng xác suất là $p < 0,05$, $p < 0,01$ và $p < 0,001$.

Phần 3

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. KẾT QUẢ

3.1.1. Tác dụng của carvedilol trên huyết áp

3.1.1.1. Đánh giá sự thay đổi huyết áp sau 2 tháng điều trị

Chúng tôi thực hiện so sánh HATT và HATTr tại các thời điểm T0 và T2 bằng test t so sánh cặp. Kết quả trình bày ở bảng 3.1.

Bảng 3.1. Sự thay đổi của huyết áp sau hai tháng điều trị (n = 30)

Chỉ số	T0 (n = 30)	T2 (n = 30)	Δ_{T2-T0}	p
HATT (mmHg)	153,8 $\pm$ 9,7	127,1 $\pm$ 9,2	- 26,7 $\pm$ 8,7	0,000
HATTr (mmHg)	98,0 $\pm$ 4,8	80,8 $\pm$ 4,2	- 17,2 $\pm$ 5,9	0,000

Với Δ_{T2-T0} là sự chênh lệch của giá trị huyết áp giữa thời điểm T2 và T0

Kết quả trình bày ở bảng 3.1. cho thấy cả HATT và HATTr đều giảm có ý nghĩa thống kê sau 2 tháng điều trị ($p < 0,01$).

Sau 2 tháng điều trị huyết áp tâm thu giảm được 26,7 $\pm$ 8,7 mmHg trong khi HATTr giảm được 17,2 $\pm$ 5,9 mmHg.

3.1.1.2. So sánh huyết áp tại ba thời điểm T0, T1 và T2.

Bằng test t so sánh cặp chúng tôi nhận thấy HATT và HATTr thay đổi có ý nghĩa thống kê sau 2 tháng điều trị. Chúng tôi thực hiện phân tích phương sai hai yếu tố (2 way ANOVA) trên HATT và HATTr nhằm đánh giá vai trò của yếu tố thời gian (T0, T1 và T2) lên sự thay đổi của các thông số này. Kết quả được trình bày ở bảng 3.2.

Bảng 3.2. Bảng phân tích phương sai đối với HATT và HATTr

Chỉ số	Nguồn biến thiên	TBP	BTĐ	TBBP	F	p
HATT	<i>Thời điểm</i>	11178	2	5589,0	151,87	<u>0,000</u>
	<i>Bệnh nhân</i>	4688	29	161,7	4,39	0,000
	<i>Sai số</i>	1693	46	36,8		
	<i>Tổng</i>	17603	77			
HATTr	<i>Thời điểm</i>	4677	2	2338,6	137,67	<u>0,000</u>
	<i>Bệnh nhân</i>	1088	29	37,5	2,21	0,008
	<i>Sai số</i>	781	46	17,0		
	<i>Tổng</i>	6472	77			

TBP, BTĐ, TBBP là tổng bình phương, bậc tự do và trung bình bình phương.

Qua phân tích phương sai, có thể nhận thấy yếu tố về thời điểm (T0, T1 và T2) có ảnh hưởng lớn tới HATT cũng như HATTr, thể hiện ở giá trị F rất lớn và p rất nhỏ ($p < 0,001$). Nói cách khác, HATT và HATTr tại 3 thời điểm là khác nhau có ý nghĩa thống kê.

Để xác định xem sự thay đổi của HATT và HATTr chủ yếu xảy ra ở tháng điều trị thứ nhất hay thứ hai, chúng tôi thực hiện test từng cặp (post hoc test) đối với hai thông số này. Kết quả được trình bày ở bảng 3.3.

Bảng 3.3. Test ANOVA từng cặp đối với các thông số HATT và HATTr

Chỉ số	Δ_{T1-T0}	p	Δ_{T2-T1}	p
HATT	- 19,7 $\pm$ 6,1	0,000	- 7,0 $\pm$ 6,1	0,000
HATTr	- 11,9 $\pm$ 4,1	0,000	- 5,3 $\pm$ 4,1	0,000

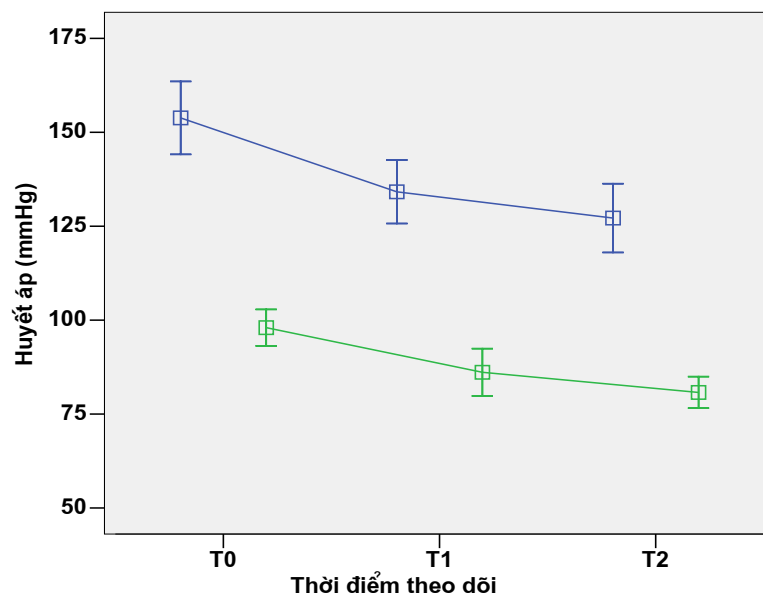
Với Δ_{T1-T0} là sự chênh lệch của giá trị giữa thời điểm T1 và T0 và

Δ_{T2-T1} là sự chênh lệch của giá trị giữa thời điểm T2 và T1

Qua bảng 3.3, có thể nhận thấy hiệu quả hạ huyết áp đạt được ngay trong tháng đầu điều trị (với HATT giảm được 19,7 mmHg và HATTr giảm được 11,9 mmHg, $p < 0,01$).

Sang tháng thứ hai, huyết áp vẫn tiếp tục giảm nhưng không nhiều như trong tháng thứ nhất (HATT giảm được 7,0 mmHg và HATTr giảm được 5,3 mmHg, $p < 0,01$)

Sự thay đổi của huyết áp sau 1 và 2 tháng điều trị thể hiện trên hình 3.1.



Hình 3.1. Sự thay đổi của huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương sau 1 và 2 tháng điều trị (trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn)

hình 3.1. cũng cho thấy xu hướng huyết áp hạ trong tháng đầu nhiều hơn tháng thứ hai.

3.1.1.3. Kết quả kiểm soát huyết áp sau 1 và 2 tháng điều trị

Kết quả kiểm soát huyết áp trên bệnh nhân nghiên cứu được thể hiện trong bảng 3.4.

Bảng 3.4. Kết quả kiểm soát huyết áp của bệnh nhân

Khả năng kiểm soát huyết áp	T1		T2		p
	n	%	n	%	
Đạt	11	61,1	26	86,7	0,041
Không đạt	7	38,9	4	13,3	
Tổng	18	100	30	100	

Trong số 18 bệnh nhân quay lại khám ở thời điểm T1, có 7 bệnh nhân chưa kiểm soát được huyết áp (HA > 140/90 mmHg). Trong số 30 bệnh nhân quay lại khám ở thời điểm T2, có 4 bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp. 2 trong số này thuộc vào nhóm 7 bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp sau 1 tháng điều trị. Việc tăng liều đã giúp kiểm soát được huyết áp trên 5 bệnh nhân còn lại. Test χ^2 cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở ngưỡng xác suất 0,05. Tức là khả năng kiểm soát huyết áp sau 2 tháng điều trị là cao hơn so với 1 tháng điều trị.

3.1.2. Tác dụng của carvedilol trên chỉ số siêu âm tim

3.1.2.1. Đánh giá sự thay đổi các chỉ số siêu âm tim sau 2 tháng điều trị

Chúng tôi đánh giá sự thay đổi về các chỉ số siêu âm tim sau 2 tháng điều trị trên 30 bệnh nhân trong nghiên cứu bằng test t so sánh cặp, kết quả được trình bày ở bảng 3.5.

Bảng 3.5. Sự thay đổi của các thông số siêu âm tim sau hai tháng điều trị

Chỉ số	T0 (n = 30)	T2 (n = 30)	Δ_{T2-T0}	p
E (cm/s)	54,9 $\pm$ 12,7	57,2 $\pm$ 14,4	2,3 $\pm$ 8,3	0,145
A (cm/s)	74,4 $\pm$ 16,0	73,2 $\pm$ 14,4	-1,2 $\pm$ 8,1	0,441
E/A	0,80 $\pm$ 0,22	0,84 $\pm$ 0,22	0,04 $\pm$ 0,14	0,101
EDT (ms)	195,1 $\pm$ 45,2	199,3 $\pm$ 37,0	4,2 $\pm$ 32,2	0,480
IVRT (ms)	117,8 $\pm$ 18,9	94,9 $\pm$ 10,8	-22,9 $\pm$ 15,4	<u>0,000</u>
NT (ck/phút)	82,1 $\pm$ 11,2	73,0 $\pm$ 7,5	-9,1 $\pm$ 9,2	<u>0,000</u>
LVMl (g/m²)	84,7 $\pm$ 22,9	86,6 $\pm$ 29,4	1,9 $\pm$ 25,6	0,688
EF (%)	68,7 $\pm$ 8,3	67,6 $\pm$ 4,8	-1,1 $\pm$ 7,7	0,426

Kết quả trên bảng 3.5 cho thấy các thông số có thay đổi rõ ràng sau hai tháng điều trị là thời gian giãn đồng thể tích (IVRT) và nhịp tim (NT) ($p < 0,01$).

Bên cạnh IVRT, E/A và EDT cũng là những thông số thường được sử dụng làm tiêu chuẩn đánh giá chức năng tâm trương. Tuy nhiên, sau 2 tháng điều trị, không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trên hai chỉ số này ($p > 0,05$).

Các thông số siêu âm tim khác trong đó có các thông số phản ánh CNTT thất trái như E, A, cũng thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.1.2.2. Đánh giá sự cải thiện trên E/A, EDT, IVRT sau 2 tháng điều trị bằng phương pháp cho điểm.

3 chỉ số phản ánh dòng chảy qua van 2 lá thường được sử dụng trong đánh giá chức năng tâm trương là E/A, EDT, IVRT. Trong phần này chúng tôi sẽ khảo sát cụ thể sự thay đổi được coi là đáng kể trên từng bệnh nhân. Sự cải thiện trên từng bệnh nhân được xác định bằng phương pháp cho điểm như đã trình bày ở phần 2.2.3.

- Kết quả tính điểm trên từng thông số được trình bày trong bảng 3.6.

Bảng 3.6. Kết quả tính điểm trên từng thông số E/A, EDT, IVRT

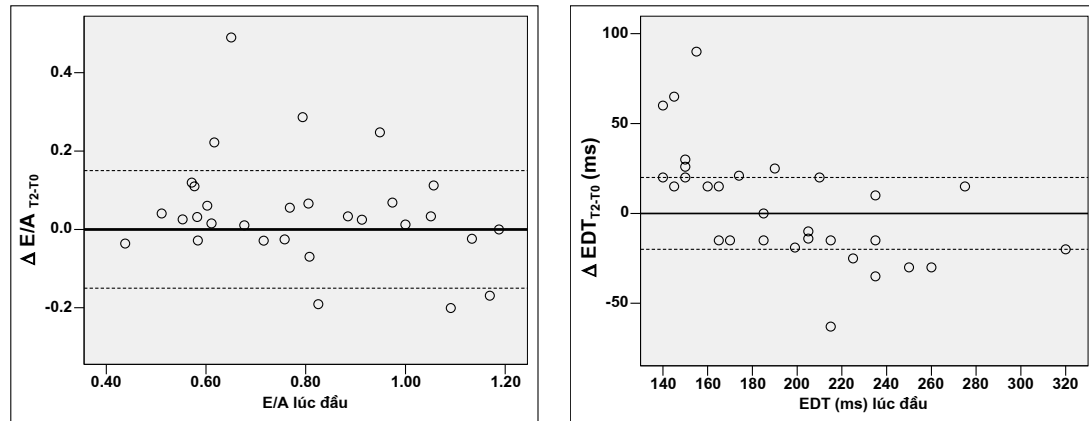
Điểm	E/A		EDT		IVRT	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
- 1	3	10,0	8	26,7	0	0,0
0	23	76,7	17	56,6	8	26,7
+1	4	13,3	5	16,7	22	73,3
Tổng	30	100,0	30	100,0	30	100,0

Sự thay đổi chỉ số E/A và EDT sau 2 tháng điều trị không có ý nghĩa thống kê. Bằng phương pháp cho điểm, có thể nhận thấy điều này. Có 4 bệnh nhân có E/A tăng lên nhiều hơn 0,15 thì cũng có 3 bệnh nhân có E/A giảm xuống nhiều hơn 0,15. Tương tự chỉ số EDT có 8 bệnh nhân có EDT dài ra nhiều hơn 20 ms (trừ 1 điểm) trong khi có 5 bệnh nhân có EDT ngắn lại nhiều hơn 20 ms (cộng 1 điểm).

Trung bình chỉ số IVRT. Không có bệnh nhân nào có IVRT dài ra sau 2 tháng điều trị. Có tới 22 bệnh nhân rút ngắn được chỉ số IVRT nhiều hơn 10 ms (cộng 1 điểm) và có 8 bệnh nhân có IVRT thay đổi trong giới hạn (0 điểm).

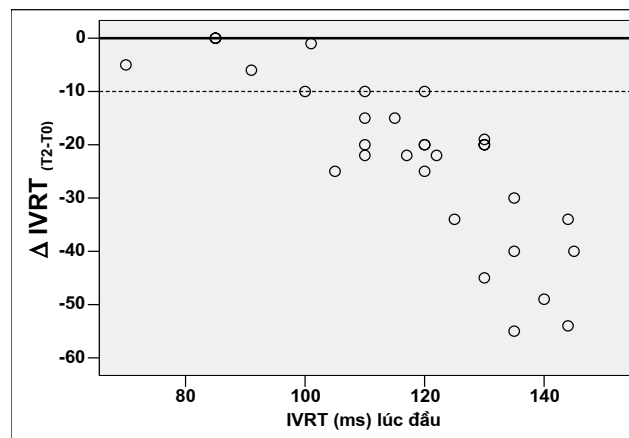
Sự thay đổi của chỉ số E/A và EDT sau 2 tháng điều trị tương ứng với các

giá trị trước khi điều trị được thể hiện trên hình 3.2. Sự thay đổi của IVRT sau hai tháng điều trị ứng với giá trị trước khi điều trị được thể hiện trên hình 3.3.



Hình 3.2. Sự thay đổi của E/A và EDT sau hai tháng điều trị tương ứng với các chỉ số lúc đầu trước nghiên cứu (n=30)

hình 3.2 cho thấy chỉ số E/A của bệnh nhân thay đổi ít và đa số nằm trong giới hạn quy ước không cải thiện. Chỉ số EDT thay đổi với mức dao động lớn hơn.



Hình 3.3. Sự thay đổi của chỉ số IVRT sau hai tháng điều trị tương ứng với chỉ số lúc đầu trước nghiên cứu (n=30)

Các đường chấm nằm ngang biểu diễn giới hạn cải thiện của chỉ số.

Tất cả các bệnh nhân đều có IVRT giảm sau điều trị. Các trường hợp có

IVRT thay đổi trong giới hạn là những bệnh nhân có IVRT ban đầu ngắn.

- Tính tổng điểm: Bằng cách tính tổng điểm và sử dụng thang đánh giá được trình bày ở mục 2.2.3. chúng tôi xác định khả năng cải thiện tâm trương thất trái của nhóm bệnh nhân. Kết quả được trình bày ở bảng 3.7.

Bảng 3.7. Kết quả đánh giá cải thiện chức năng tâm trương thất trái bằng phương pháp cho điểm

Mức cải thiện	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Có cải thiện	16	53,3
Không cải thiện	14	46,7
Xấu đi	0	0,0
Tổng	30	100,0

Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện CNTT sau 2 tháng điều trị là 53,3%. Trong đó có 4 trường hợp đạt 2 điểm. Không có bệnh nhân nào bị được coi là xấu đi (trừ 1 điểm).

Việc đánh giá khả năng cải thiện CNTT theo phương pháp cho điểm sẽ có ý nghĩa hơn nếu tiến hành nghiên cứu có đối chứng. Đây cũng là một hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi.

3.1.2.3. Phân tích hồi quy tuyến tính giữa $\Delta IVRT_{T2-T0}$ với các thông số lâm sàng và siêu âm tim

Trong các thông số siêu âm tim Doppler đặc trưng cho chức năng tâm trương thất trái, chỉ có thông số IVRT được cải thiện rõ nét sau hai tháng điều trị. Chúng tôi tiến hành phân tích hồi quy tuyến tính với biến số phụ thuộc là $\Delta IVRT_{T2-T0}$ và biến số độc lập là các thông số lâm sàng, siêu âm tim khác.

Đặc điểm của các thông số lâm sàng và siêu âm tim trước khi tiến hành nghiên cứu được thể hiện trong bảng 3.8.

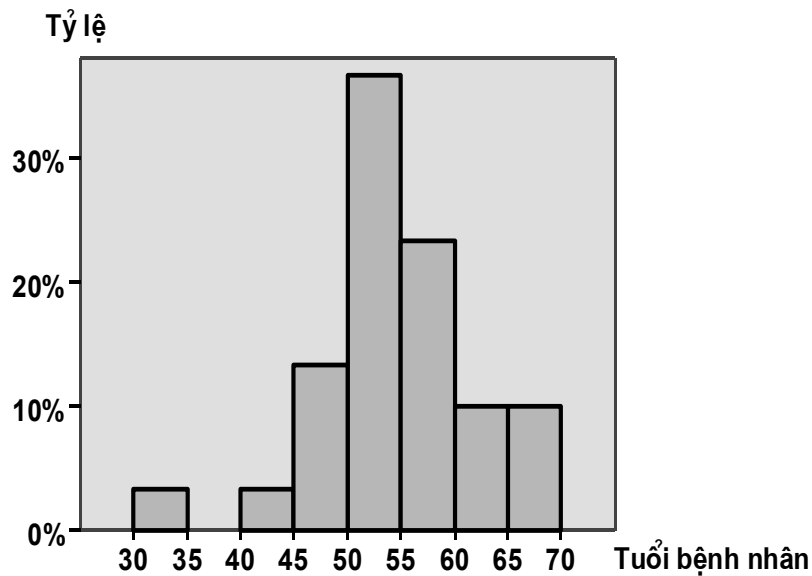
Bảng 3.8. Các thông số lâm sàng và siêu âm tim trước nghiên cứu (n = 30)

Các đặc điểm		
Tuổi (năm)		56 ± 8
Giới tính:	Nam	13 (43%)
	Nữ	17 (57%)
BMI		$22,4 \pm 2,1$
E/A		$0,80 \pm 0,22$
EDT (ms)		$195,1 \pm 45,2$
IVRT (ms)		$117,8 \pm 18,9$
Nhịp tim (ck/phút)		$82,1 \pm 11,2$
Huyết áp (mmHg): HATT		$156,8 \pm 9,7$
HATT _r		$98,0 \pm 4,8$
LVMI (g/m ²)		$84,7 \pm 22,9$
EF (%)		$68,7 \pm 8,3$

Về độ tuổi: nhóm nghiên cứu có độ tuổi trung bình tương đối cao 56 ± 8 tuổi, người ít tuổi nhất là 30, người nhiều tuổi nhất là 70. Có 4 bệnh nhân dưới 50 tuổi và 26 bệnh nhân có tuổi lớn hơn hay bằng 50 tuổi. Sự phân bố của bệnh nhân theo độ tuổi được trình bày trên hình 3.4.

Về chỉ số BMI: chỉ số BMI trung bình của các bệnh nhân tham gia nghiên cứu là 22,4. Trong đó có 1 bệnh nhân gầy ($BMI < 18,5$), 25 bệnh nhân bình thường ($18,5 \leq BMI < 25$) và 4 bệnh nhân quá cân ($BMI \geq 25$) [59].

Về huyết áp: trong số các bệnh nhân tham gia nghiên cứu chỉ có 2 trường hợp tăng huyết áp độ 1, còn lại 28 bệnh nhân tăng huyết áp độ 2.



Hình 3.4. Sự phân bố bệnh nhân theo độ tuổi (n=30)

Về phân số tổng máu thất trái (EF): trung bình EF của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu là $68,7 \pm 8,3$ và tất cả các bệnh nhân đều có EF bình thường ($> 45\%$).

Về chỉ số khối cơ thất trái (LVMI): có 2 bệnh nhân nam và 1 bệnh nhân nữ được coi là phì đại thất trái [4].

Về các thông số E/A, EDT, IVRT: giá trị trước nghiên cứu được thể hiện qua hình 3.2 và hình 3.3.

Chúng tôi coi các chỉ số lâm sàng và siêu âm tim là các biến độc lập. Riêng các thông số về nhịp tim và huyết áp, do có sự thay đổi có ý nghĩa sau 2 tháng điều trị nên chúng tôi sử dụng ΔNT_{T2-T0} , $\Delta HATT_{T2-T0}$, $\Delta HATTr_{T2-T0}$ làm biến độc lập.

Kết quả phân tích hồi quy tuyến tính được trình bày trong bảng 3.9.

Bảng 3.9. Kết quả phân tích hồi quy tuyến tính giữa $\Delta \text{IVRT}_{T2-T0}$ với các thông số lâm sàng và siêu âm tim

Biến phụ thuộc Biến độc lập	$\Delta \text{IVRT}_{T2-T0}$			
	R	p	$R_{\text{riêng phần}}$	p
Tuổi	- 0,16	0,388	- 0,08	0,744
Giới	- 0,12	0,541	0,13	0,576
BMI	0,44	0,015	0,35	0,133
E/A _{T0}	- 0,08	0,680	- 0,19	0,427
EDT _{T0}	0,06	0,738	0,10	0,686
IVRT _{T0}	- 0,82	0,000	- 0,81	0,000
LVMI _{T0}	- 0,13	0,489	0,09	0,693
EF _{T0}	0,04	0,814	- 0,05	0,849
ΔNT_{T2-T0}	- 0,18	0,355	- 0,08	0,748
$\Delta \text{HATT}_{T2-T0}$	0,01	0,970	- 0,13	0,595
$\Delta \text{HATTr}_{T2-T0}$	0,20	0,293	0,30	0,195

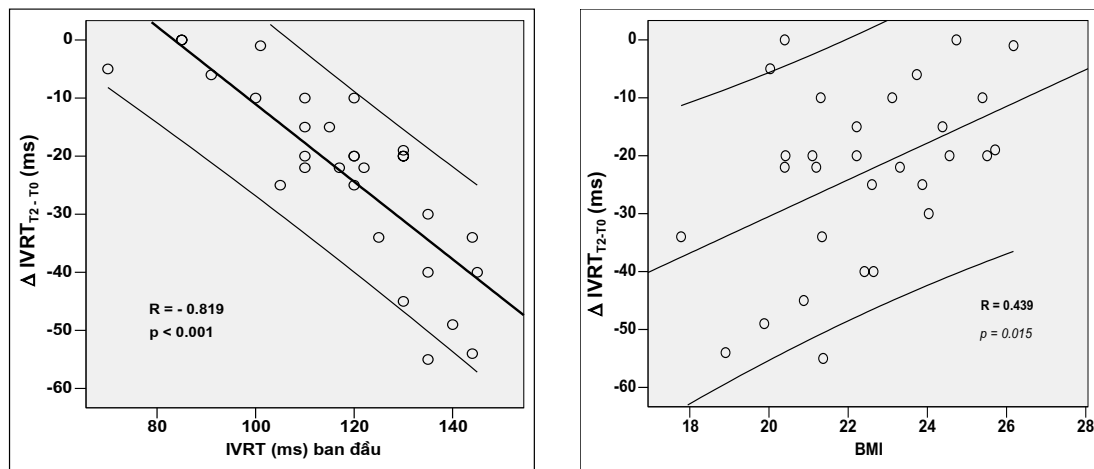
Δ_{T2-T0} biểu diễn sự chênh lệch giá trị của chỉ số giữa hai thời điểm T2 và T0.

R là hệ số tương quan hồi quy thu được từ phân tích hồi quy tuyến tính đơn. $R_{\text{riêng phần}}$ là hệ số tương quan riêng phần thu được từ phân tích hồi quy tuyến tính bội.

Kết quả phân tích hồi quy tuyến tính cho thấy ngoài thông số IVRT_{T0}, các biến độc lập còn lại đều không có mối tương quan nào có ý nghĩa giữa thông số $\Delta \text{IVRT}_{T2-T0}$. Chỉ có mối tương quan yếu giữa $\Delta \text{IVRT}_{T2-T0}$ với BMI khi phân tích hồi quy tuyến tính đơn ($R = 0,44$; $p < 0,05$). Mối tương quan này mất đi khi tiến hành phân tích hồi quy tuyến tính bội ($R_{\text{riêng phần}} = 0,35$; $p > 0,05$) chứng tỏ nó chịu ảnh hưởng khá lớn của các biến số khác.

Có một mối quan hệ tuyến tính chặt giữa $\Delta \text{IVRT}_{T2-T0}$ và IVRT_{T0} cả khi phân tích hồi quy tuyến tính đơn ($R = -0,82$; $p < 0,001$) và phân tích hồi quy tuyến tính bội ($R_{\text{riêng phần}} = -0,81$; $p < 0,001$).

Sự phụ thuộc tuyến tính giữa $\Delta \text{IVRT}_{T2-T0}$ với BMI và IVRT_{T0} được mô tả ở hình 3.5.



Hình 3.5. Tương quan giữa $\Delta \text{IVRT}_{T2-T0}$ với IVRT_{T0} và BMI

(phân tích hồi quy tuyến tính đơn)

Với các bệnh nhân có IVRT ban đầu càng lớn thì sau hai tháng điều trị, sự cải thiện càng rõ nét. Với các bệnh nhân có BMI càng nhỏ thì cơ hội cải thiện thông số IVRT càng nhiều.

3.1.2.4. So sánh các thông số siêu âm tim tại ba thời điểm T0, T1 và T2

Bằng phương pháp test t so sánh cặp chúng tôi nhận thấy có hai thông số thay đổi có ý nghĩa thống kê sau hai tháng điều trị là IVRT và NT. Để tìm hiểu xem sự thay đổi của hai chỉ số này chủ yếu xảy ra ở tháng điều trị thứ nhất hay thứ hai, chúng tôi thực hiện phân tích phương sai hai yếu tố (2 way ANOVA) nhằm so sánh các giá trị trung bình tại thời điểm T0, T1 và T2. Kết quả được trình bày ở bảng 3.10.

Bảng 3.10. Bảng phân tích phương sai đối với IVRT và nhịp tim

Chỉ số	Nguồn biến thiên	TBP	BTD	TBBP	F	p
IVRT	<i>Thời điểm</i>	8014	2	4006,8	47,187	0,000
	<i>Bệnh nhân</i>	11971	29	412,8	4,861	0,000
	<i>Sai số</i>	3906	46	84,9		
	<i>Tổng</i>	18053	77			
Nhịp tim	<i>Thời điểm</i>	1251	2	625,7	17,462	0,000
	<i>Bệnh nhân</i>	6394	29	220,5	6,153	0,000
	<i>Sai số</i>	1648	46	35,8		
	<i>Tổng</i>	9354	77			

Kết quả phân tích phương sai trên hai thông số IVRT và nhịp tim cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các thời điểm T0, T1, T2 ($p < 0,01$).

Để xác định xem sự thay đổi của IVRT và NT chủ yếu xảy ra ở tháng điều trị thứ nhất hay thứ hai, chúng tôi thực hiện test từng cặp (post hoc test) đối với hai thông số này. Kết quả được trình bày ở bảng 3.11.

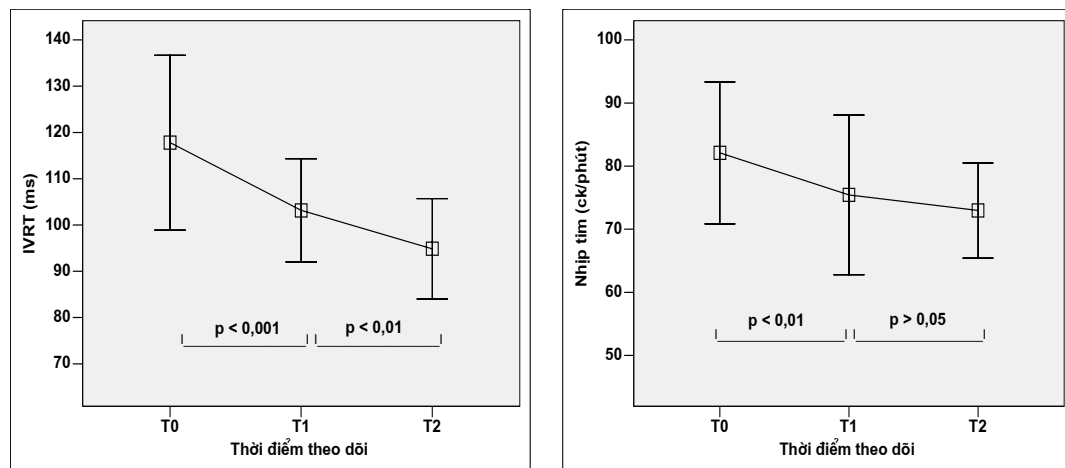
Bảng 3.11. Kết quả test từng cặp đối với các thông số IVRT và NT

Chỉ số	Δ_{T1-T0}	p	Δ_{T2-T1}	p
IVRT (ms)	- 14,6 $\pm$ 9,2	0,000	- 8,3 $\pm$ 9,2	0,004
NT (ck/phút)	- 6,7 $\pm$ 6,0	0,001	- 2,5 $\pm$ 6,0	0,172

Qua bảng 3.11, có thể nhận thấy IVRT giảm đáng kể ngay trong tháng đầu điều trị ($14,6 \pm 9,2$ ms, $p < 0,001$). Sang tháng thứ hai, IVRT vẫn tiếp tục giảm nhưng ít hơn ($8,3 \pm 9,2$ ms, $p < 0,01$).

Nhịp tim cũng giảm đáng kể ngay trong tháng đầu điều trị ($6,7 \pm 6,0$ ck/phút; $p < 0,01$). Sang tháng thứ hai, nhịp tim giảm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Sự thay đổi của IVRT và nhịp tim sau 1 và 2 tháng điều trị thể hiện trên hình 3.6.



Hình 3.6. Sự thay đổi của IVRT và nhịp tim bệnh nhân sau 1 và 2 tháng điều trị (trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn)

Qua đồ thị này ta cũng thấy IVRT giảm ở tháng đầu nhiều hơn tháng thứ hai. Nhịp tim chủ yếu giảm trong tháng đầu tiên.

3.1.3. Theo dõi các ADR trong quá trình nghiên cứu

3.1.3.1. Ghi nhận các ADR trên lâm sàng

Thông qua thu thập thông tin ở các lần tái khám, chúng tôi nhận thấy chỉ có một bệnh nhân có triệu chứng nhức đầu nhẹ sau 1 tháng điều trị. Triệu chứng này mất đi trong tháng thứ 2.

Bên cạnh việc theo dõi ADR trên lâm sàng, chúng tôi còn theo dõi các chỉ số xét nghiệm sinh hoá và xét nghiệm huyết học.

3.1.3.2. Kết quả theo dõi các chỉ số xét nghiệm sinh hoá máu.

Chúng tôi thực hiện test t so sánh cặp để đánh giá sự khác nhau giữa các chỉ số sinh hoá của 30 bệnh nhân sau hai tháng điều trị. Kết quả được trình bày ở bảng 3.12.

Bảng 3.12. Sự thay đổi của các chỉ số sinh hoá máu sau hai tháng điều trị

Chỉ số	T0 (n=30)	T2(n=30)	p
Glucose (mmol/L)	5,37 ± 0,92	5,38 ± 0,71	0,958
Creatinin (µmol/L)	84,13 ± 12,72	87,23 ± 8,09	0,094
ASAT (U/L)	29,41 ± 6,50	32,53 ± 4,10	<u>0,003</u>
ALAT (U/L)	24,55 ± 5,67	28,20 ± 3,70	<u>0,004</u>
Triglycerid (mmol/L)	2,53 ± 2,00	2,07 ± 0,82	0,219
Cholesterol (mmol/L)	5,51 ± 0,83	5,28 ± 0,53	0,134
LDL (mmol/L)	3,15 ± 0,77	2,96 ± 0,47	0,128
HDL (mmol/L)	1,22 ± 0,19	1,30 ± 0,10	0,081

Kết quả cho thấy hai chỉ số ASAT và ALAT tăng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Các chỉ số khác thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Sự thay đổi của ASAT và ALAT sau 2 tháng điều trị mặc dù có ý nghĩa thống kê nhưng khi xét trên từng bệnh nhân cụ thể thì sự thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng vì không có bệnh nhân nào bị vượt quá giới hạn bình thường ghi trên phiếu xét nghiệm [1], [5].

3.1.3.3. Kết quả theo dõi các chỉ số xét nghiệm huyết học

Chúng tôi thực hiện test t so sánh cặp để đánh giá sự khác nhau giữa các chỉ số huyết học của 30 bệnh nhân sau hai tháng điều trị. Kết quả được trình bày ở bảng 3.13

Bảng 3.13. Sự thay đổi của các chỉ số xét nghiệm huyết học sau hai tháng điều trị

Chỉ số	T0 (n=30)	T2 (n=30)	p
Hồng cầu ($10^{12}/L$)	4,77 $\pm$ 0,62	4,83 $\pm$ 0,52	0,136
Bạch cầu ($10^9/L$)	6,91 $\pm$ 0,90	7,07 $\pm$ 0,51	0,314
Tiểu cầu ($10^9/L$)	249,07 $\pm$ 57,56	258,40 $\pm$ 62,60	0,068
Hematocrit (%)	0,42 $\pm$ 0,03	0,43 $\pm$ 0,03	0,052

Kết quả so sánh cặp cho thấy các xét nghiệm huyết học thay đổi không có ý nghĩa sau hai tháng điều trị ($p > 0,01$). Khi xem xét trên từng bệnh nhân cụ thể, chúng tôi cũng không thấy có sự biến đổi nào bất thường so với giá trị ghi trên phiếu xét nghiệm [1], [5].

3.2. BÀN LUẬN

3.2.1. Tác dụng của carvedilol trên huyết áp

3.2.1.1. Sự thay đổi huyết áp

Sau hai tháng điều trị, trung bình HATT và HATTr đều giảm một cách có ý nghĩa. Trung bình chênh lệch HATT trước và sau điều trị là $26,7 \pm 8,7$ mmHg còn HATTr là $17,2 \pm 5,9$ mmHg. Trong nghiên cứu của Olivier và cộng sự đã công bố, mức hạ HATT thấp hơn một chút (23,3 mmHg) còn mức

hạ HATTr tương tự (18,5 mmHg) so với nghiên cứu của chúng tôi [42].

Kết quả phân tích phương sai cho thấy có sự thay đổi của huyết áp sau 1 và 2 tháng điều trị là rất rõ ràng ($p < 0,001$). Khi so sánh mức độ giảm huyết áp trong tháng thứ nhất và tháng thứ hai chúng tôi nhận thấy trung bình HATT hạ được 19,7 mmHg trong tháng đầu điều trị và 7,0 mmHg trong tháng thứ hai. Tương tự, HATTr hạ được 11,9 và 5,3 mmHg sau 1 và 2 tháng điều trị. Sự cải thiện của huyết áp trong tháng thứ 2 một phần là do sự cải thiện của nhóm bệnh nhân tăng liều điều trị.

Báo cáo của Nguyễn Thị Thu Nguyệt về tác dụng sau 4 tuần điều trị của carvedilol trên 40 bệnh nhân tăng huyết áp nhẹ và vừa cho thấy HATT giảm được 16 mmHg còn HATTr giảm được 12 mmHg. Mức giảm huyết áp này không khác biệt nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi [6].

Để phản ánh một cách chính xác hơn tác dụng hạ huyết áp, hiện nay các nghiên cứu thường sử dụng phương pháp kiểm soát huyết áp trong 24 giờ với sự hỗ trợ của máy đo huyết áp tự động. Phương pháp này giúp loại trừ được nhiều sai số do thiết bị, con người, yếu tố tâm lý và đặc biệt là thời gian đối với huyết áp. Tuy nhiên đây cũng là một phương pháp khá phức tạp, tốn kém và mục tiêu nghiên cứu của đề tài cũng không đi sâu vào chức năng hạ huyết áp của carvedilol nên chúng tôi chỉ sử dụng phương pháp đo huyết áp bằng huyết áp kế thuỷ ngân tại phòng khám.

3.2.1.2. Kết quả kiểm soát huyết áp sau 1 và 2 tháng điều trị

Sau một tháng điều trị, tỷ lệ bệnh nhân kiểm soát được huyết áp là 61,1%. Trong báo cáo của Moser, tỷ lệ bệnh nhân kiểm soát được huyết áp là 66% cho thấy có sự tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi ($p > 0,05$). Trong 7 bệnh nhân được tăng liều do không kiểm soát được huyết áp sau 1 tháng, chúng tôi nhận thấy tiếp tục có 5 bệnh nhân đạt được huyết áp đích ở tháng thứ 2. So sánh bằng test χ^2 cho thấy sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân đáp

ứng với điều trị sau 1 và 2 tháng có ý nghĩa thống kê ở ngưỡng xác suất 0,05 ($p = 0,041$). Tức là sau 2 tháng điều trị, tỷ lệ bệnh nhân kiểm soát được huyết áp cao hơn so với sau 1 tháng điều trị. Với cỡ mẫu lớn hơn thì sự khác biệt trên có thể sẽ trở nên rõ ràng hơn [42].

Thông thường, trong điều trị tăng huyết áp khi không đạt được huyết áp đích thì người ta có xu hướng tăng liều sử dụng hoặc chuyển sang phối hợp thuốc. Các bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp ở thời điểm T2 có thể cân nhắc để tăng liều điều trị vì 25 mg vẫn chưa phải là mức liều tối đa dành cho điều trị tăng huyết áp [3].

Trong các nghiên cứu cho thấy bệnh nhân đáp ứng với điều trị tốt hơn nếu dùng carvedilol ngày 2 lần. Trong nghiên cứu của chúng tôi, do bệnh nhân điều trị ngoại trú nên việc kiểm soát điều trị đối với bệnh nhân là rất khó khăn. Vì vậy chúng tôi cân nhắc lựa chọn phác đồ điều trị ngày 1 lần nhằm giúp bệnh nhân dễ tuân thủ với điều trị hơn. Các nghiên cứu hiện nay đang tập trung vào một dạng thuốc mới của carvedilol là thuốc tác dụng kéo dài với hy vọng giúp kiểm soát huyết áp được tốt hơn và tăng tính tuân thủ điều trị của bệnh nhân [40].

3.2.2. Tác dụng của carvedilol trên chức năng tâm trương

3.2.2.1. Đặc điểm của các chỉ số siêu âm tim phản ánh chức năng tâm trương trước nghiên cứu

Ở Việt Nam, đã có một số nghiên cứu về chức năng tâm trương trên người bình thường và bệnh nhân tăng huyết áp trong đó có nghiên cứu của tác giả Tạ Mạnh Cường. Kết quả so sánh các chỉ số E, A, E/A, EDT, IVRT của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm T0 với chỉ số tương ứng của người bình thường và bệnh nhân tăng huyết áp trong nghiên cứu của tác giả Tạ Mạnh Cường được trình bày trong bảng 3.14.

Bảng 3.14. So sánh chỉ số siêu âm Doppler của bệnh nhân trước điều trị với kết quả nghiên cứu của tác giả Tạ Mạnh Cường

Chỉ số	Chúng tôi	Tạ Mạnh Cường			
	T0 (n=30)	Người bình thường (n=108)	p	BN tăng huyết áp (n=168)	p
E (cm/s)	54,9 ± 12,7	70,1 ± 13,6	0,000	57,4 ± 15,7	0,341
A (cm/s)	74,4 ± 16,0	55,0 ± 11,4	0,000	73,9 ± 15,4	0,874
E/A	0,80 ± 0,22	1,33 ± 0,35	0,000	0,81 ± 0,28	0,827
EDT (ms)	195,1 ± 45,2	183 ± 30	0,169	215 ± 69	0.050
IVRT (ms)	117,8 ± 18,9	82 ± 14	0,000	125,5 ± 28,1	0,061

Giá trị p thu được khi so sánh nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi với nhóm người bình thường và nhóm bệnh nhân tăng huyết áp trong nghiên cứu của tác giả Tạ Mạnh Cường.

Trên các thông số E, A, E/A, IVRT có thể nhận thấy sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi với nhóm người bình thường và sự tương đồng với nhóm bệnh nhân tăng huyết áp trong nghiên cứu của tác giả Tạ Mạnh Cường. Chứng tỏ bệnh nhân tăng huyết áp trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có sự bất thường về chỉ số này và phản ánh tình trạng rối loạn chức năng tâm trương do tăng huyết áp.

Riêng chỉ số EDT, do sự dao động cá thể khá lớn nên kết quả so sánh không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.2.2.2. Sự thay đổi các chỉ số siêu âm tim sau hai tháng điều trị

❖ **Trên IVRT:** Chỉ số IVRT lúc đầu của nhóm bệnh nhân nghiên cứu dài hơn so với người bình thường phản ánh một tình trạng rối loạn chức năng giãn của tâm thất. Cơ chế của tình trạng này cho đến nay vẫn chưa được rõ ràng. Theo Derek, sự không đồng bộ trong hoạt động của tâm thất là nguyên nhân chính gây ra tình trạng kéo dài IVRT [4], [18].

Sau 2 tháng điều trị, chúng tôi nhận thấy chỉ số IVRT của bệnh nhân giảm một cách đáng kể ($p < 0,01$). Bên cạnh các thông số E hay E/A, IVRT cũng là thông số phản ánh khả năng giãn của tâm thất trong thời kỳ tâm trương. So sánh với chỉ số IVRT người bình thường trong nghiên cứu của Tạ Mạnh Cường là 82 ± 14 (ms), chỉ số IVRT sau hai tháng điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi vẫn lớn hơn một cách có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Sự so sánh này có vẻ khập khiễng nhưng cũng phần nào cho thấy chỉ số IVRT chưa trở về được mức như người bình thường. Điều này cũng là hợp lý bởi vì ảnh hưởng của bệnh tăng huyết áp trên CNTTTr mang tính chất mạn tính và trong thời gian ngắn điều trị khó có thể đảo ngược hoàn toàn tình trạng này.

Nghiên cứu SWEDIC hoàn thành năm 2004 cho thấy carvedilol không giúp cải thiện chỉ số IVRT một cách có ý nghĩa thống kê sau 6 tháng điều trị. Sự không thống nhất giữa nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu này có thể do một số nguyên nhân sau:

- + Trong nghiên cứu SWEDIC, IVRT trung bình của bệnh nhân trước nghiên cứu chỉ có 101 ± 11 ms, thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi ($p < 0,01$).
- + Các bệnh nhân trong nghiên cứu SWEDIC đều có triệu chứng và/hoặc dấu hiệu của suy tim. Với tình trạng này, các bệnh nhân có thể đã chuyển sang giai đoạn suy CNTTTr nặng hơn.

- + Chỉ có 70 % bệnh nhân là có tăng huyết áp trong nghiên cứu SWEDIC [12].

Nghiên cứu Ilgenli và cộng sự tiến hành đánh giá tác dụng của bisoprolol trên CNTTr của bệnh nhân tăng huyết áp. Bisoprolol là một thuốc chẹn beta chọn lọc. Sau 3 tháng điều trị chỉ số IVRT của bệnh nhân rút ngắn đáng kể từ $107,4 \pm 14,2$ ms xuống $100,2 \pm 10,1$ ms ($p < 0,001$). Chỉ số IVRT ban đầu của bệnh nhân trong nghiên cứu này lớn hơn nghiên cứu SWEDIC nhưng lại nhỏ hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Đó có thể có thể là lý do mức giảm IVRT trong nghiên cứu này nhỏ hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [27].

Phân tích ANOVA hai yếu tố trên hai thông số có sự thay đổi rõ rệt sau hai tháng điều trị là IVRT và NT cho thấy ảnh hưởng của yếu tố thời điểm lên hai thông số này là rất rõ ràng ($p < 0,01$). Chúng tôi nhận thấy chỉ số IVRT thay đổi rõ rệt ngay trong tháng đầu điều trị ($p < 0,01$). Trong khi đó, chỉ số này vẫn giảm ở tháng thứ 2 (hình 3.6) nhưng ít hơn tháng thứ nhất ($p_{T2-T1} < p_{T1-T0}$). Điều này gợi ý rằng tác dụng cải thiện IVRT của carvedilol diễn ra khá nhanh và trong quá trình điều trị ngắn ngày.

Bằng phân tích hồi quy tuyến tính, chúng tôi nhận thấy sự thay đổi của thông số IVRT có mối tương quan với IVRT ban đầu (trước điều trị) và BMI của bệnh nhân.

Tương quan với chỉ số IVRT ban đầu: Kết quả phân tích tương quan hồi quy giữa IVRT với các thông số lâm sàng và siêu âm tim cho thấy có một sự tương quan tuyến tính chặt ($R = -0,75$, $p < 0,001$) giữa $\Delta IVRT_{T2-T0}$ với chỉ số IVRT lúc đầu. Hệ số tương quan R mang chỉ số âm chứng tỏ đây là mối tương quan tỷ lệ nghịch. Tương quan này vẫn tồn tại khi phân tích hồi quy tuyến tính bội ($R_{\text{riêng phần}} = -0,63$, $p < 0,01$). Đồ thị thể hiện mối tương quan khi phân tích hồi quy tuyến tính đơn (hình 3.5) cho thấy bệnh nhân có IVRT lúc đầu càng cao thì cơ hội rút ngắn chỉ số này càng lớn. Nghiên cứu của Yildirim và cộng

sự khi đánh giá sự cải thiện chức năng tâm trương của phụ nữ mãn kinh sau quá trình trị liệu bằng hormon cũng cho thấy kiểu phụ thuộc tuyến tính tương tự. Sự thay đổi của chỉ số E/A sau 6 tháng điều trị hormon ở phụ nữ mãn kinh cũng phụ thuộc tuyến tính với chỉ số E/A ban đầu [64].

Theo Derek, sự không đồng bộ trong hoạt động của tâm thất được cho là nguyên nhân chính gây ra tình trạng kéo dài IVRT. Có thể ở những bệnh nhân có IVRT ngắn hơn, sự đồng bộ trong hoạt động của tâm thất vẫn ổn định và do đó IVRT ít thay đổi hơn dưới tác dụng của carvedilol [18].

Trong nghiên cứu SWEDIC, trung bình IVRT ban đầu của bệnh nhân thấp khá thấp (101 ± 11 ms). Ở nghiên cứu của chúng tôi, đa số các bệnh nhân giảm đáng kể chỉ số IVRT ($\Delta \text{IVRT}_{\text{T2-T0}} < -10$ ms) đều có IVRT ban đầu lớn hơn 101 ms và các bệnh nhân có IVRT ban đầu < 101 ms đều giảm không đáng kể chỉ số này. Điều này có thể là lý do chỉ số IVRT trong nghiên cứu SWEDIC ít thay đổi trong khi với nghiên cứu của chúng tôi lại giảm khá rõ [12].

Tương quan với BMI: Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 4 bệnh nhân (13,3%) quá cân ($\text{BMI} \geq 25$) còn 25 (83,3%) bệnh nhân có BMI ở mức bình thường ($18,5 \leq \text{BMI} < 25$). Chỉ số BMI trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $22,4 \pm 2,1$ và có thể được coi là khá nhỏ bởi vì béo phì vẫn được coi là yếu tố nguy cơ của bệnh tăng huyết áp.

Phân tích hồi quy tuyến tính đơn cho thấy có một mối tương quan yếu giữa $\Delta \text{IVRT}_{\text{T2-T0}}$ với BMI ($R = 0,44$, $p < 0,05$). Hệ số tương quan có dấu dương chứng tỏ mối quan hệ đồng biến giữa hai biến số này. Tuy nhiên khi tiến hành phân tích hồi quy tuyến tính bội thì mối tương quan này mất đi ($R = 0,22$, $p > 0,05$). Điều này cho thấy mối tương quan giữa $\Delta \text{IVRT}_{\text{T2-T0}}$ với BMI bị chi phối khá nhiều bởi các biến số khác. Nói cách khác, sự phụ thuộc của Δ

IVRT_{T2-T0} với BMI có thể liên quan đến một biến số độc lập nào đó.

Sau hai tháng điều trị, nhịp tim và huyết áp của bệnh nhân là những thông số thay đổi rõ rệt nhất. Tuy nhiên khi phân tích hồi quy tuyến tính, chúng tôi không thấy có sự phụ thuộc nào giữa sự thay đổi của IVRT với sự thay đổi của các thông số này. Điều này cho thấy việc cải thiện IVRT của carvedilol có thể không đơn thuần là do sự thay đổi tình trạng huyết động của bệnh nhân. Ilgenli và cộng sự đã đánh giá tác dụng của bisoprolol trên bệnh nhân tăng huyết áp cho thấy có sự cải thiện về cả 3 thông số E/A, EDT, IVRT sau 3 tháng điều trị. Phân tích hồi quy chỉ được tiến hành trên thông số E/A và nhận thấy có sự phụ thuộc tuyến tính yếu ($p < 0,05$) với huyết áp tâm trương [27].

Cho tới nay, nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân rối loạn nhẹ CNTT chủ yếu được tiến hành với các thuốc chặn kênh calci, ức chế men chuyển, ức chế thụ thể AT1. Mattioli và cộng sự đã nghiên cứu tác dụng telmisartan trên bệnh nhân tăng huyết áp có dày thất trái cho thấy với thời gian điều trị 3 tháng, CNTT không thay đổi. Với thời gian điều trị dài hơn (6 tháng và 1 năm), tất cả các thông số siêu âm phản ánh CNTT đều cải thiện tương ứng với sự thoái triển của tình trạng phì đại thất trái. IVRT giảm từ 110 ± 13 ms xuống còn 105 ± 13 ms sau 12 tháng điều trị bằng telmisartan. Kết quả tương tự trong nghiên cứu LIFE cũng được giải thích như vậy.

Nghiên cứu của chúng tôi không thấy sự thay đổi về chỉ số khối cơ thất trái. Trong khi đó, IVRT giảm xuống một cách rõ rệt gợi ý rằng carvedilol có thể tác dụng theo một cơ chế khác chứ không đơn giản chỉ là làm giảm tình trạng phì đại thất trái [33], [36]. Theo Derek, không phải quá trình giãn đơn thuần mà là sự không đồng bộ trong hoạt động của tâm thất gây ra tình trạng kéo dài IVRT. Rất có thể carvedilol giúp tái đồng bộ quá trình này và từ đó IVRT ngắn lại hơn so với trước điều trị [18].

❖ **Trên nhịp tim:** Tác dụng làm chậm nhịp tim của carvedilol đã được khẳng định từ cơ chế tác dụng là do ức chế thụ thể beta 1 trên tim. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 2 tháng điều trị, nhịp tim của bệnh nhân giảm trung bình 9,1 ck/phút. ở nghiên cứu SWEDIC, nhịp tim của bệnh nhân giảm tới 14 ck/phút. Ngoài các nguyên nhân đã nêu ở trên, thời gian nghiên cứu của chúng tôi ngắn hơn nghiên cứu SWEDIC cũng có thể giải thích sự khác biệt này [12].

Trong báo cáo của Moser, sau 2 tháng điều trị bằng carvedilol, nhịp tim bệnh nhân giảm từ 5 - 7 ck/phút. Tuy bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi giảm nhịp tim nhiều hơn nhưng không có bệnh nhân nào có nhịp chậm dưới 50ck/phút sau 2 tháng điều trị [42].

Kết quả phân tích phương sai cũng như hình 3.6 cho thấy nhịp tim của bệnh nhân thay đổi rõ rệt sau hai tháng điều trị. Sự thay đổi này diễn ra chủ yếu trong tháng thứ nhất ($p < 0,01$) với mức giảm nhịp tim trung bình là 6,7 ck/phút. Mức giảm trong tháng thứ hai không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Trung bình nhịp tim của bệnh nhân trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Nguyệt sau 1 tháng điều trị với carvedilol giảm được 7,3 ck/phút cho thấy sự tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

❖ **Trên chỉ số E/A, E, A, EDT:** Sau 2 tháng điều trị, chỉ số E/A, E, A, EDT thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nghiên cứu SWEDIC cũng cho thấy chỉ số E/A không thay đổi khi đánh giá trên các bệnh nhân nói chung. Khi phân tích trên nhóm bệnh nhân có nhịp tim trên 71 ck/phút lại thấy chỉ số E/A tăng lên một cách khá rõ rệt gợi ý lợi ích điều trị của carvedilol trên nhóm bệnh nhân có nhịp tim nhanh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có tới 26 (87%) bệnh nhân có nhịp tim trên 71 ck/phút nhưng vẫn không nhận thấy sự cải thiện của chỉ số E/A khi kết thúc nghiên cứu. Điều này có thể do đối tượng và thời gian nghiên cứu của chúng tôi khác so với nghiên cứu SWEDIC [12].

Nghiên cứu của Ilgenli và cộng sự trên bệnh nhân tăng huyết áp cho thấy

chỉ số E/A tăng lên một cách đáng kể từ $0,69 \pm 0,18$ lên $0,78 \pm 0,17$ sau 3 tháng điều trị bằng bisoprolol. Tác giả nhận thấy sự cải thiện này có liên quan đến sự thay đổi huyết áp tâm trương. Sự khác biệt với nghiên cứu của chúng tôi có thể do:

- + Thuốc nghiên cứu là khác nhau.
- + Chỉ số E/A ban đầu trong nghiên cứu của chúng tôi lớn hơn ($0,8 \pm 0,22$, $p < 0,01$).
- + Thời gian nghiên cứu của chúng tôi ngắn hơn [27].

3.2.2.3. Khả năng cải thiện chức năng tâm trương thất trái sau 2 tháng

Bằng phương pháp cho điểm chúng tôi nhận thấy có tới 16 bệnh nhân (53,3%) có cải thiện CNTTr trong khi không có bệnh nhân nào được coi là xấu đi. Phân tích trên từng chỉ số, có thể nhận thấy hiệu quả cải thiện chung chủ yếu là do sự cải thiện của chỉ số IVRT (có tới 73,3% bệnh nhân cải thiện chỉ số này).

Trong nghiên cứu SWEDIC, số bệnh nhân có cải thiện là 24, không cải thiện là 9 và xấu đi là 14. Mức độ cải thiện này thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi ($p < 0,05$). Điều này có thể do trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân đạt cải thiện chỉ số IVRT cao hơn [85].

3.2.3. Theo dõi các ADR trong quá trình nghiên cứu

3.2.3.1. Ghi nhận các ADR trên lâm sàng

Báo cáo của Moser về một nghiên cứu trên 616 bệnh nhân tăng huyết áp điều trị 2 tháng với carvedilol liều 25 - 50 mg/lần/ngày (liều cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi) cho thấy các ADR gặp phải gồm có chóng mặt, hoa mắt (4,9%), đau đầu (4,4%), rối loạn tiêu hoá (4,4%), mệt mỏi (1,5%), suy nhược (1,5%) [42].

Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có một bệnh nhân xuất hiện đau đầu nhẹ (3,3%) sau 1 tháng điều trị. Sang tháng thứ hai, bệnh nhân không gặp ADR này nữa. Điều này cũng phù hợp với nhận định rằng các ADR thường xảy ra khi bắt đầu điều trị và có tính chất tạm thời [3]. Với cỡ nghiên cứu của chúng tôi là khá nhỏ nên việc phát hiện các ADR có thể chưa được nhiều.

3.2.3.2. Theo dõi các chỉ số xét nghiệm sinh hoá máu và huyết học

Sau hai tháng điều trị, các chỉ số sinh hoá bao gồm glucose, creatinin, triglycerid, cholesterol, HDL, LDL thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Tăng huyết áp và chức năng thận có liên quan với nhau. Carvedilol duy trì được dòng máu qua thận và tốc độ lọc của cầu thận do sự cân bằng giữa tác dụng chẹn alpha 1 và chẹn beta. Các nghiên cứu cho thấy carvedilol không làm tăng creatinin trong quá trình điều trị và thậm chí thuốc còn sử dụng được cho các bệnh nhân thẩm tích máu [38]. Chỉ số creatinin huyết tương của bệnh nhân không thay đổi trong nghiên cứu của chúng tôi cũng là phù hợp.

Tác dụng làm hạ đường huyết của các thuốc chẹn beta đã được khẳng định trong các y văn. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, không có bệnh nhân nào có đường huyết dưới 3,9 mmol/L sau hai tháng điều trị.

Có một mối lo ngại khi sử dụng các thuốc chẹn beta vì người ta cho rằng chúng có ảnh hưởng xấu trên chuyển hoá lipid. Tác dụng này đối với carvedilol còn chưa được thống nhất. Thậm chí carvedilol lại được chứng minh là có tác dụng làm giảm triglycerid máu, tăng HDL và làm giảm LDL và người ta giả thiết đó là do tác dụng chống oxy hoá của carvedilol. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các chỉ số triglycerid, LDL, HDL, cholesterol thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$) [38].

Đã có báo cáo cho thấy carvedilol có thể ảnh hưởng đến chức năng gan [31]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự thay đổi của chỉ số enzym gan là có

ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Tuy nhiên khi theo dõi trên từng bệnh nhân, chúng tôi không thấy có trường hợp nào enzym gan vượt quá giới hạn bình thường ghi trên phiếu xét nghiệm. Hơn nữa, chỉ số enzym gan chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố và với một cỡ mẫu nhỏ ($n=30$) như trong nghiên cứu của chúng tôi thì sự thay đổi này không có ý nghĩa trên lâm sàng.

Không có sự thay đổi về các chỉ số xét nghiệm huyết học trong nghiên cứu của chúng tôi ($p > 0,05$). Theo dõi trên từng bệnh nhân, chúng tôi cũng không nhận thấy bệnh nhân nào thay đổi vượt quá giới hạn bình thường chứng tỏ carvedilol không ảnh hưởng tới các chỉ số xét nghiệm huyết học của nhóm bệnh nhân được nghiên cứu.

KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT

KẾT LUẬN

1. Tác dụng của carvedilol trên huyết áp

- Sau 2 tháng điều trị bằng carvedilol, trung bình HATT của bệnh nhân giảm được $26,7 \pm 8,7$ mmHg, trung bình HATTr của bệnh nhân giảm được $17,8 \pm 5,9$ mmHg.
- HATT và HATTr của bệnh nhân giảm đáng kể trong tháng đầu tiên và tháng thứ hai (p_{T1-T0} và $p_{T2-T1} < 0,01$).
- Số bệnh nhân kiểm soát được huyết áp sau 1 tháng điều trị bằng carvedilol là 11 (61,1%) và 2 tháng là 26 (86,7%) ($p < 0,05$).

2. Tác dụng của carvedilol trên chức năng tâm trương

- Sau 2 tháng điều trị bằng carvedilol chỉ số IVRT trung bình của bệnh nhân giảm được $22,9 \pm 15,4$ (ms) ($p < 0,01$), sự giảm chỉ số IVRT sau 2 tháng điều trị có tương quan chặt với chỉ số IVRT lúc đầu ($p < 0,001$) và tương quan yếu với chỉ số BMI ($p < 0,05$). IVRT trung bình của bệnh nhân giảm rõ rệt trong tháng đầu và giảm ít hơn trong tháng thứ 2.
- Các thông số EDT, E/A, E, A thay đổi không có ý nghĩa ($p > 0,05$).
- Nhịp tim trung bình giảm được $9,1 \pm 9,2$ (ck/phút) sau 2 tháng điều trị. Nhịp tim chủ yếu giảm trong tháng điều trị thứ nhất ($p < 0,01$) và thay đổi không có ý nghĩa ở tháng thứ 2 ($p > 0,05$).
- Bằng phương pháp tính điểm, có 16 (53,3%) bệnh nhân có cải thiện, 14 (47,7%) bệnh nhân không cải thiện chức năng tâm trương thất trái, không có bệnh nhân nào xấu đi.

3. Theo dõi các ADR

- Có 1 bệnh nhân (3,3%) gặp đau đầu nhẹ trong tháng đầu điều trị bằng carvedilol với liều 12,5 mg và hết triệu chứng trong tháng điều trị thứ 2.
- Sau 2 tháng điều trị chỉ số ASAT và ALAT trung bình của nhóm bệnh nhân tăng nhưng vẫn nằm trong giới hạn bình thường, các chỉ số sinh hoá máu và huyết học khác thay đổi không có ý nghĩa.

ĐỀ XUẤT

1. Thực hiện nghiên cứu có đối chứng với thời gian theo dõi dài hơn, cỡ mẫu lớn hơn giúp thấy rõ hơn tác dụng của carvedilol đối với các thông số phản ánh chức năng tâm trương ở bệnh nhân tăng huyết áp nhẹ và vừa, từ đó góp phần vào việc lựa chọn thuốc hợp lý trong điều trị cho các đối tượng này.
2. Áp dụng các phương pháp đánh giá chức năng tâm trương mới hơn (đánh giá dòng chảy tĩnh mạch phổi, siêu âm Doppler tổ chức...) vào nghiên cứu tác dụng của của thuốc trên sự thay đổi của chức năng tâm trương thất trái ở bệnh nhân tăng huyết áp khi điều trị bằng thuốc chẹn beta giao cảm nhằm thu được những kết quả toàn diện hơn.