

ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tim là một hội chứng bệnh lý thường gặp trong nhiều bệnh về tim mạch như các bệnh van tim, bệnh cơ tim, bệnh mạch vành, bệnh tim bẩm sinh và một số bệnh khác có ảnh hưởng nhiều đến tim [9].

Suy tim là một tình trạng bệnh lý thường gặp trên lâm sàng. Theo nghiên cứu Framingham thì có khoảng 2,3 triệu người Mỹ bị suy tim (1981) và cũng ở Mỹ mỗi năm có khoảng 400.000 bệnh nhân mắc mới mỗi năm (thống kê năm 1983) [9]. Ở Việt Nam chưa có con số thống kê chính xác nhưng dựa trên tỉ lệ mắc bệnh suy tim của châu Âu (0,4% - 2%) thì có 320.000 - 1,6 triệu người bệnh suy tim cần điều trị.

Suy tim làm giảm hoặc mất hẳn sức lao động của bệnh nhân, ảnh hưởng đến tâm sinh lý và sinh hoạt của người bệnh và là một trong những nguyên nhân chính dẫn đến tử vong. Bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối phải thường xuyên nhập viện, chịu chi phí điều trị cao và thường phải chờ thay tim.

Gần đây, trên cơ sở những hiểu biết sâu sắc hơn về suy tim và các thuốc điều trị đã cải thiện nhiều tiên lượng của bệnh. Các thuốc điều trị suy tim thường qui bao gồm nhóm ức chế chuyển dạng Angiotensin, nhóm chẹn thụ thể Angiotensin II, nhóm chẹn thụ thể β -adrenergic, nhóm lợi tiểu, nhóm nitrat và nhóm digitalis. Các biện pháp đặc biệt như hỗ trợ tuần hoàn cơ học, ghép tim và truyền tĩnh mạch các thuốc co cơ tim được chỉ định chọn lọc cho suy tim giai đoạn cuối [7], [9]. Sự phối hợp các thuốc lợi tiểu, trợ tim, giãn mạch, ức chế men chuyển, chẹn β -adrenergic thường không mang lại hiệu quả trong trường hợp suy tim kháng trị. Truyền thường xuyên hay ngắt quãng các amin giao cảm (Dobutamin và/hoặc Dopamin) thường được sử dụng trên lâm sàng như một biện pháp hỗ trợ để cải thiện triệu chứng lâm sàng, giảm thời gian nằm viện khi các thuốc thường qui ít hiệu quả [10], [27]. Mặc dù có

những ý kiến quan ngại về việc sử dụng liên tục, dài ngày các thuốc amin giao cảm nhưng trong một số trường hợp nhất định giải pháp này vẫn được chấp nhận [10].

Hiện nay tại Viện Tim mạch Việt Nam số bệnh nhân được điều trị bằng Dopamin và Dobutamin dài ngày, liên tục khá nhiều nhưng chúng tôi chưa thấy nghiên cứu nào về hiệu quả cũng như tác dụng không mong muốn của liệu pháp này. Trước tình hình trên chúng tôi thực hiện đề tài:

“Nghiên cứu điều trị suy tim mạn tính bằng các thuốc amine giao cảm liều thấp, dài ngày tại viện Tim mạch Việt Nam từ năm 2002-2007” với mục tiêu sau:

1. Nghiên cứu những thay đổi triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân suy tim mạn tính trong thời gian điều trị bằng các thuốc amin giao cảm liên tục, kéo dài.
2. Đánh giá những tác dụng không mong muốn (ADR) của các thuốc amin giao cảm trong quá trình điều trị.

Từ đó đề xuất cách thức sử dụng các amin giao cảm dài ngày đối với bệnh nhân suy tim mạn tính nặng, không hoặc ít đáp ứng với các phương pháp điều trị thường qui.

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1 Bệnh suy tim

1.1.1 Định nghĩa

Suy tim là trạng thái bệnh lý trong đó cung lượng tim không đủ đáp ứng với nhu cầu cơ thể về mặt oxy trong mọi tình huống sinh hoạt của bệnh nhân [3].

Khi cơ thể không được cung cấp máu đầy đủ thì các cơ chế thần kinh thể dịch sẽ được hoạt hoá để tái phân bố máu cho phù hợp với hoạt động chức năng của các cơ quan. Có thể coi đây là một cơ chế bù trừ của cơ thể nhưng đến một lúc nào đó triệu chứng suy tim trên lâm sàng sẽ nặng hơn lên trong quá trình tiến triển của bệnh.

Có hai loại suy tim: suy tim tâm thu và suy tim tâm trương. Trong suy tim tâm thu, khả năng co bóp của tim bị suy giảm do đó làm giảm cung lượng tim. Còn trong suy tim tâm trương, thể tích máu đổ đầy tâm thất tại thời kì tâm trương bị suy giảm dẫn tới không đủ cung cấp máu cho thời kì tâm thu và hậu quả cũng làm giảm cung lượng tim [2].

1.1.2 Triệu chứng

Có nhiều dấu hiệu và triệu chứng gợi ý suy tim trên lâm sàng. Phần lớn bệnh nhân có ứ máu phổi thể hiện bằng các triệu chứng như thở ngắn hơi, hụt hơi, chẹn ngực và có những cơn khó thở kịch phát về đêm. Một số bệnh nhân có triệu chứng cung lượng tim thấp như mệt mỏi, giảm khả năng gắng sức, giảm tưới máu thận [2]. Ở các bệnh nhân suy tim toàn bộ, bệnh nhân khó thở thường xuyên, phù toàn thân, tĩnh mạch cổ nổi to, áp lực tĩnh mạch tăng cao, gan to nhiều, thường có thêm tràn dịch màng phổi, màng tim hay cổ chướng. Huyết áp tối đa hạ, huyết áp tối thiểu tăng làm cho huyết áp trở nên kẹt. Trên X quang tim to toàn bộ. Trên điện tâm đồ bệnh nhân có biểu hiện dày hai thất [9]. Bảng 1.1 và 1.2 trình bày một số tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim

Bảng 1.1. Tiêu chuẩn Framingham giúp chẩn đoán suy tim [7].

Tiêu chuẩn chính	Khó thở kịch phát về đêm Giãn tĩnh mạch cổ Rạn Tim lớn Phù phổi cấp T3, ngựa phi Tăng áp lực tĩnh mạch (>16cm H ₂ O) Có phản hồi gan tĩnh mạch cổ
Tiêu chuẩn phụ	Phù chi Ho về đêm Khó thở gắng sức Gan lớn Tràn dịch màng phổi Dung tích sống giảm 1/3 bình thường Tim nhanh > 120 nhịp/phút
Tiêu chuẩn chính hoặc phụ	Giảm cân > 4,5 kg trong 5 ngày điều trị suy tim
Chẩn đoán xác định	1 tiêu chuẩn chính kèm 2 tiêu chuẩn phụ

Bảng 1.2. Tiêu chuẩn châu Âu [6].

• Có triệu chứng cơ năng suy tim (lúc nghỉ hay trong khi gắng sức) và • Chứng có khách quan của rối loạn chức năng tim (lúc nghỉ) • Đáp ứng với điều trị suy tim.

1.1.3 Phân độ suy tim

1.1.3.1 Phân độ suy tim theo NYHA.

Có nhiều các phân loại suy tim trong đó cách phân loại suy tim của hội tim mạch New York (1964) được đánh giá là tiện dụng nhất và được nhiều nước trên thế giới cũng như Việt Nam sử dụng. Dựa trên sự đánh giá mức độ hoạt động thể lực và các triệu chứng cơ năng của bệnh nhân hội tim mạch New York phân loại độ suy tim như sau:

Bảng 1.3. Phân loại mức độ suy tim theo NYHA [2].

Độ suy tim	Biểu hiện
I	Bệnh nhân có bệnh tim nhưng không có triệu chứng cơ năng nào, vẫn sinh hoạt và hoạt động thể lực như bình thường
II	Các triệu chứng cơ năng chỉ xuất hiện khi gắng sức nhiều. Bệnh nhân bị giảm nhẹ các hoạt động thể lực
III	Các triệu chứng xuất hiện kể cả khi gắng sức rất ít, làm hạn chế nhiều các hoạt động thể lực
IV	Các triệu chứng cơ năng tồn tại một cách thường xuyên, kể cả lúc nghỉ
IV	Bệnh nhân khó thở thường xuyên, gan luôn to nhiều mặc dù đã được điều trị

1.1.3.2 Phân loại mức độ suy tim trên lâm sàng

Trên thực tế lâm sàng, cách phân loại theo NYHA rất tốt với suy tim trái nhưng không thật thích hợp lắm với suy tim phải. Ở nước ta, số lượng bệnh nhân suy tim phải chiếm tỉ lệ khá lớn trong số bệnh nhân bị suy tim. Vì vậy, sơ bộ trên lâm sàng các thầy thuốc thường qui ước mức độ suy tim theo khuyến cáo của Hội nội khoa Việt Nam như sau:

Bảng 1.4. Phân loại mức độ suy tim trên lâm sàng [9].

Độ	Biểu hiện
I	Bệnh nhân khó thở nhẹ nhưng gan chưa sờ thấy.
II	Bệnh nhân khó thở vừa, gan to dưới bờ sườn vài cm.
III	Bệnh nhân khó thở nhiều, gan to gần sát rốn nhưng khi được điều trị gan có thể nhỏ lại.
IV	Bệnh nhân khó thở thường xuyên, gan luôn to nhiều mặc dù đã được điều trị

1.1.3.3 Phân độ suy tim theo ACC/AHA năm 2001.

ACC/AHA gần đây cũng đưa ra một bảng phân loại suy tim dựa trên các giai đoạn của triệu chứng

Bảng 1.5. Phân loại mức độ suy tim theo ACC/ AHA [10].

Giai đoạn	Mô tả	Thí dụ
A	Nguy cơ cao suy tim vì có các yếu tố phối hợp suy tim Không bệnh van tim, cơ tim, ngoài tim	THA, BDMV, ĐTĐ, tiền sử điều trị thuốc độc cho tim, uống nhiều rượu, tiền sử màng thấp tim, bệnh sử gia đình bị bệnh cơ tim
B	Có bệnh tim thực thể nhưng chưa có triệu chứng suy tim	Sợi hoá hoặc dày thất trái. Dẫn thất trái hoặc giảm co cơ. Bệnh van tim không triệu chứng cơ năng, tiền sử nhồi máu cơ tim
C	Có bệnh tim thực thể, tiền sử hoặc hiện tại có suy tim	Mệt hoặc khó thở do rối loạn tâm thu thất trái. Hiện tại không triệu chứng cơ năng do đang điều trị nội suy tim.
D	Có bệnh tim thực thể nặng kèm suy tim lúc nghỉ mặc dù điều trị nội khoa tối đa, cần can thiệp đặc biệt.	Thường xuyên nhập viện. Cần truyền thuốc co cơ tim. Cần máy trợ tim. Chờ ghép tim

1.2 Điều trị suy tim

1.2.1 Nguyên tắc điều trị suy tim

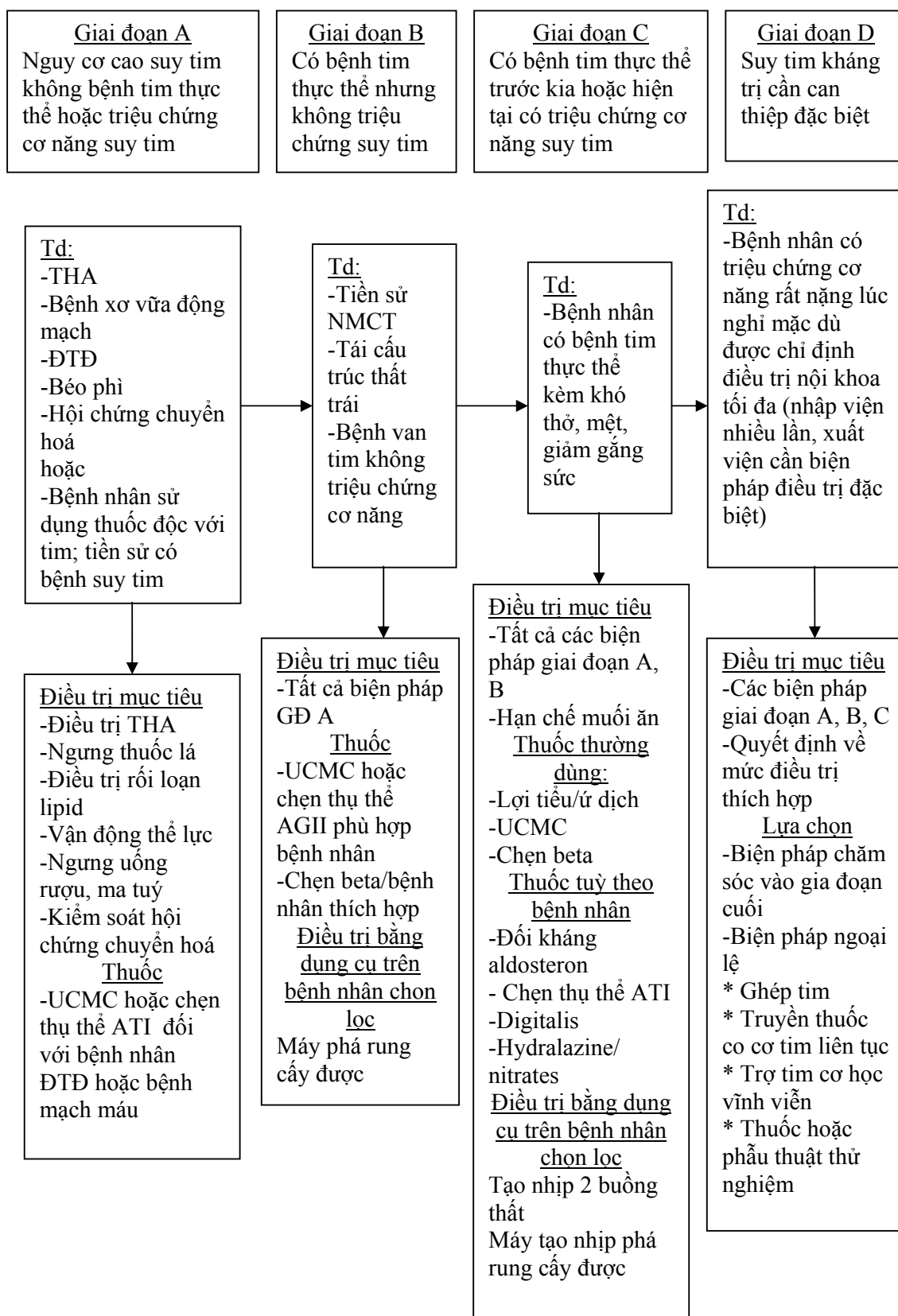
Hiện nay điều trị chung suy tim bao gồm các biện pháp như chế độ ăn, chế độ luyện tập, bỏ thuốc lá, tránh sử dụng những thuốc làm nặng hơn tình

trạng suy tim và sử dụng những thuốc điều trị suy tim. Các thuốc điều trị suy tim bao gồm nhóm ức chế men chuyển dạng angiotensin, nhóm chẹn thụ thể angiotensin II, nhóm chẹn thụ thể β -adrenergic, nhóm nitrat, nhóm lợi tiểu, nhóm digitalis. Các thuốc này đã được chứng minh là có ảnh hưởng tốt đến tiên lượng lâu dài của suy tim [2], [7], [8], [9], [10]. Các biện pháp đặc biệt như hỗ trợ tuần hoàn cơ học, ghép tim và truyền tĩnh mạch các thuốc co cơ tim được chỉ định chọn lọc cho những bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối [7], [10].

1.2.2 Phác đồ điều trị suy tim theo khuyến cáo của Hội tim mạch học Việt Nam và ACC/AHA.

Điều trị suy tim hiện nay không chỉ đề cập đến việc cải thiện triệu chứng suy tim mà còn chú ý tới việc phòng ngừa sự tiến triển từ rối loạn chức năng tim thành suy tim có triệu chứng, làm chậm tiến triển suy tim và giảm tử vong do suy tim. Những mục tiêu điều trị quan trọng bao gồm quá trình tái cấu trúc, sự hoạt hoá thần kinh nội tiết và các cytokin, ứ đọng nước và suy thận. Điều trị suy tim không những bao gồm nhiều biện pháp khác nhau mà còn tùy thuộc vào giai đoạn suy tim và nguyên nhân suy tim. Điều trị suy tim cũng bao gồm biện pháp phòng ngừa việc xuất hiện tình trạng này. ACC/AHA và Hội Tim mạch học Việt Nam có chung quan điểm trong việc đưa ra guideline điều trị bệnh nhân suy tim

Bảng 1.6. Các giai đoạn suy tim và biện pháp điều trị [7; 10]



1.2.3 Thuốc điều trị suy tim

Hầu hết các bệnh nhân thường được điều trị phối hợp 4 loại thuốc sau: lợi tiểu, ức chế men chuyển dạng angiotensin, chẹn β adrenergic và digitalis. Các thuốc này đã được chứng minh là có ảnh hưởng tốt đến tiên lượng lâu dài của suy tim [2], [7], [8], [9], [10].

Thuốc lợi tiểu: Lợi tiểu quai $\pm$ thiazides $\pm$ nhóm lợi tiểu giữ kali

Cơ chế: Giảm khối lượng nước trong cơ thể, giảm khối lượng máu lưu hành, làm bớt lượng máu về tim và làm giảm thể tích cũng như áp lực cuối tâm trương tâm thất, làm giảm tiền gánh, tạo điều kiện cho cơ tim đã bị suy yếu hoạt động tốt hơn.

Tác dụng: Thuốc lợi tiểu có vai trò không thể thay thế trong điều trị suy tim sung huyết và phù phổi cấp. Là thuốc kinh điển để điều trị triệu chứng, điều trị nền. Nguy cơ tử vong do loạn nhịp khi dùng lợi tiểu mất Kali lâu dài. Spironolactone: Giảm 30% tử vong trong suy tim mức độ III hoặc IV [30].

Thuốc ức chế men chuyển dạng Angiotensin:

Cơ chế: Ức chế chuyển dạng Angiotensin I thành Angiotensin II, làm giãn mạch, giảm hậu gánh, góp phần cải thiện tình trạng suy tim.

Tác dụng :

Giảm 40% tử vong ở nhóm IV (NYHA) [32].

Giảm 16% tử vong ở nhóm II hoặc III (NYHA) [33].

Giảm 37% trong suy tim ở bệnh nhân không triệu chứng với EF $\leq$ 35% [33].

UCMC là thuốc hàng đầu trong điều trị suy tim. Tất cả bệnh nhân suy tim có giảm phân xuất tổng máu đều cần dùng UCMC ngoại trừ có chống chỉ định. Cần cố gắng đạt đến liều lượng UCMC trong các nghiên cứu lớn. Tuy nhiên ngay cả khi chưa đạt đến đích vẫn có thể phối hợp với chẹn beta [5, 9].

Digoxine

Cơ chế: Ức chế men $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ của bơm ion màng tế bào cơ tim, vận chuyển $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ qua màng tế bào bị rối loạn làm tăng nồng độ Ca^{2+} trong tế bào cơ tim, thúc đẩy các sợi cơ tim tăng cường co bóp.

Tác dụng: Giảm 23% số lần nhập viện vì suy tim, không ảnh hưởng lên tỉ lệ tử vong.

Chỉ định trong trường hợp suy tim cung lượng thấp, đặc biệt khi có rung nhĩ nhanh cần khống chế nhịp thất [9].

Thuốc chẹn beta

Cơ chế: Ngăn chặn tác dụng kích thích tái quá của hệ thần kinh giao cảm trong suy tim ứ huyết mạn tính.

Tác dụng:

Giảm 40% tử vong, giảm triệu chứng, tăng EF [42].

Giảm 46% đột tử ($p=0.049$) [43].

Bắt đầu bằng liều rất thấp, theo dõi chặt chẽ và tăng dần liều chậm [9].

Thuốc ức chế thụ thể Angiotensin 1

Cơ chế: Giãn mạch, giảm hậu gánh.

Tác dụng: Các nghiên cứu nhỏ cho thấy hiệu quả giống với UCMC. Chỉ khi bệnh nhân không dung nạp được UCMC vì ho mới thay bằng thuốc chẹn thụ thể AT1 của AG II. Có thể phối hợp giữa UCMC với chẹn thụ thể AT1, hiệu quả có thể sẽ cao hơn [7],[10].

Hydralazine+ nitrate

Nitrate: Giãn tĩnh mạch, giảm tiền gánh.

Hydralazin: Giãn động mạch, giảm hậu gánh

Tác dụng: Giảm tử vong 25%. Không tốt bằng thuốc UCMC [34].

Amiodarone hoặc máy khử rung cấy vĩnh viễn: Xét đến máy này đối với nhanh thất hoặc rung thất có triệu chứng/tái diễn. Lợi ích khi dùng amiodarone hoặc máy dự phòng vẫn chưa rõ [16].

1.2.4 Các amine giao cảm

Dopamine và dobutamine là những thuốc làm tăng sức co bóp cơ tim do tác động lên receptor adrenergic để điều trị suy tim tiến triển [4],[35]. chúng thường được sử dụng trong các trường hợp suy tim nặng mà các thuốc thông thường không hiệu quả [9]. Hai thuốc này thường được đưa vào đường tĩnh mạch để điều trị suy tim nặng, chúng thể hiện tác dụng trong khoảng thời gian ngắn [22]. Bảng 1.6 và 1.7 thể hiện các receptor của Dopamin, Dobutamin và những tác dụng của nó

Bảng 1.7. Các receptor của Dobutamin và Dopamin [22].

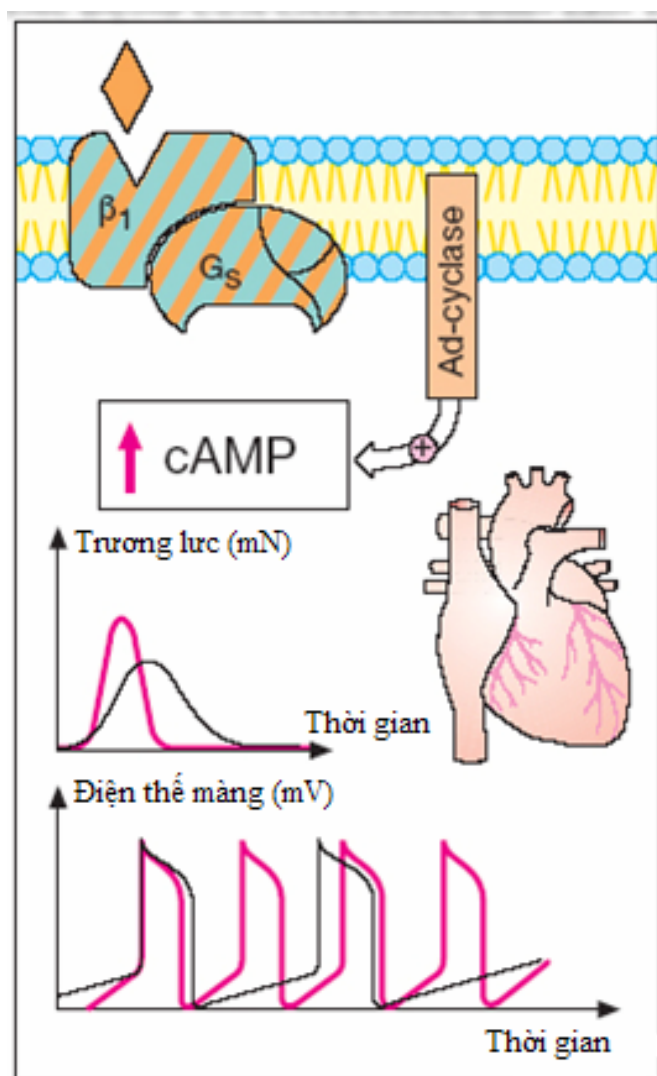
	Alpha ngoại vi	Beta 1 tim	Beta 2 ngoại vi
Dopamin	++++	++++	++
Dobutamin	+	++++	+

Bảng 1.8. Vị trí tác dụng của các catecholamin trên receptor [22].

Adrenoceptor	Vị trí	Tác dụng
Beta 1	Cơ tim	Tăng co bóp nhĩ, thất
	Nút xoang nhĩ	Tăng nhịp tim
	Hệ thống dẫn truyền nhĩ-thất	Tăng cường dẫn truyền nhĩ-thất
Beta 2	Động mạch	Giãn mạch
	Phổi	Giãn mạch phổi
Alpha	Động mạch	Giãn mạch

Dobutamin và Dopamin hoạt động thông qua kích thích receptor D1 và receptor β adrenergic dẫn đến sự kích thích Gs adenyl cyclase AMPc-PKA. [35]. AMPc có nhiều chức năng sinh lý quan trọng trong cơ thể trong đó có việc làm thay đổi cấu trúc các kênh Ca^{2+} , tạo điều kiện đưa Ca^{2+} vào tế bào nhiều hơn để tham gia hoạt động cơ cơ. Tốc độ cơ cơ phụ thuộc vào mức

năng lượng được giải phóng nhờ hoạt tính ATPase trong myosin. Lực tối đa đạt được trong kỳ co cơ đồng thể tích phụ thuộc vào số lượng ion Ca^{2+} tới phức hợp đó. Ion Ca^{2+} gắn với hệ troponin – tropomyosin để làm thay đổi cấu trúc của troponin và tạo điều kiện cho actin tiếp xúc trực tiếp với myosin và làm co sợi cơ tim.



Hình 1.1. Cơ chế tác dụng của amin giao cảm

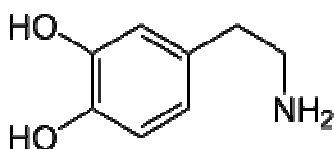
1.2.4.1 Dopamine

Nguồn gốc, cấu trúc

Dopamine là một catecholamine nội sinh được tổng hợp nhờ phản ứng khử carboxy của 3-4 dihydrophenylalanin, nó là chất chuyển tiếp trước khi thành Nor-adrenalin [22].

Công thức phân tử của Dopamin: $C_8H_{11}NO_2$

Công thức hoá học



Dopamin được tổng hợp ở tận cùng các dây thần kinh adrenergic. Nó còn là chất dẫn truyền thần kinh ở một số khu vực hệ thần kinh trung ương và ở một số khu vực hệ thần kinh giao cảm ngoại biên.

Dược động học:

Dopamin phát huy tác dụng khoảng 5 phút sau khi truyền bằng đường tĩnh mạch. Thời gian bán huỷ của thuốc rất ngắn chỉ khoảng 3 phút và kéo dài không quá 10 phút. Tuy vậy khi có mặt chất ức chế men MAO thì tác dụng của Dopamin có thể kéo dài tới 1 giờ.

Thuốc được phân phối rộng rãi trong cơ thể song không qua được hàng rào máu não, người ta cũng chưa xác định được thuốc có qua sữa và hàng rào nhau thai hay không.

Sau khi vào cơ thể Dopamin được chuyển hoá ở gan, thận, huyết tương nhờ xúc tác men MAO (monoamin oxidase) và catechol-o-methyltransferase để trở thành acid homovanilic và acid 3-4 dihydrophenylacetic là các chất không còn hoạt tính. Khoảng 25% lượng thuốc giữ lại tại các cúc tận cùng thần kinh adrenergic để được hydroxyl hoá thành Nor-epinephrine.

80% thuốc được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng đã chuyển hoá dưới hình thức liên hợp glucuronat và sulfat, chỉ có một phần nhỏ được bài tiết dưới dạng nguyên chất.

Tác dụng dược lý:

Dopamin có tác dụng khác nhau khi dùng với những liều khác nhau [35].

- Ở mức liều thấp ($<2\mu\text{g/kg/p}$), dopamin làm giãn mạch thận và mạc treo thông qua kích thích thụ thể dopaminergic ở tế bào cơ trơn và kích thích receptor D2 tiền hạch giao cảm ở tuần hoàn ngoại vi, kết quả làm tăng dòng máu đến thận, dopamine cũng tác động trực tiếp lên tế bào biểu mô ống thận làm tăng lượng nước tiểu [8],[9],[35], tăng bài tiết Na^+ mà không kèm theo giảm thẩm tính của nước tiểu. Đôi khi tác dụng này gây hạ huyết áp.

- Ở mức liều trung bình ($2-5\mu\text{g/kg/p}$), dopamin làm tăng nhịp tim và tăng tính co bóp cơ tim do đó làm tăng cung lượng tim. Đó là do thuốc tác dụng lên receptor beta 1 của cơ tim. Mặt khác thuốc làm tăng nhu cầu oxy cơ tim, đây là một tác dụng bất lợi của Dopamin.

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy Dopamin làm tăng huyết áp tâm thu là chủ yếu, không có hoặc làm tăng rất ít huyết áp tâm trương do đó làm tăng huyết áp trung bình và tăng khoảng cách tâm thu - tâm trương .

Với liều trung bình thuốc tác dụng nhẹ lên receptor beta 2 adrenergic làm giãn mạch ngoại vi nhẹ. Tuy vậy ở liều thấp và liều trung bình thuốc không làm thay đổi sức cản ngoại vi.

Ở mức liều cao hơn ($5-15\mu\text{g/kg/p}$) hiện tượng kích thích thụ thể α adrenergic xuất hiện làm co mạch, tăng huyết áp đồng thời làm tăng sức cản ngoại vi và tăng áp lực mao mạch phổi bít. Sự co mạch thấy trước hết ở cơ vân, song với liều rất cao $> 20\text{mcg/kg/p}$ thuốc gây co cả mạch thận và mạc treo. Do có co mạch máu ngoại vi và tăng sức cản đại tuần hoàn nên gây bất lợi cho những người suy tim cung lượng thấp và có suy tim [8],[9],[35]. Tác dụng này có thể hỗ trợ trường hợp giảm áp lực động mạch nguy kịch ở những bệnh nhân bị suy tuần hoàn do giãn mạch (nhiễm khuẩn, quá mẫn...). Tuy nhiên sử dụng dopamin liều cao có rất ít tác dụng với các bệnh nhân bị suy chức năng co tiên phát, trong những trường hợp này tăng co mạch sẽ làm tăng

hậu gánh, ảnh hưởng không tốt đến thể tích tổng máu thất trái và cung lượng tim.

Do các tác dụng nói trên nên Dopamin sẽ có tác dụng tốt trong các trường hợp giảm tưới máu các cơ quan quan trọng, lưu lượng tim thấp và huyết áp thấp.

Chỉ định

Suy tim cấp có giảm cung lượng tim, giảm huyết áp

Chống chỉ định

U tế bào ưa crom

Ngoại tâm thu thất nhiều, nhịp nhanh thất

Tác dụng không mong muốn

- Loạn nhịp thất khi dùng liều rất cao
- Rối loạn tuần hoàn ở chi khi dùng liều cao đặc biệt là khi dùng qua đường ven ở ngoại vi
- Ngoại tâm thu
- Nhịp nhanh thất
- Đau thất ngực, đánh trống ngực, bất thường về dẫn truyền trong tim, giãn rộng QRS.
- Tụt huyết áp hoặc cao huyết áp
- Khó thở, buồn nôn, đau đầu.
- Nhịp nhanh, thường hay gặp ở dopamin hơn là dobutamin có thể thúc đẩy thiếu máu cục bộ ở bệnh nhân bị bệnh động mạch vành.

1.2.4.2 Dobutamin

Nguồn gốc

Dobutamin là chất chủ vận β , được dùng để điều trị suy chức năng tâm thu và suy tim mạn. Dobutamin có một trung tâm không đối xứng, hai dạng đối hình (enantiomeric) có trong hỗn hợp racemic được dùng ở lâm sàng, cả 2

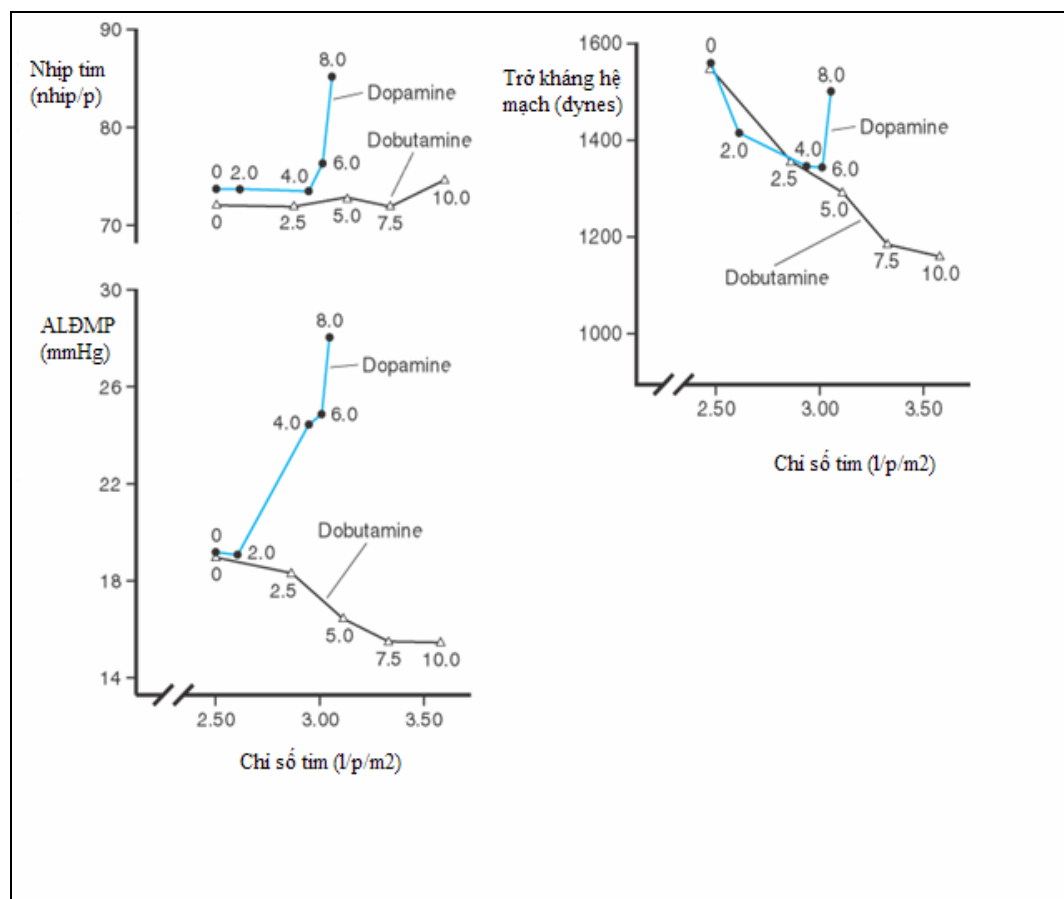
dạng đối hình đều kích thích receptor β_1 và β_2 . Đồng phân (-) là chất chủ vận mạch của thụ thể của α -adrenergic và có thể tăng huyết áp rõ rệt. Đồng phân (+) là chất chủ vận β_1 adrenergic và β_2 adrenergic mạnh. Hoạt tính tổng hợp của hai đồng phân cho tác dụng co cơ mạnh, nhưng làm tăng nhẹ hoặc vừa tần số tim [4],[35]. Tác dụng trên huyết động của dobutamin là tăng thể tích nhát bóp do tác dụng co cơ. Ở mức liều làm tăng cung lượng tim, dobutamin ít gây tăng nhịp tim. Dobutamin làm giảm vừa phải mức độ trở kháng hệ mạch và áp lực ổ đầy (hình 1.2)

Dược động học

Hấp thu: Tiêm tĩnh mạch thuốc có tác dụng nhanh, 1-2 phút, sau 10 phút thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu. Nồng độ ổn định đạt được trong huyết tương tỉ lệ thuận với tốc độ truyền. Ở người bệnh bị suy tim sung huyết, nếu truyền với tốc độ 5 mg/kg/phút, nồng độ trung bình trong huyết tương sẽ đạt được khoảng 100 nanogram/mL.

Độ thanh thải 2,4 L/p/m², thể tích phân bố khoảng 20% thể trọng, thời gian bán thải dưới 3 phút. Chuyển hóa chủ yếu qua methyl hóa, sau đó là phản ứng liên hợp. Các chất chuyển hóa được thải trừ qua thận và mật. Trong nước tiểu, chất chuyển hóa chủ yếu gồm các chất liên hợp của dobutamine và 3-O-methyl dobutamin. Dẫn xuất 3-O-methyl không còn hoạt tính sinh học.

Truyền liên tục dobutamin dưới 7 ngày cho bệnh nhân nặng rất thường gặp trên lâm sàng, khi dùng lâu dài thì hiệu quả rất hạn chế do bị dung nạp thuốc [35]. Dobutamin cho dưới dạng truyền nhỏ giọt tĩnh mạch 1-2 μ g/kg/p và điều chỉnh cho đến khi đạt hiệu quả huyết động cần thiết [8],[9]. Hiệu quả trên huyết áp thay đổi phụ thuộc vào tác dụng tương đối của thuốc lên trương lực mạch máu và cung lượng tim. Nếu cung lượng tim tăng rõ rệt, nhịp tim có thể giảm thứ phát phản ánh sự giảm trương lực giao cảm [35].



Hình 1.2. Tác động của dopamine và dobutamine lên huyết động [35]

Chỉ định

Suy tim cấp có giảm cung lượng

Chống chỉ định

Bệnh cơ tim tắc nghẽn, hẹp van động mạch chủ, hội chứng ép tim gây trở ngại cho thất khi nhận và tổng máu

Tác dụng không mong muốn:

Dobutamin làm tăng nhịp tim, huyết áp và ngoại tâm thu thất: huyết áp tâm thu thêm 10-20 mmHg, nhịp tim tăng thêm 5-15 nhịp/phút. Khoảng 5% bệnh nhân có ngoại tâm thu thất. Những tác dụng ngoại ý này phụ thuộc liều dùng.

Hạ huyết áp : Đôi khi có giảm đột ngột huyết áp khi dùng dobutamin. Giảm liều hay ngừng thuốc có thể nhanh chóng đưa huyết áp về trị số ban đầu. Tuy nhiên, một số trường hợp cần phải xử trí, và sự hồi phục có thể không đáp ứng ngay.

Phản ứng tại nơi truyền : Đôi khi viêm tĩnh mạch. Có khi viêm tại chỗ do vô ý lệch đường truyền.

Những tác dụng ngoại ý ít gặp khác : 1-3% bệnh nhân có những tác dụng ngoại ý như: buồn nôn, nhức đầu, đau ngực không đặc hiệu, hồi hộp và thở nông.

Cũng như những catecholamine khác, Dobutamin có thể làm giảm nhẹ nồng độ kali máu, hiếm khi gây hạ kali máu.

Tính an toàn khi dùng lâu dài : Không thấy có sự khác biệt khi dùng Dobutrex trong 72 giờ và trong thời gian ngắn. Có bằng chứng cho thấy chỉ có sự dung nạp thuốc một phần khi dùng Dobutrex sau 72 giờ, do đó cần dùng liều cao hơn để có hiệu quả như lúc khởi đầu

1.2.4.3 Một số nghiên cứu về dobutamin và dopamin

Một số nghiên cứu đã chứng minh truyền dopamine và dobutamin trong thời gian ngắn có thể cải thiện huyết động, triệu chứng và chức năng tim

Bảng 1.9. Một số nghiên cứu về dopamin và dobutamin

Tài liệu	Thiết kế nghiên cứu	Liều và thời gian	Kết quả chính
37	KN; M; n=38	2,5-15µg/kg/p; truyền 72h	Cải thiện chức năng thất trái, cải thiện độ NYHA
38	KN; M; n=31	11,1±3,4 µg/kg/p; truyền 72h	Cải thiện huyết động, cải thiện độ NYHA
25	N; MD; CĐC; n=15	25.3 µg/kg/p; truyền 72h	Cải thiện chức năng thất trái, cải thiện khả năng gắng sức và độ NYHA

24	KN; M; n=20	8,5 µg/kg/p Truyền 72h	Cải thiện huyết động và chức năng thất trái
41	CLS; n=10	10 µg/kg/p; truyền 36h/2tuần	Cải thiện chức năng thất trái, cải thiện khả năng gắng sức và độ NYHA
27	KN; M; n=11	5-10 µg/kg/p; 24-48h	Cải thiện huyết động, cải thiện độ NYHA
17	N; MĐ; CDC; n=20	9.25 µg/kg/p; truyền cách quãng mỗi 24h	Cải thiện khả năng gắng sức
21	KN; M; n=13	7,5 µg/kg/p; truyền cách quãng mỗi 48h	Cải thiện triệu chứng; 10 bệnh nhân đã chết (n=6 đột tử, n=3 suy tim, n=1 tắc mạch phổi)
15	N; M Đ; CDC; n=60	8.1 ± 3.3 µg/kg/p; truyền cách quãng mỗi 48h	Cải thiện khả năng gắng sức

Chú thích: KN: không ngẫu nhiên; M: mở; N: ngẫu nhiên; MĐ: mù đôi; CDC: có đối chứng; CLS: Ca lâm sàng

Khái niệm truyền ngắt quãng inotrop xuất hiện từ quan sát của Unverferth và cộng sự vào những năm 70 của thế kỷ trước rằng các triệu chứng lâm sàng vẫn được cải thiện nhiều tuần sau 72h truyền Dobutamin. Có lẽ vì thiếu các phương pháp khác mà thời đó truyền ngắt quãng dobutamin trở thành chiến lược phổ biến trong điều trị suy tim tiến triển. Từ đó đến nay, mặc dù vẫn được sử dụng nhưng bằng chứng ủng hộ phương pháp này rất ít. Thử nghiệm DICE (Insufficienza Cardiaca Estrema) đưa ra bằng chứng

truyền ngắt quãng Dobutamine làm giảm tỉ lệ nhập viện không có ý nghĩa thống kê, không cải thiện độ NYHA và có tỉ lệ tử vong gấp đôi nhóm chứng.

Dies và cộng sự thực hiện thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng cho bệnh nhân ngoại trú, ngắt quãng, liều trung bình 8.1 $\mu\text{g/kg/p}$, liều cao nhất 15 $\mu\text{g/kg/p}$ cho 60 bệnh nhân nhưng nghiên cứu chấm dứt sớm bởi sự xuất hiện các tác dụng không mong muốn, 40% bệnh nhân điều trị với dobu chết so với nhóm chứng 22%, mặc dù có cải thiện triệu chứng lâm sàng và khả năng gắng sức.

Dies kết luận rằng những bệnh nhân được truyền Dobutamin sẽ tử vong nhiều hơn nếu trước đó đã bị loạn nhịp thất trái, kể cả trong quá trình điều trị dobutamine không làm xuất hiện loạn nhịp [27].

Tiến sĩ Đỗ Quốc Hùng và Thạc sĩ Phạm Như Hùng đã nghiên cứu 21 bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối trợ với các thuốc điều trị thông thường. Nhóm bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm điều trị Dobutamin theo 2 phác đồ, một nhóm 11 bệnh nhân truyền Dobutamin 3 $\mu\text{g/kg/p}$ liên tục trong 10 ngày, một nhóm 10 bệnh nhân được truyền Dobutamin 3 $\mu\text{g/kg/p}$ trong 72h, nghỉ 1 tuần sau đó nhắc lại lần 2, bên cạnh đó các bệnh nhân vẫn tiếp tục nhận điều trị các thuốc thông thường. Sau 3 tuần theo dõi không có sự khác biệt về tỉ lệ tử vong, tần số tim, huyết áp và áp lực động mạch phổi giữa 2 nhóm. Hầu hết bệnh nhân đều có sự thay đổi về độ NYHA và khả năng gắng sức sau 1-2 ngày truyền Dobutamin. Tuy nhiên thường đến ngày thứ 7 khi truyền liên tục bệnh nhân ít có sự cải thiện thậm chí còn tồi hơn trong khi đó hiện tượng này ít xảy ra ở nhóm 2. Tác giả đã kết luận rằng việc sử dụng Dobutamine liều thấp ngắt quãng tốt hơn hẳn dùng Dobutamin liều thấp kéo dài [6].

Truyền liên tục thuốc co cơ tim cũng được sử dụng cho các bệnh nhân suy tim tiến triển ngoại trú. Mặc dù có nghiên cứu cho rằng phương pháp này làm giảm tỉ lệ nhập viện và chi phí điều trị nhưng vẫn lo ngại về khả năng tử

vong. Nghiên cứu FIRST (Flolan International Randomized Trial) đã khẳng định Dobutamin làm tăng tỉ lệ tử vong và không làm cải thiện chất lượng cuộc sống [14].

Nghiên cứu FIST thực hiện trên 471 bệnh nhân, NYHA IIIb – IV, EF < 25%. Trong số 471 bệnh nhân có 80 người được truyền liên tục Dobutamin liều trung bình 9µg/kg/p (5-12µg/kg/p), thời gian trung bình 14 ngày (7 ngày – 52 ngày), 391 bệnh nhân không dùng dobutamin. Các biến cố tim mạch, thuốc dùng kèm, tác dụng không mong muốn, khả năng gắng sức, khoảng cách 6 phút đi bộ được ghi nhận sau 2 tuần, 1 tháng, và hàng tháng. Kết quả cho thấy có sự giống nhau giữa 2 nhóm về mặt huyết động. Nhóm bệnh nhân không sử dụng dobutamin nhịp tim và cung lượng tim cải thiện tốt hơn. Nhóm có sử dụng dobutamin có tỉ lệ tử vong sau 6 tháng cao hơn hẳn so với nhóm không sử dụng dobutamin (70,5% so với 37,1%, $p = 0,0001$) và xuất hiện biến cố tim mạch đầu tiên cũng lớn hơn hẳn (85,3% so với 64,5%, $p = 0,0006$).

Sau khi điều chỉnh những đặc điểm ban đầu của bệnh nhân như tuổi, giới, phân xuất tổng máu thất trái, nguyên nhân suy tim, các thuốc giãn mạch dùng kèm, độ NYHA thì dobutamin vẫn là nhân tố độc lập quan trọng dẫn đến tử vong. Tác giả kết luận rằng sử dụng liên tục dobutamin có ý nghĩa rất hạn chế thậm chí có hại đối với các bệnh nhân suy tim tiến triển [14].

Guidline AHA/ACC khuyến cáo không truyền ngắt quãng các thuốc tăng co bóp cơ tim cho bệnh nhân có bệnh tim thực thể trước kia hoặc hiện tại có triệu chứng cơ năng suy tim (giai đoạn C) vì dùng thuốc co cơ tim dài ngày không cải thiện triệu chứng và biểu hiện lâm sàng đồng thời lại tăng tỉ lệ tử vong, đặc biệt ở những bệnh nhân đang suy tim tiến triển. Mặc dù một số nghiên cứu đã đề xuất truyền ngắt quãng cho bệnh nhân có thể có hiệu quả trên lâm sàng nhưng đó là những nghiên cứu mở, không đối chứng hoặc so sánh thuốc co cơ tim với các thuốc khác chứ không phải là nhóm giả dược.

Đa số các thử nghiệm đều là những nghiên cứu nhỏ, thực hiện trong thời gian ngắn vì vậy vẫn chưa đưa ra được những thông tin đáng tin cậy về hiệu quả và nguy cơ khi điều trị cho những bệnh nhân suy tim nặng. Hiệu quả lâm sàng chỉ là khảo sát sự cải thiện không đối chứng và tăng cường các thuốc dùng cùng hoặc không dùng thuốc co cơ tim .

Bởi thiếu những bằng chứng ủng hộ cho lợi ích và quan ngại về độc tính mà các thầy thuốc không nên truyền ngắt quãng thuốc co cơ tim tại nhà, tại các phòng khám cho bệnh nhân ngoại trú và những nơi lưu bệnh nhân lại trong thời gian ngắn để điều trị lâu dài bệnh suy tim, thậm chí là suy tim đang tiến triển [10].

Do vậy trong guideline AHA/ACC đã khuyến cáo không nên dùng thường qui và từng đợt thuốc tăng co cơ tim thuộc chỉ định loại III trong điều trị suy tim giai đoạn cuối [10]. Hội tim mạch Việt Nam trong khuyến cáo 2008 xếp loại truyền amin giao cảm vào chỉ định IIb trong điều trị suy tim kháng trị [7].

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

2.1.1 Tiêu chuẩn lựa chọn

Là bệnh án của các bệnh nhân suy tim mạn tính, mức độ nặng (NYHA III, IV) không đáp ứng với các thuốc điều trị thông thường như digoxin, lợi tiểu, ức chế men chuyển dạng angiotensin được tiếp nhận điều trị liên tục Dopamin và/hoặc Dobutamin liều thấp, liên tục trên 2 tuần từ năm 2002-2007 tại Viện tim mạch Việt Nam.

2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân bị chống chỉ định sử dụng Dobutamin và Dopamin

2.2 Phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu, mô tả.

Tất cả các bệnh nhân đều được ghi nhận các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và tác dụng không mong muốn theo mẫu thống nhất (Phụ lục 1).

2.2.1 Qui định thời điểm đánh giá, liều lượng thuốc và mức độ đáp ứng với điều trị

Bệnh nhân được ghi nhận các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, tác dụng không mong muốn từ lúc bắt đầu đến khi kết thúc truyền amin giao cảm tại 3 thời điểm:

- Thời điểm bắt đầu truyền dopamin, dobutamin coi là bắt đầu điều trị (T1).
- Sau 2 tuần điều trị bằng dopamin, dobutamin được coi là sau 2 tuần điều trị (T2).
- Thời điểm kết thúc truyền dopamin, dobutamin được coi là kết thúc điều trị (T3).

Bệnh nhân sử dụng mức liều $< 5\mu\text{g/kg/p}$ được coi là liều thấp, mức liều $> 5\mu\text{g/kg/p}$ được coi là liều cao.

Kết thúc điều trị, những bệnh nhân ổn định đủ tiêu chuẩn xuất viện được coi là nhóm có đáp ứng với điều trị (nhóm 1). Những bệnh nhân suy tim mất bù không cải thiện bao gồm: không khỏi, tử vong, xin về được coi là nhóm không đáp ứng với điều trị (nhóm 2).

2.2.2 Tiêu chí đánh giá

2.2.2.1 Lâm sàng

- Đánh giá sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng sau 2 tuần và khi kết thúc điều trị bằng dopamin và dobutamin. Các triệu chứng được ghi nhận: khó thở, đái ít, gan to, phù, huyết áp, nhịp tim, rale phổi.

- Để lượng hoá sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng, chúng tôi sử dụng phương pháp cho điểm qui ước như sau

▪ *Khó thở*

Không khó thở: 1 điểm

Khó thở nhẹ khi gắng sức: 2 điểm

Khó thở nhiều khi gắng sức nhẹ: 3 điểm

Khó thở thường xuyên: 4 điểm

▪ *Số lượng nước tiểu*

Trên 2 lít/24h: 1 điểm

1,5-2lít/24h: 2 điểm

1-1,5lít/24h: 3 điểm

dưới 1lít/24h: 4 điểm

▪ *Gan to*

không sờ thấy: 1 điểm

1-5cm dưới bờ sườn: 2 điểm

5-10cm dưới bờ sườn: 3 điểm

Gan to ngang rốn, không thay đổi khi điều trị: 4 điểm

▪ **Phù**

Không phù: 1 điểm

Phù hai chi dưới: 2 điểm

Chân, tay, mặt, bụng có dịch: 3 điểm

Phù toàn thân kèm theo tràn dịch các màng (tim, phổi, bụng): 4 điểm

▪ **Ran phổi**

Không có ran: 1 điểm

Ran 2 đáy phổi: 2 điểm

Ran ½ phổi: 3 điểm

Nhiều ran, phù phổi cấp: 4 điểm

2.2.2.2 Cận lâm sàng

Đánh giá sự thay đổi các chỉ số cận lâm sàng trước, sau 2 tuần và kết thúc điều trị bằng amin giao cảm thông qua giá trị các chỉ số được ghi trong phiếu xét nghiệm:

- Sinh hoá máu: ure, creatinin, Na^+ , K^+ , Cl^- , ASAT, ALAT

- Siêu âm tim: Đường kính nhĩ trái (ĐKNT), đường kính thất trái cuối thì tâm trương (Dd), đường kính thất trái cuối thì tâm thu (Ds), Phân số tổng máu (EF), diện tích hở van hai lá (HoHL), áp lực tâm thu động mạch phổi (ALDMP)

2.2.2.3 Tác dụng không mong muốn

- Ghi nhận các ADR gặp trên lâm sàng trong suốt quá trình điều trị: nhịp nhanh, ngoại tâm thu nhĩ, ngoại tâm thu thất, nhanh thất, rung thất, xoắn đỉnh, viêm mạch...

- Theo dõi các xét nghiệm sinh hoá máu trước, sau 2 tuần, sau khi kết thúc điều trị. Đánh giá sự ảnh hưởng của thuốc lên chức năng gan, thận.

- Theo dõi các thông số huyết học trong quá trình điều trị bằng amin giao cảm.

2.3 Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý dựa trên phần mềm SPSS 15.0:

- So sánh trung bình 2 nhóm bằng Independent-Samples T Test
- So sánh trung bình lặp lại trên cùng một đơn vị bằng Paired- Samples T Test
- Kết luận mức ý nghĩa: Nếu $p \leq 0,05$: Chấp nhận giả thuyết.
Nếu $p > 0,05$: Bác bỏ giả thuyết

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

3.1.1 Đặc điểm về tuổi và giới

Chúng tôi nghiên cứu hồi cứu 296 hồ sơ bệnh án của các bệnh nhân suy tim mạn tính, mức độ nặng (NYHA 3- 4) được điều trị từ năm 2002-2007 tại Viện Tim Mạch Việt Nam. Những đặc điểm về tuổi và giới của bệnh nhân được trình bày trong bảng 3.1

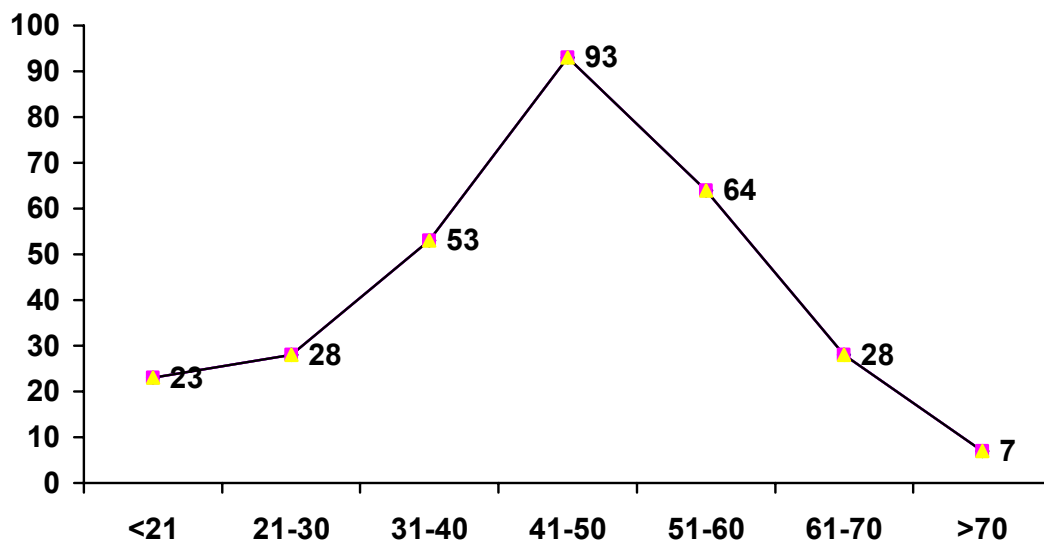
Bảng 3.1. Đặc điểm của bệnh nhân về tuổi và giới

Tuổi (năm)	Số bệnh nhân (người)	Tỉ lệ %
≤20	23	7,8
21-30	28	9,5
31-40	53	17,9
41-50	93	31,4
51-60	64	21,6
61-70	28	9,5
>70	7	2,4
Tuổi trung bình (năm)	44,6±14,2	
Giới Nam	163	55,1
Nữ	133	44,9

Kết quả cho thấy:

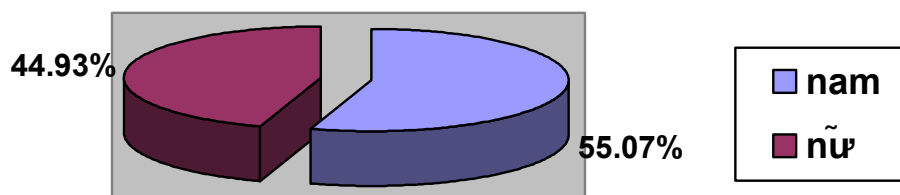
- Bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu thuộc nhiều độ tuổi khác nhau, trẻ nhất là 12 tuổi, lớn tuổi nhất là 84 tuổi (trung bình 44,6±14,2 tuổi), trong đó bệnh nhân ở độ tuổi 41-50 là nhiều nhất, chiếm tỷ lệ 31,4%.

Sự phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi được thể hiện ở hình 3.1



Hình 3.1. Biểu đồ phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nghiên cứu cũng cho thấy bệnh nhân nam giới nhiều hơn nữ giới. Tỷ lệ nam/nữ là 1,2. Sự phân bố giới tính của bệnh nhân trong nghiên cứu được thể hiện trong hình 3.2



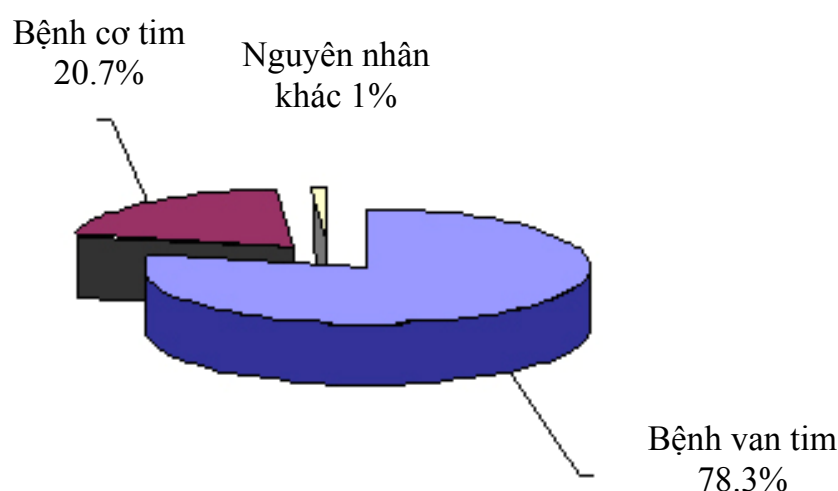
Hình 3.2. Phân bố theo giới tính

3.1.2 Nguyên nhân suy tim

Chúng tôi tiến hành thống kê các nguyên nhân gây suy tim của nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Kết quả cho thấy nguyên nhân của suy tim chủ yếu là bệnh van tim chiếm tới 78,4%, tiếp đó là bệnh cơ tim (20,7%). Một số ít trường hợp là do các nguyên nhân khác basedow (1 bệnh nhân), thiếu máu (1 bệnh nhân), xơ cứng bì (1 bệnh nhân). Các kết quả nêu trên được tóm tắt trong bảng 3.2. và hình 3.3.

Bảng 3.2. Nguyên nhân suy tim

Nguyên nhân	Số bệnh nhân (n)	Tỉ lệ (%)
Bệnh van tim	232	78,3
Bệnh cơ tim	61	20,7
Nguyên nhân khác	3	1
Tổng	296	100



Hình 3.3. Các nguyên nhân gây suy tim

3.1.3 Triệu chứng lâm sàng trước điều trị

Căn cứ vào cách tính điểm đánh giá triệu chứng lâm sàng như đã trình bày trong phần phương pháp nghiên cứu, chúng tôi thống kê một số đặc điểm lâm sàng ban đầu có độ đặc hiệu và độ nhạy cao với suy tim. Kết quả được chi tiết trong bảng 3.3.

Bảng 3.3. Các triệu chứng lâm sàng trước điều trị

Thông số	Điểm đánh giá mức độ suy tim								Trung bình (điểm)
	1		2		3		4		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
NYHA	0	0	0	0	152	51,4	144	48,6	3,5±0,5
Khó thở	0	0	0	0	163	55,1	133	44,9	3,5±0,5
Gan to	17	5,7	184	62,2	81	27,4	11	3,7	2,3±0,6
Phù	166	56,1	66	22,3	54	18,2	10	3,4	1,7±0,9
Nước tiểu	13	4,4	39	13,2	83	28	161	54,4	3,3±0,9
Ran phổi	152	51,4	100	33,8	41	13,9	3	1	1,6±0,8

Kết quả từ bảng 3.3 cho thấy:

- Mức độ khó thở: Hầu hết các bệnh nhân đều khó thở nhiều, điểm số từ 3 đến 4 theo qui ước, trong đó có 163 bệnh nhân khó thở độ III (3 điểm) chiếm tỉ lệ 55,1%, khó thở độ IV (4 điểm) có 133 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 44,9%. Không có bệnh nhân nào có mức độ khó thở từ 1 đến 2 điểm.

- Mức độ phù: Các bệnh nhân trong nghiên cứu có mức độ phù không nhiều, 166/296 bệnh nhân không có triệu chứng phù, chiếm tỉ lệ 56,1 %, số còn lại đa phần phù ở mức độ 2-3 điểm, 10 bệnh nhân phù nặng nhất (4 điểm) chiếm tỉ lệ 3,7%.

- Nước tiểu: Trước điều trị hầu hết các bệnh nhân trong tình trạng thiếu niệu hoặc vô niệu, 161 bệnh nhân có thể tích nước tiểu dưới 1l/24h chiếm tỉ lệ 54,4%, 83 bệnh nhân có thể tích nước tiểu 1-1,5l/24h chiếm tỉ lệ 28%, chỉ có

hơn 10% bệnh nhân có thể tích nước tiểu 1,5-2l/24h và 4,4% bệnh nhân tiểu trên 2l/24h.

- Gan to: 89,6% bệnh nhân bị gan to mức độ 2-3 điểm, 11/296 bệnh nhân gan to ngang rốn, không thay đổi khi điều trị chiếm 3,7%, chỉ có 5,7% bệnh nhân gan không sờ thấy.

3.1.4 Các thông số siêu âm tim trước điều trị

Hầu hết bệnh nhân đều được làm siêu âm trước điều trị. Các thông số siêu âm được thống kê lại trong bảng 3.4

Bảng 3.4. Các thông số siêu âm tim trước điều trị

Thông số	Giá trị	Mức độ	n	Tỉ lệ %	min	max	Giá trị trung bình
EF (%)	>55	Bình thường	83	37,9	9.1	84	46,8±17.8
	50-55	Giảm nhẹ	28	12,8			
	40-<50	Giảm vừa	32	14,6			
	<40	Giảm nhiều	76	34,7			
	Tổng		219	100			
SHoHL (cm2)	<4	Bình thường	28	14,8	0	49	12,4 ±8,6
	4-9	Hở VHL nhẹ	44	23,3			
	9-12	Hở VHL vừa	35	18,5			
	>12	Hở VHL nhiều	82	43,4			
	Tổng		189	100			
ALĐMP (mmHg)	<30	Bình thường	2	0,9	26.3	131	62,4±21,2
	30-60	Tăng vừa	125	53,2			
	>60	Tăng nhiều	108	46			
	Tổng		235	100			
Dd (mm)	<55	Bình thường	103	41,4	23	94	57,4±14,5
	55-60	Giãn vừa	33	13,3			
	>60	Giãn nhiều	113	45,4			
	Tổng		249	100			

Kết quả nghiên cứu cho thấy:

- 58,7% bệnh nhân của chúng tôi có hiện tượng giãn buồng tim trái. Bệnh nhân giãn nặng nhất có đường kính thất trái cuối tâm trương là 94 mm, Dd trung bình 57 mm.

- Trên 60% bệnh nhân bị giảm phân số tổng máu trong đó có tới trên 1/3 bệnh nhân có phân số tổng máu giảm nhiều ($EF < 40\%$). Bệnh nhân có EF thấp nhất chỉ có 9.4%.

- Áp lực động mạch phổi cao ở gần như tất cả các bệnh nhân, trong đó có gần tới 50% bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi nặng.

- Mức độ hở van hai lá thường nhiều, trên 40% bệnh nhân hở hai lá nặng (diện tích dòng hở $> 12\text{cm}^2$).

3.1.5 Các thông số sinh hoá máu trước điều trị

Căn cứ vào kết quả xét nghiệm sinh hoá máu của bệnh nhân trước điều trị, chúng tôi phân loại và thống kê các thông số sinh hoá máu. Kết quả thể hiện ở bảng 3.5.

Bảng 3.5. Xét nghiệm sinh hóa trước điều trị

Chỉ số	Mức bình thường		Mức bất thường		Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất	Giá trị trung bình
	n	%	n	%			
Ure (mmol/l)	94	33,6	186	66,4	3,1	44,9	10,4±5,9
Creatinin($\mu\text{mol/l}$)	183	74,4	63	25,6	52	464	106,2±55,6
ASAT (U/I)	81	30,7	183	69,3	16	3570	88,6±272,5
ALAT (U/I)	184	69,7	80	30,3	4	2020	67,5±172,5
Na^+ (mmol/l)	170	58,2	121	41,8	105	145	132,5±6,3
K^+ (mmol/l)	178	61	114	39	2	7	4,2±0,7
Cl^- (mmol/l)	203	69,5	89	30,5	75	139	96,5±6,8

Kết quả trình bày ở bảng 3.5 cho thấy

- Trên 1/4 bệnh nhân vào viện trong tình trạng suy thận. Mức creatinin trung bình là $106,2 \pm 55,6$, trong đó bệnh nhân suy thận nặng với creatinin cao nhất là $464 \mu\text{mol/l}$.

- Gần 70% số bệnh nhân có tăng ALAT và/ hoặc ASAT, trong đó có tới 69,3% tăng ASAT (147 bệnh nhân) và 29,1% tăng ALAT (63 bệnh nhân). Chỉ số men gan khá phân tán.

- 121 bệnh nhân có biểu hiện hạ Na^+ máu trên kết quả xét nghiệm, trong đó có những bệnh nhân Na máu rất thấp (105 mmol/l). Nồng độ Na^+ máu trung bình là $132,5 \pm 6,3 \text{ mmol/l}$.

- 114 bệnh nhân có rối loạn K^+ máu, mức K^+ máu trung bình là $4,2 \pm 0,7 \text{ mmol/l}$, cao nhất là 7 mmol/l , thấp nhất là 2 mmol/l .

- Gần 1/3 số bệnh nhân bị hạ Cl^- máu, trường hợp bệnh nhân có mức Cl^- thấp nhất là 75 mmol/l . Nồng độ Cl^- máu trung bình là $96,5 \pm 6,8 \text{ mmol/l}$

3.1.6 Các thuốc điều trị phối hợp

Các bệnh nhân trong nghiên cứu, bên cạnh các amin giao cảm còn các thuốc chữa suy tim khác được điều trị phối hợp. Kết quả cho thấy hầu hết các bệnh nhân đều được sử dụng digoxin trong điều trị (204 bệnh nhân). 100% bệnh nhân được dùng lợi tiểu furosemide. 75% bệnh nhân được dùng cùng với spironolacton.

Gần 80% bệnh nhân được dùng thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin 2 trong quá trình điều trị, trong đó Perindopril và Enalapril được dùng nhiều nhất (trên 60%).

Một số ít bệnh nhân được dùng các chất ức chế thụ thể AT1 (14%).

Kết quả được thống kê trong bảng 3.6

Bảng 3.6. Các thuốc điều trị phối hợp

Nhóm thuốc	Thuốc	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Digitalis	Digoxin	204	69 %
Lợi tiểu	Furosemid	296	100 %
	Hydrochlorothiazid	47	15,8
	Spironolacton	222	75,1
Thuốc UCMC	Enalapril	94	31,8
	Captopril	11	3,7
	Perindopril	90	30,4
	Lisinopril	35	11,8
	Khác	6	2
Thuốc UCTT AT1	Losartan	4	1,4
	Candesartan	6	2
	Temisartan	14	4,8
	Ibesartan	20	6,8
Nitrat		223	75,4

3.2 Đánh giá hiệu quả điều trị bằng amin giao cảm

3.2.1 Thay đổi triệu chứng lâm sàng

Trên tổng số 296 bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi đã tiến hành đánh giá sự thay đổi của các triệu chứng suy tim trên lâm sàng. Kết quả thể hiện ở bảng 3.7.

Bảng 3.7. Thay đổi triệu chứng lâm sàng trong quá trình điều trị

Chỉ số lâm sàng	T1	T2	P ₂₋₁	T3	P ₃₋₂
Nhịp tim (ck/p)	96,6±18	92,9±14	<u>0,01</u>	91±13,4	<u>0,03</u>
HATT (mmHg)	99,2±17	98,4±12,8	0,36	97,9±13,9	0,51
HATTr (mmHg)	62,5± 9,9	61,7± 10	0,21	61,4±10,2	0,86
Khó thở (điểm)	3,4±0,7	2,7±0,9	<u>0,00</u>	2,6±0,9	<u>0,00</u>
Gan to (điểm)	2,3±0,6	2,1±0,7	<u>0,00</u>	1,9±0,8	<u>0,00</u>
Phù (điểm)	1,6±0,9	1,4±0,7	<u>0,00</u>	1,4±0,8	0,62
Nước tiểu (điểm)	3,3±0,9	2,5±1	<u>0,00</u>	2,4±1,1	<u>0,00</u>
Ran phổi (điểm)	1,6±0,8	1,4±0,6	<u>0,00</u>	1,3±0,6	<u>0,00</u>
NYHA (độ)	3,4±0,6	2,9±0,7	<u>0,00</u>	2,8±0,8	<u>0,00</u>

Chú thích: P₂₋₁ là mức ý nghĩa tại thời điểm bắt đầu và sau 2 tuần điều trị, P₃₋₂ là mức ý nghĩa tại thời điểm sau 2 tuần và kết thúc điều trị.

Kết quả nghiên cứu cho thấy:

- Nhịp tim của bệnh nhân giảm xuống một cách có ý nghĩa sau 2 tuần điều trị ($p < 0,05$) và tiếp tục giảm xuống trong những ngày tiếp theo.
- Huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương có tăng lên sau 2 tuần điều trị nhưng sự khác biệt trên tổng số bệnh nhân không có ý nghĩa.
- Mức độ khó thở thuyên giảm rõ rệt sau 2 tuần điều trị. Hầu hết bệnh nhân khó thở mức 4 điểm đã giảm xuống dưới 3 điểm theo qui ước đánh giá. Bên cạnh đó mức độ phù và dấu hiệu gan to cũng giảm đi rõ rệt sau quá trình điều trị.
- Lượng nước tiểu đã tăng lên một cách có ý nghĩa. Kèm theo đó, mức độ xung huyết phổi cũng giảm đi rõ rệt, thể hiện bằng tiếng ran nổ ở phổi đã được cải thiện.

- Tổng hợp lại, mức suy tim theo NYHA đã thuyên giảm một cách đáng kể:

Bảng 3.8. Sự thay đổi độ NYHA sau điều trị

		NYHA sau điều trị				Tổng
		Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	
NYHA trước điều trị	Độ 3	8	82	42	20	152
	Độ 4	4	29	68	43	144
Tổng		12	111	110	63	296

+) Trước điều trị có 152 bệnh nhân NYHA độ 3, sau điều trị 90 bệnh nhân trong số này giảm được suy tim (NYHA 1-2). Trong số 144 bệnh nhân NYHA độ 4 trước điều trị có 101 bệnh nhân tiến triển tốt sau điều trị. Như vậy số bệnh nhân giảm được ít nhất 1 độ NYHA là 191 người chiếm 64,5 %.

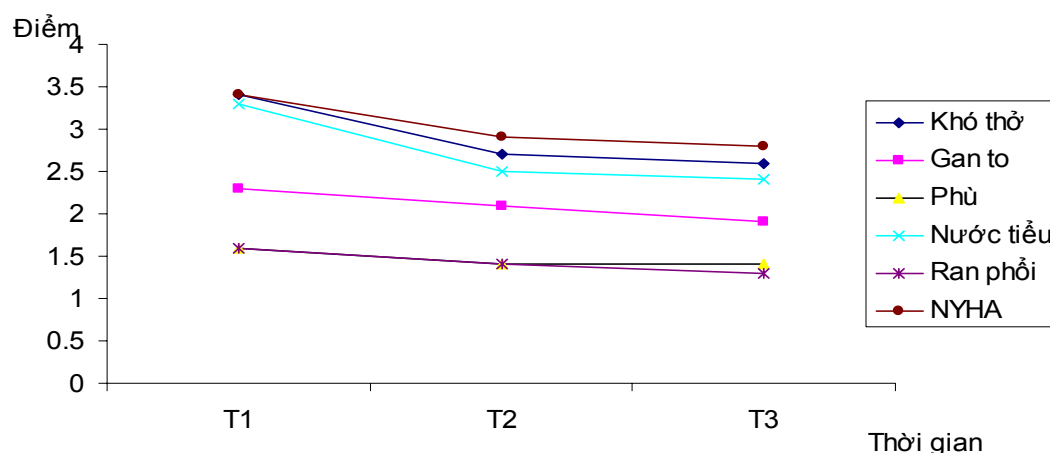
+) Số bệnh nhân vẫn giữ nguyên mức độ NYHA ban đầu là 105 người chiếm 35,5%.

Kết quả bảng 3.7 cho thấy dấu hiệu suy tim thuyên giảm dần trong quá trình điều trị. Để xác định xem sự thay đổi trên lâm sàng xảy ra chủ yếu ở thời điểm T2 hay T3, chúng tôi thực hiện test so sánh cặp (paired-sample T Test) từng triệu chứng.

Bảng 3.9. Paired-sample T Test đối với các triệu chứng lâm sàng

Chỉ số lâm sàng	Δ_{T2-T1}	P_{2-1}	Δ_{T3-T2}	P_{3-2}
NYHA	-0,5± 0,7	0,00	-0,2± 0,6	0,00
Khó thở (điểm)	-0,7 ±0,8	0,00	-0,2± 0,7	0,00
Gan to (điểm)	-0,2± 0,7	0,00	-0,1± 0,5	0,00
Phù (điểm)	-0,3± 0,8	0,00	-0,01± 0,5	0,62
Nước tiểu (điểm)	-0,8 ±1,2	0,00	-0,2± 0,9	0,00
Ran phổi (điểm)	-0,3±0,8	0,00	-0,1± 0,6	0,00

Kết quả ở bảng 3.9 cho thấy thời điểm cải thiện các triệu chứng lâm sàng chủ yếu vào 2 tuần đầu. Hình 3.4 thể hiện sự thay đổi trên lâm sàng trong thời gian điều trị.



Hình 3.4. Thay đổi các triệu chứng lâm sàng trong thời gian điều trị

3.2.2 Thay đổi các thông số cận lâm sàng

3.2.2.1 Trên siêu âm tim

Trong 296 bệnh nhân nghiên cứu một số người được làm lại siêu âm trong quá trình điều trị. Bảng 3.10 thể hiện sự thay đổi các thông số siêu âm

Bảng 3.10. Sự thay đổi các thông số siêu âm tim trong quá trình điều trị.

Chỉ số	T1	T2	T1	T3
Ds (mm)	44,1±14,1	43,2±14,2	43,4±13,5	43,6±13,7
	n=90, p=0,01		n=53, p=0,73	
Dd (mm)	57,2±14,2	56,3±14,4	56,2±13,9	56±15,1
	n=105, p = 0,01		n=58, p=0,8	
EF (%)	48,3±17,5	50,3±17	45,4±16,8	46,5±17,8
	n=92, p=0,01		n=54, p=0,03	
S _{HoHL} (cm ²)	12,2±8,2	12,1±8,2	11,2±6,6	12,2±6,6
	n=81, p=0,89		n=37, p=0,745	
ALĐMP (mmHg)	63±20,1	60±2,7	66,1± 22,3	62,1±22,2
	n=98, p=0,01		n=53, p=0,07	

Kết quả cho thấy

- Phân số tổng máu trước và sau điều trị vẫn ở mức giảm nhiều nhưng đã được cải thiện (tăng 1-2%) sau điều trị.
- Áp lực động mạch phổi giảm 3-4 mmHg trong suốt quá trình điều trị.
- Đường kính thất trái cuối tâm trương và cuối tâm thu giảm rõ rệt sau 2 tuần điều trị, sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê ở những bệnh nhân được làm lại siêu âm ở thời điểm sau 2 tuần dùng thuốc.

3.2.2.2 Trên các thông số sinh hoá máu

Sự thay đổi giá trị các thông số sinh hoá máu trong quá trình điều trị được trình bày theo bảng 3.11

Bảng 3.11. Sự thay đổi xét nghiệm sinh hoá trong quá trình điều trị

Chỉ số	n	T1	T2	P ₂₋₁	T3	P ₃₋₂
Ure (mmol/l)	217	11,2±7,3	10,6±6,2	0,23	10,4±6,5	0,12
Creatinin (μmol/l)	183	107,2±54,9	103,3± 74,5	0,67	97,3± 47,6	0,56
Na ⁺ (mmol/l)	292	132,4± 6,1	132± 6,3	0,16	132,1± 6,6	0,76
K ⁺ (mmol/l)	292	4,2± 0,7	4,2 ±0,6	0,47	4,2 ±0,6	0,58
Cl ⁻ (mmol/l)	292	96,4± 6,8	95,5± 6,4	0,14	95,6± 7	0,5
ASAT (U/I)	143	67,3± 49,4	50,5 ±39	<u>0,01</u>	53,7±46,3	0,35
ALAT (UI)	143	58 ±45.9	44.4± 35.6	<u>0,01</u>	48.5±40.3	0,18

Chú thích: n là số bệnh nhân được làm xét nghiệm sinh hoá tại T1, T2, T3.

P₂₋₁, P₃₋₂ lần lượt là mức ý nghĩa tại thời điểm T2 so với T1 và T3 so với T2.

Kết quả từ bảng 3.12 cho thấy:

- Sau 2 tuần điều trị nồng độ ASAT và ALAT giảm rõ rệt. Lượng creatinin có xu hướng giảm đi so với trước điều trị, tuy nhiên sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê.

- Nồng độ các chất điện giải thay đổi không có ý nghĩa trong quá trình điều trị.

3.2.3 Đánh giá những tác dụng không mong muốn

3.2.3.1 Trên sinh hoá máu

Từ bảng 3.11 có thể thấy các chỉ số đặc trưng cho chức năng gan, thận thay đổi theo chiều hướng tốt lên trong quá trình điều trị.

3.2.3.2 Trên các thông số huyết học

Bên cạnh các thông số sinh hoá máu chúng tôi còn đánh giá sự khác nhau giữa các chỉ số huyết học của bệnh nhân sau quá trình điều trị, bảng 3.12 trình bày sự biến đổi của hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu trong quá trình điều trị.

Bảng 3.12. Sự thay đổi các thông số huyết học trong quá trình điều trị

Chỉ số	T1	T2	T1	T3
Hồng cầu ($10^{12}/l$)	4,2±0,8	4,1±0,8	4,2± 0,8	4±0,8
	n=68; p = <u>0,13</u>		n=46; p = <u>0,05</u>	
Bạch cầu ($10^9/l$)	9,1±4,1	8,1±3,2	8,8±3,4	9,1±3,6
	n=69; p = <u>0,02</u>		n=46; p=0,52	
Tiểu cầu ($10^9/l$)	184,6±86,1	194,3±84	184,9±67,4	210,8±71,1
	n=67; p=0,303		n=46; p= <u>0,03</u>	

Kết quả cho thấy, các chỉ số huyết học có thể thay đổi hoặc không nhưng các thông số này không có sự biến đổi nào bất thường so với giá trị bình thường.

3.2.3.3 Trên lâm sàng

Chúng tôi ghi nhận tất cả những tác dụng không mong muốn xảy ra trong quá trình điều trị. Các ADR thường gặp trên lâm sàng với tỉ lệ khá cao là NTT/T thừa và viêm tĩnh mạch tại chỗ, thường gặp ở liều cao hơn là liều thấp. Có 1 bệnh nhân khi dùng thuốc bị co cơ, kích thích, 1 bệnh nhân cảm thấy rét, khó chịu. Tỉ lệ các ADR trên lâm sàng gặp phải trong quá trình điều trị được thống kê theo liều dùng như bảng 3.13

Bảng 3.13. Tỉ lệ ADR trên lâm sàng theo liều dùng

ADR	Dobu < 5 (n=222)		Dobu >5 (n=67)		Dopa <5 (n=200)		Dopa >5 (n=38)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Mẫn ngứa	2	0,9	0	0	0	0	0	0
Nhịp nhanh	5	2,4	1	1,5	2	1,1	1	2,6
NTT/T thừa	9	4,2	7	10,3	7	3,7	6	15,4
Viêm tại chỗ	20	8,9	5	7,4	9	4,3	3	7,7
Co cơ, la hét, kích thích	0	0	1	1,5	0	0		0
Rét, khó chịu	0	0	0	0	1	0.5		0

3.2.4 Tình trạng bệnh nhân khi ra viện

Chúng tôi thống kê lại tình trạng ra viện của tất cả các bệnh nhân khi ra viện. Kết quả thể hiện ở bảng 3.14

Bảng 3.14. Tình trạng của bệnh nhân khi ra viện

Đáp ứng với điều trị	Tình trạng bệnh nhân khi ra viện	Nguyên nhân					
		Van tim		Cơ tim		Nguyên nhân khác	
		n	%	n	%	n	%
Có	Đỡ, thay van	26	11,2	0	0	0	0
	Đỡ	155	66,8	49	80,4	3	100
Không	Không khỏi	13	5,6	5	8,2	0	0

	Tử vong	2	0,9	1	1,6	0	0
	Xin về	36	15,5	6	9,8	0	0
	Tổng	232	100	61	100	3	100

Kết quả nghiên cứu cho thấy hầu hết các bệnh nhân đều đáp ứng với điều trị (233/296 trường hợp chiếm tỉ lệ 78,7%).

Nhóm bệnh nhân bị bệnh van tim có 78% bệnh nhân thuyên giảm được suy tim, trong số đó 26 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 11,2% được chỉ định thay van.

80,4% bệnh nhân nhóm bệnh cơ tim tiến triển tốt được ra viện, chỉ 19,6% bệnh nhân không đáp ứng với điều trị.

3.3 Phân tích đáp ứng với điều trị

Để xác định ảnh hưởng của thuốc lên các nhóm bệnh nhân có kết quả điều trị khác nhau chúng tôi tiến hành phân tích đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, cách sử dụng thuốc trước và trong quá trình điều trị của 233 bệnh nhân có đáp ứng với điều trị (nhóm 1) và 63 bệnh nhân không đáp ứng với điều trị (nhóm 2).

3.3.1. Lâm sàng trước điều trị của 2 nhóm bệnh nhân

Chúng tôi tiến hành so sánh một số đặc điểm lâm sàng ban đầu của 2 nhóm bệnh nhân. Kết quả thể hiện ở bảng 3.15

Bảng 3.15. Đặc điểm lâm sàng của 2 nhóm bệnh nhân trước điều trị

Đặc điểm	Nhóm 1	Nhóm 2	P
Tuổi trung bình (năm)	44,1±14	46,6±14,8	0,22
Thời gian nằm viện (ngày)	37,9±14,9	34,1±17,1	0,18
% bệnh nhân sử dụng thuốc			
Digoxin	70,3	66,7	0,58
Lợi tiểu quai	100	100	0,6
Lợi tiểu thiazide	16,3	14,4	0,68
Lợi tiểu giữ K ⁺	77,3	68,3	0,14

Ức chế men chuyển	81,1	76,2	0,39
Ức chế thụ thể AT1	15,0	14,3	0,12
Nitrat	77,7	68,3	0,12
Chỉ số lâm sàng			
NYHA (điểm)	3,5±0,5	3,6±0,5	0,07
Nhịp tim (nhịp/phút)	96,3± 18,7	93,2±15	0,22
HATT (mmHg)	100,2±17,4	95,7±14,7	0,04
HATTr (mmHg)	62,9± 10,3	61± 8,4	0,19
Khó thở (điểm)	3,3±0,7	3,5±0,7	0,05
Gan to (điểm)	2,3±0,6	2,4±0,8	0,28
Phù (điểm)	1,8±1	1,8±1	0,12
Số lượng nước tiểu (điểm)	3,3±0,8	3,3±1	0,6
Ran phổi (điểm)	1,6±0,7	1,8±0,8	0,09

❖ Về các thuốc điều trị:

Hai nhóm bệnh nhân được dùng các nhóm thuốc thường qui điều trị suy tim: digoxin, UCMC, UCTT, nitrat, lợi tiểu không khác nhau.

❖ Về thời gian điều trị bằng amin giao cảm:

Thời gian điều trị bằng amin giao cảm của 2 nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

❖ Về các triệu chứng lâm sàng ban đầu:

Các bệnh nhân nhóm 2 khó thở hơn nhóm 1 với độ tin cậy 95%. Huyết áp tâm thu của nhóm 2 thấp hơn nhóm 1 có ý nghĩa thống kê. Các triệu chứng khác không có sự khác biệt giữa 2 nhóm..

3.3.2 Cận lâm sàng trước điều trị của 2 nhóm bệnh nhân

3.3.2.1 Xét nghiệm sinh hoá máu

Giá trị trung bình các thông số sinh hoá máu của 2 nhóm được so sánh cặp bằng independent-Sample T test, kết quả thể hiện ở bảng 3.16.

Bảng 3.16. Thông số sinh hoá máu của 2 nhóm bệnh nhân trước điều trị

Chỉ số	Nhóm 1	Nhóm 2	n1/n2	P
Ure (mmol/l)	10±5,6	12±7	219/59	<u>0,02</u>
Creatinin (μmol/l)	105,6±55,2	108,5±57,7	195/51	0,74
ASAT (U/I)	63,6±49	57 ±34,2	209/52	0,36
ALAT (U/I)	50,1±42,6	50,2± 46,3	209/52	0,98
Na ⁺ (mmol/l)	132,9± 6,2	131± 5,8	229/63	<u>0,03</u>
K ⁺ (mmol/l)	4,1± 0,7	4,3± 0,9	229/63	0,18
Cl ⁻ (mmol/l)	96,9±6,9	94,7± 6,3	229/63	<u>0,02</u>

Chú thích: n1, n2 lần lượt là số bệnh nhân nhóm 1 và số bệnh nhân nhóm 2

Kết quả từ bảng 3.16 cho thấy:

- Nồng độ Na⁺ và Cl⁻ máu ban đầu của nhóm 1 thấp hơn so với nhóm 2 một cách có ý nghĩa (p<0,05). Trong khi nồng độ Na⁺, Cl⁻ của nhóm 1 thấp hơn giới hạn bình thường thì ở nhóm 2 các thông số này ở mức bình thường.
- Lượng ure của nhóm 1 thấp hơn đáng kể so với nhóm 2.
- Các thông số ASAT, ALAT, creatin không khác nhau giữa 2 nhóm.

3.3.2.2 Siêu âm tim

Các thông số siêu âm tim ban đầu của 2 nhóm được so sánh tại bảng 3.17

Bảng 3.17. Thông số siêu âm tim của bệnh nhân 2 nhóm trước điều trị

Thông số	Nhóm 1	Nhóm 2	n1/n2	P
EF (%)	47,3±17,7	44,87±18,2	172/47	0,41
ShoHL (cm ²)	12,8±8,9	11±7,5	144/45	0,22
ALĐMP (mmHg)	62,2±21,1	63±22,1	184/51	0,8
Dd (mm)	57,6±14,5	56,4±14,7	194/55	0,58
Ds (mm)	44,5±14,4	45,6±14,6	169/46	0,66

Chú thích: n1, n2 lần lượt là số bệnh nhân nhóm 1 và số bệnh nhân nhóm 2

Từ bảng 3.17 cho thấy

- Bệnh nhân cả hai nhóm đều bị giảm phân số tổng máu nhiều, hở hai lá mức độ vừa, buồng tim giãn mức độ vừa và tăng áp lực động mạch phổi nhiều.

- EF của các bệnh nhân nhóm 1 có xu hướng cao hơn nhóm 2. Bệnh nhân nhóm 1 có xu hướng hở van hai lá nhiều hơn, buồng thất giãn nhiều hơn và áp lực động mạch phổi thấp hơn so với nhóm 2, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.3.3 Hiệu quả điều trị amin giao cảm trên 2 nhóm bệnh nhân.

3.3.3.1 Thay đổi trên lâm sàng

Trên lâm sàng, các bệnh nhân nhóm 1 đáp ứng tốt với điều trị bằng amin giao cảm, các triệu chứng cơ năng được cải thiện dần trong quá trình điều trị. Thay đổi triệu chứng lâm sàng của 233 bệnh nhân nhóm 1 trong quá trình điều trị được thể hiện ở bảng 3.18

Bảng 3.18. Thay đổi triệu chứng lâm sàng khi truyền amin của bệnh nhân nhóm 1

Chỉ số lâm sàng	T1	T2	P ₁₋₂	T3	P ₂₋₃
NYHA	3,4±0,6	2,8±0,7	0,00	2,5±0,7	<u>0,00</u>
Nhịp tim (ck/p)	96,3± 18,7	92,1±13,7	0,01	90,1±11,2	<u>0,01</u>
HATT (mmHg)	100,2±17,4	99,3±12,1	0,63	99,9±11,7	0,23
HATTr (mmHg)	62,9± 10,3	62,3±10,2	0,56	62,6±9,2	0,33
Khó thở (điểm)	3,3±0,7	2,5±0,8	0,00	2,2±0,8	<u>0,01</u>
Gan to (điểm)	2,3±0,6	1,9±0,6	0,00	1,8±0,6	<u>0,04</u>
Phù (điểm)	1,8±1	1,8±1	0,00	1,2±0,5	<u>0,02</u>
Số lượng nước tiểu (điểm)	3,3±0,8	2,4±1	0,00	2,1±0,9	<u>0,00</u>
Ran phổi (điểm)	1,6±0,7	1,4±0,6	0,03	1,2±0,4	<u>0,02</u>

Các triệu chứng lâm sàng của 63 bệnh nhân nhóm 2 trước và sau khi truyền amin được ghi nhận tại bảng 3.19.

Bảng 3.19. Thay đổi triệu chứng lâm sàng khi điều trị trên bệnh nhân nhóm 2

Chỉ số lâm sàng	T1	T2	P ₁₋₂	T3	P ₂₋₃
NYHA	3,6±0,5	3,6±0,6	0,32	3,8±0,4	<u>0,02</u>
Nhịp tim (ck/p)	93,2±15	95,9±15,1	0,43	94,6±19,1	0,33
HATT (mmHg)	95,7±14,7	95,1±14,7	0,63	90,4±18,1	<u>0,05</u>
HATTr (mmHg)	61± 8,4	59,2± 8,6	0,09	57±12,5	0,07
Khó thở (điểm)	3,5±0,7	3,4±0,7	0,74	3,7±0,5	<u>0,01</u>
Gan to (điểm)	2,4±0,8	2,5±0,8	0,52	2,6±0,9	0,07
Phù (điểm)	1,8±1	1,8±1	0,12	2±1,2	<u>0,03</u>
Số lượng nước tiểu (điểm)	3,3±1	3,1±1	0,08	3,4±0,7	<u>0,02</u>
Ran phổi (điểm)	1,8±0,8	1,6±0,7	0,45	1,8±0,8	<u>0,01</u>

Qua nghiên cứu 63 bệnh nhân nhóm 2 chúng tôi nhận thấy:

- Tất cả các triệu chứng cơ năng đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê, bệnh nhân không đáp ứng sau 2 tuần điều trị.

- Khi kết thúc đợt truyền amin các triệu chứng lâm sàng nặng hơn: bệnh nhân tăng độ NYHA, huyết áp tâm thu giảm, khó thở hơn, phù to hơn, số lượng nước tiểu ít hơn, nhiều ran phổi hơn so với sau 2 tuần điều trị bằng amin giao cảm, biểu hiện của quá trình suy tim tiến triển mất bù hoàn toàn.

Chúng tôi ghi nhận thời gian bệnh nhân bắt đầu xuất hiện những tiến triển rõ rệt trên lâm sàng như giảm độ NYHA, giảm khó thở, gan bớt to, bớt phù, ran phổi giảm của 2 nhóm bệnh nhân. Kết quả được thống kê tại bảng 3.20.

Bảng 3.20. Thời gian tiến triển tốt lên trên lâm sàng

Thời gian tiến triển (ngày)	Nhóm 1		Nhóm 2	
	n	Tỉ lệ %	n	Tỉ lệ %
1-3	170	73	26	41,3
4-7	43	18,4	13	20,6
8-14	16	6,9	4	6,3
>14	4	1,7	0	0
Không tiến triển	0	0	20	31,8
Tổng	233	100	63	100

Kết quả từ bảng 3.20 cho thấy

- Phần lớn bệnh nhân có tiến triển tốt trên lâm sàng sau 3 ngày điều trị.
- Trong tuần đầu tiên 61,9% bệnh nhân nhóm 2 và 91,4% bệnh nhân nhóm 1 có cải thiện tình trạng lâm sàng rõ rệt
- Chỉ có 1,7% bệnh nhân nhóm 1 có cải thiện sau 2 tuần điều trị.
- Các bệnh nhân nhóm 1 đáp ứng chậm với điều trị, thậm chí không đáp ứng. Ở nhóm này có tới 31,8 % bệnh nhân không cải thiện trong suốt quá trình điều trị.

3.3.2.2 Sự thay đổi các thông số xét nghiệm sinh hoá

Chúng tôi xem xét sự biến đổi giá trị các thông số xét nghiệm sinh hoá trong quá trình điều trị bằng dopamin và/hoặc dobutamin của nhóm 1. Kết quả nghiên cứu cho thấy:

- Nồng độ creatinin máu giảm sau điều trị.
- Nồng độ Na^+ , K^+ , Cl^- trước và sau điều trị vẫn ở trong giới hạn bình thường.
- Men gan giảm sau 2 tuần điều trị

Những kết quả này được trình bày trong bảng 3.21

Bảng 3.21 - Xét nghiệm sinh hoá trong quá trình điều trị ở nhóm 1

Chỉ số	n	T1	T2	P ₁₋₂	T3	P ₂₋₃
Ure (mmol/l)	167	10,1±5,8	9,6±5,5	0,11	9,2±10	0,08
Creatinin (µmol/l)	145	108,5±59,6	98,3± 70,9	<u>0,02</u>	91,3± 39,1	0,14
Na ⁺ (mmol/l)	229	132,9± 6,2	133± 5,8	0,76	133,6 ±5,6	<u>0,04</u>
K ⁺ (mmol/l)	229	4,1± 0,7	4,2 ±0,5	0,55	4,2±0,5	0,99
Cl ⁻ (mmol/l)	229	96,9± 6,9	96,1± 6	0,09	97,1±5,7	<u>0,00</u>
ASAT (U/I)	122	68,3± 51,8	45,2±27,4	<u>0,00</u>	47,1±32,8	0,56
ALAT (U/I)	122	57,1±43,9	38,6± 18,6	<u>0,00</u>	42,1±27	0,11

Chú thích: P₁₋₂ và P₂₋₃ lần lượt là mức ý nghĩa thống kê các thông số sinh hoá máu thời điểm T2 so với T1, T3 so với T2

Chúng tôi xem xét sự biến đổi giá trị các thông số xét nghiệm sinh hoá trong quá trình điều trị bằng dopamin và/hoặc dobutamin của nhóm 2. Kết quả được trình bày ở bảng 3.22

Bảng 3.22. Xét nghiệm sinh hoá trong quá trình điều trị ở nhóm 2

Chỉ số	n	T1	T2	P ₁₋₂	T3	P ₂₋₃
Ure (mmol/l)	50	12,3±7,3	13,3±8,5	0,24	14±9,5	0,92
Creatinin (µmol/l)	38	102,3±31,2	122± 85,2	0,13	128,2 ±70,5	0,78
Na ⁺ (mmol/l)	63	131± 5,8	128,5± 6,8	<u>0,01</u>	126,6 ±7,1	<u>0,01</u>
K ⁺ (mmol/l)	63	4,3± 0,9	4,3 ±0,7	0,67	4,4± 0,7	0,32
Cl ⁻ (mmol/l)	63	94,7± 6,3	92,5± 6,8	<u>0,01</u>	90±8	<u>0,00</u>
ASAT (U/I)	21	61,1± 32,9	81,8±73,3	0,25	91,8±83	0,42
ALAT (U/I)	21	63,2±57,3	77,9± 74,3	0,33	85,3±352,1	0,37

- Ure, creatinin, AST, ALT có xu hướng tăng cao trong suốt quá trình điều trị, tuy nhiên sự khác biệt này không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê.

- Nồng độ Na⁺, Cl⁻ trước điều trị đã rất thấp lại liên tiếp giảm trong quá trình dùng thuốc.

3.3.2.3 Sự thay đổi các thông số siêu âm tim

Chúng tôi so sánh giá trị các thông số siêu âm tim của một số bệnh nhân nhóm 1 được làm lại siêu âm. Kết quả chi tiết được trình bày ở bảng 3.23

Bảng 3.23. Siêu âm tim của nhóm 1 trong quá trình điều trị

Chỉ số	T1	T2	T1	T3
Ds (mm)	44±13,6	42,9±13,8	42,6±13,2	42,5±13,2
	n=74, p=0,01		n=44, p=0,96	
EF (%)	48,2±17,1	50,7±16,7	46,4±16,6	48±17,6
	n=76, p=0,01		n=45, p=0,24	
SHoHL (cm2)	12,8±8,6	12,6±8,7	12,6±7,3	12,5±6,8
	n=64, p=0,61		n=29, p=0,89	
Dd (mm)	57,5±14,2	56,3±14,6	55,5±14,1	55±15,1
	n=86, p=0,03		n=49, p=0,64	
ALĐMP (mmHg)	63,3±19,3	58,9±21,2	67,6±23,5	62,7±23,7
	n=81, p=0,01		n=45, P=0,05	

Kết quả từ bảng 3.23 cho thấy: Các thông số siêu âm có xu hướng thay đổi tốt lên: Tăng khoảng 2% phân số tổng máu, giảm diện tích dòng hở van hai lá, giảm đường kính tâm thất cuối thì tâm trương, giảm đường kính tâm thất cuối thì tâm thu, giảm áp lực động mạch phổi.

Chúng tôi so sánh giá trị các thông số siêu âm tim của một số bệnh nhân nhóm 2 được làm lại siêu âm. Kết quả chi tiết được trình bày ở bảng 3.24

Bảng 3.24. Siêu âm tim của nhóm 2 trong quá trình điều trị

Chỉ số	T1	T2	T1	T3
Ds (mm)	44,5±16,4	44,5±16,3	46,9±15,1	48,4±15,8
	n=16, p=0,96		n=9, p=0,32	
EF (%)	48,3±20	48,3±18,8	40,6±18,1	38,9±18,2
	n=16, p=0,99		n=9, p=0,49	
ShoHL (cm2)	9,8±6	10,4±6,2	9,6±5,7	11,2±6,2
	n=17, p=0,37		n=8, p=0,22	
Dd (mm)	55,8±14,7	56,2±14,2	60,2±12,8	61,3±14,7
	n=19, p=0,41		n=9, p=0,42	
ALĐMP (mmHg)	61,9±24,4	65,4±23,9	57,9±11,1	58,5±10
	n=17, p=0,06		n=8, p=0,88	

Kết quả bảng 3.24 cho thấy

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trên siêu âm.
- 9 bệnh nhân trước điều trị EF ở mức giảm nhiều (40,6±18,1) thì khi kết thúc điều trị ở mức giảm rất nhiều (38,9±18,2).
- Diện tích dòng hở hai lá có xu hướng tăng khoảng 1 cm² sau điều trị.
- Đường kính thất trái cuối tâm trương dài thêm khoảng 1mm sau điều trị.
- Áp lực mạch phổi tăng khoảng từ 1- 4mmHg sau điều trị.

3.4 Cách sử dụng amin giao cảm

Chúng tôi tập trung phân tích về cách sử dụng các amin giao cảm trong quá trình điều trị suy tim ở những bệnh nhân nghiên cứu. Việc sử dụng thuốc chi tiết được thể hiện trong bảng 3.25.

Bảng 3.25. Sử dụng thuốc amin giao cảm

	Liều ($\mu\text{g/kg/phút}$)	N	Tỉ lệ %	Thời gian thay đổi liều (ngày)
Dobutamin hoặc Dopamin	<5	173	58,5	0
	>5	5	1,7	0
	Tăng <5 $\rightarrow$ >5	9	3	2,3 $\pm$ 2,5
	Giảm >5 $\rightarrow$ <5	9	3	4 $\pm$ 1,7
Dobutamin và Dopamin	<5	49	16,6	0
	>5	4	1,3	0
	Tăng <5 $\rightarrow$ >5	44	14,9	4,1 $\pm$ 3,7
	Giảm >5 $\rightarrow$ <5	3	1	4,1 $\pm$ 3,4
Thời gian điều trị		14-94 ngày; trung bình: 27,8 $\pm$ 12,8 ngày		

- Kết quả nghiên cứu cho thấy gần 60% bệnh nhân được dùng Dobutamin hoặc Dopamin với liều < 5 $\mu\text{g/kg/phút}$ khi bắt đầu điều trị. Chỉ có một số ít bệnh nhân được dùng khởi đầu với liều >5 $\mu\text{g/kg/phút}$ (14 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 4,7%).

- 1/3 số bệnh nhân được chỉ định liều phối hợp, tuy nhiên liều lượng ban đầu cũng chỉ ở mức <5 $\mu\text{g/kg/phút}$. Chỉ có một số ít bệnh nhân (2,3%) được dùng thuốc phối hợp với liều >5 $\mu\text{g/kg/phút}$.

- Thời gian sử dụng Dobutamin và/hoặc Dopamin ít nhất là 2 tuần, nhiều nhất là trên 3 tháng (trung bình 27,8 $\pm$ 12,8 ngày).

Chúng tôi phân tích, đánh giá việc sử dụng amin giao cảm trên 2 nhóm bệnh nhân có đáp ứng khác nhau để thấy được xu hướng cách dùng thuốc. Việc lựa chọn liều và cách thay đổi liều của 2 nhóm bệnh nhân được thể hiện trong bảng 3.26

Bảng 3.26. Liều lượng và thời gian điều trị amin giao cảm ở 2 nhóm

	Liều ($\mu\text{g/kg/p}$)	Bệnh nhân					Thời gian điều trị		
		Nhóm 1		Nhóm 2		$P_{\text{tỉ lệ}}$	Nhóm 1	Nhóm 2	P_t
		n	%	n	%				
Dobutamin hoặc Dopamin	<5	162	69,5	11	17,5	0,00	24,2 $\pm$ 9,9	20,1 $\pm$ 7,1	0,62
	>5	3	1,3	2	3,2	0,00	32 $\pm$ 4	28 $\pm$ 2	0,91
	Tăng <5 $\rightarrow$ >5	5	2,1	4	6,3	0,00	33,2 $\pm$ 14,9	25,3 $\pm$ 11,9	0,00
	Giảm >5 $\rightarrow$ <5	9	3,9	0	0		18 $\pm$ 4,6		
Dobutamin và Dopamin	<5	21	9	28	44,4	0,00	39,5 $\pm$ 17,5	30,5 $\pm$ 16,7	0,85
	>5	2	0,9	2	3,2	0,00	32 $\pm$ 4,2	24 $\pm$ 4,2	0,23
	Tăng <5 $\rightarrow$ >5	28	12	16	25,4	0,00	28,2 $\pm$ 5,6	30,5 $\pm$ 13,0	0,34
	Giảm >5 $\rightarrow$ <5	3	1,3	0	0		18 $\pm$ 6		
Tổng		233	100	63	100				

Chú thích: P_t , $P_{\text{Tỉ lệ}}$ lần lượt là mức ý nghĩa khác nhau về thời gian sử dụng và tỉ lệ sử dụng từng liều thuốc giữa nhóm 1 và nhóm 2.

Kết quả từ bảng 3.26 cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm về cách sử dụng thuốc. Nhóm 2 dùng liều Dobutamin hoặc Dopamin <5 $\mu\text{g/kg/phút}$ thấp hơn hẳn so với nhóm 1 (17,9% so với 65,9%), nhóm 2 chủ yếu là dùng phối hợp liều thấp và vừa phối hợp vừa tăng liều (69,8%).

- Số bệnh nhân bắt đầu được chọn liều $>5 \mu\text{g/kg/phút}$ để điều trị rất ít (21/296 trường hợp), còn lại đều bắt đầu từ liều $<5 \mu\text{g/kg/phút}$ đơn độc hoặc liều phối hợp $< 5 \mu\text{g/kg/phút}$.

- Trong số 9 bệnh nhân phải tăng liều Dobutamin/Dopamin thì có 5 bệnh nhân thuyên giảm triệu chứng còn 4 bệnh nhân thì tình trạng suy tim vẫn tiếp tục xấu đi.

- Có 53 bệnh nhân phải dùng phối hợp Dobutamin và Dopamin giữ nguyên liều thì 23 bệnh nhân cải thiện được tình trạng suy tim.

- Trong 44 bệnh nhân vừa phải phối hợp Dobutamin và Dopamin vừa phải tăng liều có 28 bệnh nhân tình trạng suy tim tốt lên và được ra viện.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1 Thay đổi trên lâm sàng và cận lâm sàng sau khi điều trị bằng amin giao cảm

4.1.1 Trên lâm sàng

Nhịp tim, huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương không thay đổi trong quá trình điều trị, do bệnh nhân được dùng các mức liều giao cảm khác nhau và gây nên những đáp ứng huyết động khác nhau phụ thuộc vào liều và cá thể [35].

Theo nghiên cứu trên lâm sàng về Dobutamin thì huyết áp động mạch thường không thay đổi vì tác dụng tăng cung lượng tim được cân bằng đồng thời bởi sự giảm đề kháng, nhịp tim không tăng nhiều ở liều thông thường, với liều cao (thường với liều lớn hơn 10 $\mu\text{g/kg/phút}$ có thể gây tăng nhịp tim đáng kể, thông thường liều cần để cải thiện tình trạng huyết động hữu hiệu là 20-40 $\mu\text{g/kg/phút}$ (Thông tin từ Eli Lilly). Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi phần lớn đều dùng liều thấp (<5 $\mu\text{g/kg/phút}$) nên không thấy sự thay đổi về nhịp tim.

Nghiên cứu của Đỗ Quốc Hùng thực hiện trên 21 bệnh nhân suy tim có điều trị Dobutamin ngắt quãng liều thấp và nghiên cứu của Đào Văn Minh thực hiện trên 38 bệnh nhân cũng cho kết quả không có sự thay đổi về mặt huyết động [5], [4].

Tuy không có sự thay đổi về huyết động nhưng rất nhiều triệu chứng của suy tim đã suy giảm.

Khó thở là dấu hiệu quan trọng nhất của suy tim vì tim yếu nên không hút máu từ phổi về được nên bị ứ huyết. Do phổi bị mất tính đàn hồi nên cứng đờ, cơ thể lại càng mất sức để thở. Theo Torren thì triệu chứng khó thở nặng cảm tới trên 90% người bị suy tim. Trong nghiên cứu, mức độ khó thở giảm

dẫn trong quá trình điều trị vì theo tính chất dược lý thì Dobutamin và Dopamin làm tăng lực co bóp cơ tim, làm giãn mạch gây tăng cung lượng tim do đó giảm được tiền gánh.

Tiêu chí quan trọng nhất trong điều trị suy tim kháng trị là xử lý tình trạng ứ dịch [7]. 296 bệnh nhân trong nghiên cứu đã giảm ứ dịch ngoại biên hữu hiệu thể hiện ở giảm mức độ phù, gan nhỏ lại, giảm ran phổi và tăng số lượng nước tiểu.

Số lượng nước tiểu tăng rõ rệt tăng rõ rệt suốt quá trình dùng amin giao cảm. Có kết quả này bởi vì amin giao cảm có tác dụng tăng lực co cơ tim và làm giảm hậu gánh, do đó làm tăng cung lượng tim, như vậy làm tăng dòng máu tới thận, tăng áp lực cầu thận, làm tăng thải trừ natri và nước dẫn tới tăng số lượng nước tiểu. Lưu lượng nước tiểu là một dấu hiệu quan trọng của tưới máu các cơ quan nói chung chứ không chỉ riêng ở thận. Khi lưu lượng nước tiểu tăng chứng tỏ bệnh nhân đáp ứng tốt với thuốc.

Kích thước gan giảm có ý nghĩa thống kê sau 2 tuần điều trị. Có thể giải thích kết quả này là do dobutamin và dopamin đã làm tăng cung lượng tim dẫn tới tăng lượng máu đến gan, mặt khác amin giao cảm làm giảm tiền gánh đã làm giảm ứ máu tại gan.

Tổng hợp lại, mức độ suy tim theo NYHA cải thiện đáng kể trong quá trình điều trị. Có lẽ có được kết quả này là do tác dụng của amin giao cảm trong suy tim nặng vì chúng kích thích β 1-adrenergic và α 1-adrenergic tại tim gây tăng lực co cơ tim, kích thích β 2-adrenergic làm giãn mạch mạnh hơn so với kích thích thụ thể α 1-adrenergic gây co mạch. Tác dụng cuối cùng của amin giao cảm là làm tăng lực co cơ tim và giảm sức cản ngoại biên [4]. Như vậy amin làm giảm tiền gánh, giảm hậu gánh, tăng lực co cơ tim do đó làm giảm suy tim, giảm ứ máu tại gan và phổi.

Như vậy, sau 2 tuần đầu các dấu hiệu lâm sàng đều thuyên giảm, các triệu chứng này lại tiếp tục được cải thiện trong những ngày tiếp theo. Kết

quả là, sau đợt điều trị, số bệnh nhân đỡ được ra viện ở nhóm van tim là 78%, nhóm cơ tim là 80,4%, nhóm nguyên nhân khác là 100%, riêng nhóm bệnh nhân van tim còn có 11,2% bệnh nhân được thay van.

4.1.2 Trên cận lâm sàng

Chức năng tâm thu thất trái phản ánh thông qua chỉ số % EF, % D, Dd, Ds trong đó EF là dấu hiệu quan trọng nhất tiên lượng sự sống còn của bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi phân số tổng máu thất trái tăng dần trong suốt quá trình điều trị. Dd, Ds giảm có ý nghĩa sau 2 tuần điều trị nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê cho tới khi kết thúc điều trị. Có thể giải thích điều này là do amin giao cảm kích thích $\alpha 1$ – adrenergic và $\beta 1$ – adrenergic làm tăng co bóp cơ tim nên làm tăng phân số tổng máu, tăng thể tích nhát bóp. Một số nghiên cứu cũng khẳng định các thuốc amin giao cảm làm cải thiện chức năng thất trái [25], [37], [41]. Chưa rõ cơ chế sự cải thiện chức năng tâm thất khi truyền Dobutamin kéo dài hay gián đoạn. Tuy nhiên, trên những nghiên cứu truyền Dobutamin kéo dài thực hiện ở người, đã ghi nhận có các thay đổi về siêu cấu trúc ty thể và về hóa sinh, có thể đây là cơ bản của sự cải thiện lâu dài [Thông tin từ Eli Lilly].

Tuy Dopamin có tác dụng chọn lọc làm giãn các mao mạch thận và nội tạng còn Dobutamin cải thiện lưu lượng máu đến thận, tốc độ lọc cầu thận, lưu lượng nước tiểu và sự bài tiết natri nhưng trong quá trình điều trị nồng độ các chất điện giải luôn được theo dõi sát, lượng Na^+ và Cl^- thay đổi không có ý nghĩa sau điều trị. Các bệnh nhân trong nghiên cứu đều là những bệnh nhân nặng, suy tim dai dẳng, lâu ngày, nhiều thuốc lợi tiểu mạnh đã được sử dụng nên nồng độ ion này thường thấp hơn một chút so với giá trị bình thường..

ASAT, ALAT là 2 enzym đặc hiệu với gan, chúng giảm rõ rệt sau 2 tuần dùng thuốc và không thay đổi đến khi kết thúc điều trị. Điều này chứng tỏ chức năng gan đã được cải thiện do dopamin và dobutamin làm tăng cung

lượng tim dẫn tới tăng cung lượng máu tới gan, mặt khác do amin làm giảm tiền gánh đã làm giảm ứ máu tại gan, cả 2 tác dụng này đã hạn chế sự huỷ hoại tế bào gan gây ra bởi thiếu máu gan và ứ máu tại gan do suy tim. Điều này cũng phù hợp với mức độ giảm ứ trệ tuần hoàn ngoại biên trên lâm sàng như bệnh nhân giảm phù, kích thước gan nhỏ lại.

Ure là sản phẩm thoái hoá của protein, được tạo thành ở gan và đào thải chủ yếu qua nước tiểu. Creatinin là sản phẩm thoái hoá của phosphocreatin. Sự tạo thành creatinin tương đối hằng định và được đào thải ra ngoài nước tiểu chủ yếu do lọc ở cầu thận vì vậy creatinin huyết thanh được coi là một chỉ số về thận tốt hơn so với ure huyết [1]. Nồng độ ure và creatinin thay đổi không có ý nghĩa thống kê trong quá trình điều trị. Lượng ure trước và sau điều trị cao nhưng nồng độ creatinin thì ở trong giới hạn bình thường.

4.2 Tác dụng không mong muốn

Các thuốc amin giao cảm làm tăng lực co bóp nên tăng nhu cầu tiêu thụ oxy cơ tim, tăng nguy cơ thiếu máu cơ tim mặc dù ở mức liều sử dụng trong điều trị suy tim cũng cải thiện tưới máu mạch vành. Bên cạnh đó, sử dụng thuốc tăng co bóp cơ tim gây tăng ngoại tâm thu thất nên tăng loạn nhịp thất và đột tử. Các nghiên cứu đã cho thấy dobutamine làm tăng catecholamin và một số neurohormon. Trong khi đó kích hoạt của các neurohormon đã được chứng minh là có sự liên hệ với tăng tử vong [14]. Chính vì các cơ chế trên mà tác dụng không mong muốn của thuốc thường gặp là: tăng thiếu máu cơ tim, nhịp tim nhanh, rối loạn nhịp thất, co mạch ngoại biên [8] tăng tỉ lệ tử vong [14]. Trong trường hợp xuất hiện những tác dụng phụ này thì có thể giảm liều hoặc tạm thời ngừng thuốc.

Trong tổng số các bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi không gặp những rối loạn nhịp nặng trong quá trình điều trị bằng các amin giao cảm.

Những ADR thường gặp nhất trên bệnh nhân được chúng tôi ghi nhận là viêm tĩnh mạch tại chỗ tiêm truyền, một số ADR khác như mẩn ngứa nhịp nhanh, ngoại tâm thu thất thưa gặp ở một số bệnh nhân với tỉ lệ không nhiều. Các ADR này thường xảy ra ở liều $>5\mu\text{g/kg/phút}$ hơn là liều $<5\mu\text{g/kg/phút}$. Tỉ lệ xuất hiện ngoại tâm thu thất thưa cũng tương tự như các nghiên cứu lâm sàng về thuốc là khoảng 5% số bệnh nhân bị ngoại tâm thu trong quá trình truyền và tác dụng này có liên quan đến liều dùng [Thông tin từ Eli Lilly].

Dopamin và Dobutamin gây co mạch tại chỗ và hoại tử da nên ADR viêm tại chỗ xảy ra rất nhiều. Trong nghiên cứu, Dopamin 250mg và Dopamin 200mg được pha vào 500ml dịch truyền cho bệnh nhưng theo thuốc có thể pha loãng nữa để đạt nồng độ 5mg/ml hoặc thấp hơn nữa để sử dụng [Thông tin từ Eli Lilly]. Do vậy, để giảm hiện tượng viêm tại chỗ nên chẳng thuốc thuốc được pha loãng thêm và đưa thuốc vào theo đường tĩnh mạch trung tâm.

Trên tổng số bệnh nhân mức độ creatinin luôn trong giới hạn bình thường. Trong quá trình điều trị, nhìn chung enzym gan giảm có ý nghĩa.

Tuy các xét nghiệm enzym gan, creatinin, ure không hoàn toàn đánh giá được chức năng gan thận nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi do ure, creatinin ổn định, AST, ALT cải thiện trong khi điều trị nên có thể khẳng định thuốc điều trị không ảnh hưởng gì tới chức năng gan, thận. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng dùng dopamin và dobutamin liều thấp bảo vệ được thận khi dùng lợi tiểu điều trị bệnh nhân suy tim sung huyết. [39], [40].

Các thông số huyết học vẫn ở trong giới hạn bình thường suốt quá trình điều trị, chứng tỏ thuốc không gây tai biến gì trên máu.

4.3 Cách sử dụng amin giao cảm

Các bệnh nhân trong nghiên cứu đều là bệnh nhân suy tim mạn nặng, không hoặc ít đáp ứng với các thuốc điều trị suy tim thường qui, khoảng $\frac{1}{4}$ số

bệnh nhân đã bị giảm chức năng thận, khoảng $\frac{1}{2}$ số bệnh nhân đã bị suy giảm chức năng gan, do vậy bệnh nhân được cho dùng thêm các amin giao cảm để giải quyết tình trạng suy tim. Lợi ích từ việc truyền các amin giao cảm cho các bệnh nhân suy tim kháng trị đã được nhiều tác giả khẳng định [11], [12], [17], [18], [25], [27], [37], [41]]. Phác đồ truyền các thuốc co cơ tim liên tục trong điều trị suy tim giai đoạn cuối đã được hướng dẫn trong guideline của Hội Tim mạch Việt Nam cũng như ACC/AHA [7], [10].

Bác sĩ thường lựa chọn Dobutamin và/hoặc Dopamin liều thấp ($<5\mu\text{g}/\text{k}/\text{phút}$) cho bệnh nhân rồi tùy vào đáp ứng của bệnh nhân để chỉnh liều. Điều này phù hợp với cách sử dụng thuốc từ nhà sản xuất Eli Lilly (Thuốc gốc Dobutrex) là tốc độ và thời gian truyền được điều chỉnh theo đáp ứng của người bệnh, dựa trên các thông số về huyết động như tần số tim, nhịp tim, huyết áp động mạch, cung lượng tim, các dấu hiệu sung huyết phổi và tình trạng tưới máu các cơ quan.

Gần 60% bệnh nhân trong nghiên cứu sử dụng đơn độc Dopamin hoặc Dobutamin liều thấp, 94% bệnh nhân trong số này đáp ứng tốt với điều trị. Ở mức liều thấp 1-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$ Dopamin làm giãn mạch thận và mạc treo làm tăng dòng máu đến thận và số lượng nước tiểu. Dopamin liều 2-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$ làm tăng sức co bóp cơ tim. Dobutamin kích thích trực tiếp cơ tim và làm giãn hệ động mạch phản xạ, từ đó giảm hậu gánh và tăng cường cung lượng tim [4], [8], [9].

1/3 bệnh nhân được dùng phối hợp Dobutamin và Dopamin $<5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$. Phối hợp sử dụng Dobutamin và Dopamin làm tăng động mạch toàn thân, rất có lợi cho những người huyết áp thấp. Bên cạnh đó, việc phối hợp này còn làm gia tăng lưu lượng máu đến thận, lưu lượng nước tiểu và sự bài tiết natri. Hơn nữa phối hợp Dopamin và Dobutamin còn ngăn ngừa tăng áp lực ổ đầy thất vì vậy làm giảm nguy cơ phù phổi và sung huyết phổi, nhất là ở những người bệnh suy chức năng thất trái (thông tin từ Eli Lilly).

Hầu hết các báo cáo về sử dụng Dobutamin và Dopamin đều diễn tả liều lượng dựa trên thể trọng nhưng chúng tôi cũng nhận thấy các bệnh nhân trong nghiên cứu không được cân trước khi truyền tuy nhiên theo Eli Lilly thì liều tính cho kilogram thể trọng chỉ có ích đối với trẻ em và trẻ sơ sinh còn ở người lớn thể trọng không ảnh hưởng đáng kể trên hiệu quả của thuốc vì liều cần điều chỉnh tùy từng người bệnh.

Dobutamin và Dopamin đã được sử dụng từ lâu trên thế giới để điều trị suy tim giai đoạn cuối, ở một số nước có hệ thống chăm sóc sức khỏe gia đình tốt, các amin giao cảm còn được truyền liên tục hoặc ngắt quãng tại nhà cho bệnh nhân [12], [15]. Khái niệm truyền ngắt quãng các thuốc tăng co bóp cơ tim xuất hiện từ quan sát của Unverferth và cộng sự vào những năm 70 của thế kỷ trước rằng các triệu chứng lâm sàng vẫn được cải thiện nhiều tuần sau 72h truyền Dobutamin. Có lẽ vì thiếu các phương pháp khác mà thời đó truyền ngắt quãng dobutamine trở thành chiến lược phổ biến trong điều trị suy tim tiến triển [38]. Từ đó đến nay, mặc dù vẫn được sử dụng nhưng bằng chứng ủng hộ phương pháp này rất ít. Thử nghiệm DICE (Insufficienza Cardiaca Estrema) đưa ra bằng chứng truyền ngắt quãng Dobutamin làm giảm tỉ lệ nhập viện không có ý nghĩa thống kê, không cải thiện độ NYHA và có tỉ lệ tử vong gấp đôi nhóm chứng [30]. Năm 2005, ACC/AHA đã khuyến cáo không truyền ngắt quãng các thuốc tăng co bóp cơ tim cho bệnh nhân có bệnh tim thực thể trước kia hoặc hiện tại có triệu chứng cơ năng suy tim (giai đoạn C) vì dùng thuốc co cơ tim dài ngày không cải thiện triệu chứng và biểu hiện lâm sàng đồng thời lại tăng tỉ lệ tử vong [10]. Năm 2008 Hội Tim mạch Việt Nam đã xếp việc truyền liên tục thuốc co cơ tim vào chỉ định loại IIb cho các bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối [7].

Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả bệnh nhân đều được truyền amin giao cảm liên tục, thời gian trung bình $27,8 \pm 12,8$ ngày (14-94 ngày). Đây là con số gấp ở rất ít ở các nghiên cứu lâm sàng. Đa số bệnh nhân được truyền

thuốc từ 1-3 ngày, một số nghiên cứu là 10 ngày [15], [17], [21], [24], [25], [27], [38], [41], [42]] và các tác giả khẳng định rằng amin giao cảm cải thiện huyết động, cải thiện triệu chứng, khả năng gắng sức và độ NYHA.

Nghiên cứu FIRST có sử dụng Dobutamin liên tục với thời gian tương đối giống với nghiên cứu của chúng tôi: Nghiên cứu FIRST thực hiện trên 471 bệnh nhân, NYHA IIIb – IV, EF <25%. Trong số 471 bệnh nhân có 80 người được truyền liên tục Dobutamin liều trung bình 9µg/kg/p (5-12µg/kg/p), thời gian trung bình 14 ngày (7 ngày – 52 ngày), 391 bệnh nhân không dùng dobutamine. Các biến cố tim mạch, thuốc dùng kèm, tác dụng không mong muốn, khả năng gắng sức, khoảng cách 6 phút đi bộ được ghi nhận sau 2 tuần, 1 tháng, và hàng tháng. Kết quả cho thấy có sự giống nhau giữa 2 nhóm về mặt huyết động. Nhóm bệnh nhân không sử dụng dobutamin nhịp tim và cung lượng tim cải thiện tốt hơn. Nhóm có sử dụng dobutamin có tỉ lệ tử vong sau 6 tháng cao hơn hẳn so với nhóm không sử dụng dobutamin (70,5% so với 37,1%, $p = 0,0001$) và xuất hiện biến cố tim mạch đầu tiên cũng lớn hơn hẳn (85,3% so với 64,5%, $p = 0,0006$).

Sau khi điều chỉnh những đặc điểm ban đầu của bệnh nhân như tuổi, giới, phân xuất tổng máu thất trái, nguyên nhân suy tim, các thuốc giãn mạch dùng kèm, độ NYHA thì dobutamin vẫn là nhân tố độc lập quan trọng dẫn đến tử vong. Tác giả kết luận rằng sử dụng liên tục dobutamin có ý nghĩa rất hạn chế thậm chí có hại đối với các bệnh nhân suy tim tiến triển [14].

Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi dùng Dobutamin liều thấp có thể cải thiện đáng kể triệu chứng suy tim, có thể mô hình bệnh nhân của chúng tôi khác nhiều với nghiên cứu FIRST. Trong khi các bệnh nhân của chúng tôi chủ yếu là bệnh van tim với phân số tổng máu thất trái còn chưa giảm nhiều (trung bình $46,8\% \pm 17,8\%$), cơ tim còn tốt (Dd trung bình: $57,5 \pm 14,9$) thì các bệnh nhân trong nghiên cứu FIRST lại đa số là các bệnh nhân bị

bệnh cơ tim giãn, khả năng co bóp thất trái giảm rất nhiều ($EF < 25\%$), có lẽ vì vậy mà đáp ứng với amin giao cảm của 2 nghiên cứu khác nhau.

Chúng tôi chưa có điều kiện để nghiên cứu tác động lâu dài của thuốc. Dùng amin giao cảm dài ngày không phải là điều lựa chọn nhưng trong tình trạng các bệnh nhân đã trợ với các thuốc điều trị thường qui, trong điều kiện nước ta đây là giải pháp được chấp nhận. Nó góp phần cải thiện tình trạng suy tim của phần lớn bệnh nhân, cải thiện chất lượng cuộc sống khi bệnh nhân chưa thể áp dụng các biện pháp can thiệp cơ học khác.

4.4 Phân tích đáp ứng với thuốc

Qua phân tích 2 nhóm bệnh nhân có sử dụng dopamin và dobutamin, trong đó nhóm 1 có đáp ứng tốt với điều trị, bệnh nhân đỡ được ra viện hoặc được thay van, nhóm 2 không đáp ứng với điều trị, bệnh nhân không khỏi, gia đình xin về hoặc tử vong, chúng tôi nhận thấy:

Lâm sàng

Trước khi điều trị, các bệnh nhân nhóm 2 khó thở hơn và huyết áp tâm thu thấp hơn nhóm 1. Các bệnh nhân nhóm 1 tiến triển dần trong quá trình điều trị còn nhóm 2 thì triệu chứng ngày một xấu đi.

Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu đều bắt đầu cải thiện rõ ràng các triệu chứng lâm sàng ngay sau 3 ngày truyền dobutamin và dopamin. Bệnh nhân thường thấy đỡ phù, gan nhỏ lại, đi tiểu nhiều hơn, dễ chịu hơn nhiều. Tác giả Đỗ Quốc Hùng cũng khẳng định bệnh nhân thường cải thiện triệu chứng ngay trong 3 ngày đầu tiên truyền dobutamin [6]. Trong nghiên cứu lâm sàng về thuốc đã giải thích dobutamin chỉ dung nạp được một phần và trở thành có ý nghĩa thống kê sau khi truyền 72h, ảnh hưởng của dobutamin trên cung lượng tim ở thời điểm giờ thứ 72 đạt được hơn 70% so với thời điểm ở cuối giờ thứ 2 nếu truyền với tốc độ đều đặn, hiện tượng này có thể do giảm số lượng beta-adrenergic.

Trong tuần đầu tiên 91,4% bệnh nhân nhóm 1 và 61,9% bệnh nhân nhóm 2 có cải thiện tình trạng lâm sàng rõ rệt. Một số ít có cải thiện sau 14 ngày (1,7% các bệnh nhân nhóm 1). Số bệnh nhân không có chuyển biến sau 14 ngày (38,1% bệnh nhân nhóm 2) là đồng nghĩa với tiên lượng xấu.

Sinh hoá máu:

Đặc điểm nổi bật nhất là nồng độ Na^+ và Cl^- trong máu ban đầu của bệnh nhân nhóm 2 thấp (nồng độ Na^+ máu trung bình nhóm 2: $131 \pm 5,8$ mmol/L) trong khi các chỉ số này lại bình thường ở nhóm 1 (nồng độ Na^+ máu trung bình nhóm 1: $132,9 \pm 6,2$ mmol/L). Mà theo Packer và cộng sự thì nồng độ Na huyết tương là dấu hiệu tiên đoán bệnh nhân suy tim nặng, hầu hết các bệnh nhân có mức Na^+ thấp đều có thời gian sống ngắn [29]. Cùng quan điểm như Packer, Forfia và cộng sự đã chứng minh được rằng nồng độ Na^+ máu thấp có liên quan chặt chẽ đến suy tim phải và tỉ lệ tử vong cao. Những bệnh nhân có mức Na^+ máu thấp bị suy tim nặng hơn, ứ trệ tuần hoàn ngoại biên nhiều hơn, tỉ lệ bệnh nhân phải nhập viện lớn hơn so với người có mức Na^+ bình thường. Những người bị Na^+ máu thấp có áp lực nhĩ phải cao hơn, thể tích nhát bóp thấp hơn, tỉ lệ khối thất phải/ thất trái lớn hơn mặc dù cùng áp lực động mạch phổi. Tỉ lệ sống sót 1 và 2 năm cho bệnh nhân Na^+ máu bình thường, Na^+ máu thấp lần lượt là 93%, 85% 38%, 15%. Sau khi điều chỉnh phân độ suy tim, thuốc lợi tiểu, cũng như áp lực nhĩ phải và chỉ số tim các tác giả vẫn nhận thấy Na^+ là yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh nhân suy tim [19].

Nồng độ Na^+ , Cl^- của các bệnh nhân nhóm 2 lại tiếp tục giảm xuống rất thấp trong suốt quá trình điều trị (nồng độ Na^+ , Cl^- lần lượt sau 2 tuần: $128,5 \pm 6,8$ mmol/L; $92,5 \pm 6,8$ mmol/L, khi kết thúc điều trị $126,6 \pm 7,1$ mmol/L; 90 ± 8 mmol/L) như vậy có thể nói tình trạng giảm Na^+ máu ở nhóm 2 là dai dẳng. Các bệnh nhân nhóm 1 vẫn giữ mức Na^+ máu bình thường trong cả quá trình điều trị. Trong khi đó theo thử nghiệm ESCAPE thì hạ Na dai dẳng là một yếu tố độc lập tiên đoán nguy cơ tử vong, khả năng tái

nhập viện mặc dù có cải thiện trên lâm sàng và huyết động tương tự như những bệnh nhân không bị Na^+ máu thấp. Các tác giả đã coi nồng độ Na^+ máu là 1 biến liên tục và tiến hành đánh giá sự liên quan giữa nồng độ Na^+ máu với khả năng tử vong, tỉ lệ tái nhập viện sau khi ra viện trong 6 tháng. Kết quả cho thấy ratio nguy cơ cho mỗi 3 mEq/l giảm Na^+ là 1,23; trong khoảng tin cậy 95% là 1.05-1.43, sau khi kiểm soát các biến ban đầu và đáp ứng lâm sàng, các tác giả thấy rằng: các bệnh nhân hạ Na^+ dai dẳng tăng tử vong do mọi nguyên nhân (31% so với 16%; ratio 1,82) ($p=0.04$), tái nhập viện (62% so với 43%; ratio 1,54) ($P=0,01$) so với bệnh nhân có mức Na^+ bình thường [20].

Các thông số ure, creatinin, ASAT, ALAT của bệnh nhân nhóm 2 trước và sau điều trị đều cao hơn giá trị bình thường chứng tỏ rằng chức năng gan, thận bị suy tiếp tục suy giảm. Chúng tôi không khẳng định đây là ADR của thuốc vì các bệnh nhân suy tim quá nặng, khả năng tưới máu các cơ quan giảm, ứ trệ dịch ngoại bào.

Ở các bệnh nhân nhóm 1 nồng độ ure và creatinin trong máu trước và sau điều trị hoàn toàn trong giới hạn cho phép, điều này đồng nghĩa với chức năng thận các bệnh nhân nhóm 1 là bình thường suốt quá trình điều trị. Nồng độ ASAT, ALAT trước điều trị cao hơn giá trị bình thường nhưng sau 2 tuần điều trị nồng độ 2 enzyme này giảm rõ rệt, và mức độ giảm men gan được duy trì đến khi kết thúc điều trị, điều này chứng minh rằng mức độ phá hủy tế bào gan ở các bệnh nhân nhóm 1 giảm đi có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị.

Siêu âm tim :

Trước điều trị, phân số tổng máu của bệnh nhân ở 2 nhóm không khác nhau có ý nghĩa, sau điều trị, phân số tổng máu của bệnh nhân nhóm 2 có xu hướng giảm, các bệnh nhân nhóm 1 tăng khoảng 1-2%. Theo nhiều nghiên cứu thì % EF cứ giảm 5% thì sau 1 năm tỉ lệ tử vong tăng lên gấp 2 lần. Theo nghiên cứu của Gradman và cộng sự về các yếu tố tiên lượng tử vong và đột

tử ở bệnh nhân suy tim thì phân số tổng máu thất trái được xác định có liên quan đến tử vong nhiều nhất ($p=0,006$). (27% bệnh nhân EF ≤ 20 tử vong so với 7% bệnh nhân có EF ≥ 30).

Các bệnh nhân 2 nhóm đều đường kính thất trái cuối thì tâm trương và cuối thì tâm thu lớn mức độ vừa. Sau điều trị, không có biến đổi các chỉ số này ở bệnh nhân nhóm 2 nhưng ở các bệnh nhân nhóm 1, Dd, Ds giảm đi có ý nghĩa rõ rệt chứng tỏ tim co bóp tốt hơn, thể tích máu tổng đi sau mỗi nhát bóp tăng lên, tăng tưới máu đến các cơ quan.

Áp lực động mạch phổi ở cả hai nhóm tăng cao, sau điều trị các bệnh nhân nhóm 2 không thay đổi được áp lực động mạch phổi nhưng các bệnh nhân nhóm 1 giảm được từ 4-5 mmHg, chứng tỏ máu đỡ bị ứ trệ ở ngoại biên.

Phân tích 63 bệnh nhân không đáp ứng với điều trị chúng tôi dự báo một số yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị là:

- Chức năng thất trái suy giảm
- Nồng độ ion Na^+ và Cl^- trong máu thấp.
- Đáp ứng trên lâm sàng với điều trị chậm.
- Chức năng gan, thận không được cải thiện trong quá trình điều trị.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 296 hồ sơ bệnh án của những bệnh nhân suy tim nặng, không hoặc ít đáp ứng với các thuốc điều trị suy tim thường qui được điều trị phối hợp bằng các amin giao cảm dài ngày chúng tôi nhận thấy:

1. Dobutamin và/hoặc Dopamin sử dụng với liều thấp ($<5\mu\text{g/kg/phút}$), dài ngày đã góp phần làm thuyên giảm các triệu chứng suy tim trên lâm sàng, cải thiện phân số tổng máu thất trái, giảm áp lực động mạch phổi của bệnh nhân suy tim nặng. Thuốc góp phần cải thiện chức năng gan, thận và đưa bệnh nhân ra khỏi tình trạng suy tim nặng với tỉ lệ 78,7% bệnh nhân được xuất viện. Những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị bằng Dobutamin và/hoặc Dopamin là những bệnh nhân suy tim nặng trên lâm sàng (NYHA III- IV), không cải thiện các thông số siêu âm tim và chức năng gan thận trong quá trình điều trị, nồng độ Na^+ và Cl^- máu thấp.
2. Thuốc không gây biến chứng nặng trên lâm sàng và cận lâm sàng ở tất cả các bệnh nhân điều trị. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất của thuốc là viêm tĩnh mạch nông tại nơi tiêm truyền, có thể khỏi không để lại di chứng.

KIẾN NGHỊ

1. Nghiên cứu tiến cứu để có đầy đủ hơn các thông số đánh giá mức độ suy tim.
2. Nghiên cứu dài hơn sau khi bệnh nhân dừng truyền dopamin và dopamin để xác định hiệu quả lâu dài của các amin giao cảm.
3. Có thể sử dụng Dobutamin và/hoặc Dopamin liều thấp kéo dài cho những bệnh nhân suy tim nặng không hoặc ít đáp ứng với các thuốc điều trị thường qui nếu tình trạng suy tim trên lâm sàng được cải thiện trong 2 tuần đầu (nhất là sau 3 ngày đầu tiên) của quá trình điều trị nhưng vẫn phụ thuộc và Dobutamin và /hoặc Dopamin. Một số dấu hiệu cận lâm sàng có giá trị dự báo đáp ứng với điều trị của bệnh nhân đó là phân số tổng máu tăng, áp lực động mạch phổi có xu hướng thuyên giảm, chức năng gan, thận được cải thiện và nồng độ Na^+ và Cl^- không giảm đi trong quá trình điều trị. Nếu tình trạng của những bệnh nhân này chưa cải thiện nhiều thì có thể nâng liều Dobutamin/ Dopamin lên mức 5-10 $\mu\text{g/kg/phút}$ hoặc dùng phối hợp cả 2 thuốc cho đến khi người bệnh có thể ra viện.

MỤC LỤC

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC CÁC HÌNH

ĐẶT VẤN ĐỀ 1

Chương 1. TỔNG QUAN 3

1.1 Bệnh suy tim 3

1.1.1 Định nghĩa..... 3

1.1.2 Triệu chứng 3

1.1.3 Phân độ suy tim 4

1.1.3.1 Phân độ suy tim theo NYHA. 4

1.1.3.2 Phân loại mức độ suy tim trên lâm sàng..... 5

1.1.3.3 Phân độ suy tim theo ACC/AHA năm 2001..... 6

1.2 Điều trị suy tim 6

1.2.1 Nguyên tắc điều trị suy tim..... 6

1.2.2 Phác đồ điều trị suy tim theo khuyến cáo của Hội tim mạch học Việt Nam và ACC/AHA..... 7

1.2.3 Thuốc điều trị suy tim..... 9

1.2.4 Các amine giao cảm..... 11

1.2.4.1 Dopamine..... 12

1.2.4.2 Dobutamine..... 15

1.2.4.3 Một số nghiên cứu về dobutamin và dopamin 18

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 23

2.1 Đối tượng nghiên cứu 23

2.1.1 Tiêu chuẩn lựa chọn..... 23

2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ..... 23

2.2 Phương pháp nghiên cứu	23
2.2.1 Qui định thời điểm đánh giá, liều lượng thuốc và mức độ đáp ứng với điều trị	23
2.2.2 Tiêu chí đánh giá.....	24
2.2.2.1 Lâm sàng.....	24
2.2.2.2 Cận lâm sàng.....	25
2.2.2.3 Tác dụng không mong muốn	25
2.3 Xử lý số liệu.....	26
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	27
3.1 Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu	27
3.1.1 Đặc điểm về tuổi và giới	27
3.1.2 Nguyên nhân suy tim	29
3.1.3 Triệu chứng lâm sàng trước điều trị	29
3.1.4 Các thông số siêu âm tim trước điều trị.....	31
3.1.5 Các thông số sinh hoá máu trước điều trị.....	32
3.1.6 Các thuốc điều trị phối hợp.....	33
3.2 Đánh giá hiệu quả điều trị bằng amin giao cảm	34
3.2.1 Thay đổi triệu chứng lâm sàng.....	34
3.2.2 Thay đổi các thông số cận lâm sàng.....	37
3.2.2.1 Trên siêu âm tim	37
3.2.2.2 Trên các thông số sinh hoá máu	38
3.2.3 Đánh giá những tác dụng không mong muốn	39
3.2.3.1 Trên sinh hoá máu.....	39
3.2.3.2 Trên các thông số huyết học	39
3.2.3.3 Trên lâm sàng.....	39
3.2.4 Tình trạng bệnh nhân khi ra viện.....	40
3.3 Phân tích đáp ứng với điều trị.....	41

3.3.1. Lâm sàng trước điều trị của 2 nhóm bệnh nhân	41
3.3.2 Cận lâm sàng trước điều trị của 2 nhóm bệnh nhân	42
3.3.2.1 Xét nghiệm sinh hoá máu	42
3.3.2.2 Siêu âm tim	43
3.3.3 Hiệu quả điều trị amin giao cảm trên 2 nhóm bệnh nhân.	44
3.3.3.1 Thay đổi trên lâm sàng	44
.....	44
3.3.3.2 Sự thay đổi các thông số xét nghiệm sinh hoá	46
3.3.3.3 Sự thay đổi các thông số siêu âm tim	48
3.4 Cách sử dụng amin giao cảm.....	49
Chương 4. BÀN LUẬN	53
4.1 Thay đổi trên lâm sàng và cận lâm sàng sau khi điều trị bằng amin giao cảm.....	53
4.1.1 Trên lâm sàng.....	53
4.1.2 Trên cận lâm sàng.....	55
4.2 Tác dụng không mong muốn	56
4.3 Cách sử dụng amin giao cảm.....	57
4.4 Phân tích đáp ứng với thuốc	61
PHỤ LỤC	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Tiêu chuẩn Framingham giúp chẩn đoán suy tim [7].	4
Bảng 1.2. Tiêu chuẩn châu Âu [6].	4
Bảng 1.3. Phân loại mức độ suy tim theo NYHA	5
Bảng 1.4. Phân loại mức độ suy tim trên lâm sàng	5
Bảng 1.5. Phân loại mức độ suy tim theo ACC/ AHA	6
Bảng 1.6. Các giai đoạn trong sự tiến triển của suy tim cùng biện pháp điều trị	8
Bảng 1.7. Các receptor của Dobutamin và Dopamin	11
Bảng 1.8. Vị trí tác dụng của các catecholamin trên receptor [22].	11
Bảng 1.9. Một số nghiên cứu về dopamin và dobutamin	18
Bảng 3.1. Đặc điểm của bệnh nhân về tuổi và giới	27
Hình 3.1. Biểu đồ phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi	28
Hình 3.2. Phân bố theo giới tính	28
Bảng 3.2. Nguyên nhân suy tim.	29
Hình 3.3. Các nguyên nhân gây suy tim	29
Bảng 3.3. Các triệu chứng lâm sàng trước điều trị	30
Bảng 3.4. Các thông số siêu âm tim trước điều trị	31
Bảng 3.5. Xét nghiệm sinh hóa trước điều trị	32
Bảng 3.6. Các thuốc điều trị phối hợp	34
Bảng 3.7. Thay đổi triệu chứng lâm sàng trong quá trình điều trị	35
Bảng 3.8. Sự thay đổi độ NYHA sau điều trị	36
Bảng 3.9. Paired-sample T Test đối với các triệu chứng lâm sàng	36
Bảng 3.10. Sự thay đổi các thông số siêu âm tim trong quá trình điều trị.	37
Bảng 3.11. Sự thay đổi xét nghiệm sinh hoá trong quá trình điều trị	38

Bảng 3.12. Sự thay đổi các thông số huyết học trong quá trình điều trị	39
Bảng 3.13. Tỷ lệ % các ADR trên lâm sàng theo liều dùng.....	40
Bảng 3.14. Tình trạng của bệnh nhân khi ra viện.....	40
Bảng 3.15. Đặc điểm lâm sàng của 2 nhóm bệnh nhân trước điều trị..	41
Bảng 3.16. Thông số sinh hoá máu của 2 nhóm bệnh nhân trước điều trị	43
Bảng 3.17. Thông số siêu âm tim của bệnh nhân 2 nhóm trước điều trị	43
Bảng 3.18. Thay đổi triệu chứng lâm sàng khi truyền amin của bệnh nhân nhóm 1	44
Bảng 3.19. Thay đổi triệu chứng lâm sàng khi điều trị trên bệnh nhân nhóm 2	45
Bảng 3.20. Thời gian tiến triển tốt lên trên lâm sàng	46
Bảng 3.21. Xét nghiệm sinh hoá trong quá trình điều trị ở nhóm 1	47
Bảng 3.22. Xét nghiệm sinh hoá trong quá trình điều trị ở nhóm 2	47
Bảng 3.23. Siêu âm tim của nhóm 1 trong quá trình điều trị	48
Bảng 3.24. Siêu âm tim của nhóm 2 trong quá trình điều trị	49
Bảng 3.25. Sử dụng thuốc amin giao cảm	50
Bảng 3.26. Liều lượng và thời gian điều trị amin giao cảm ở 2 nhóm.	51
DANH MỤC HÌNH	
Hình 1.1. Cơ chế tác dụng của amin giao cảm	12
Hình 1.2. Tác động của dopamine và dobutamine lên huyết động [35]	17
Hình 3.1. Biểu đồ phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi	28
Hình 3.2. Phân bố theo giới tính	28
Hình 3.3. Các nguyên nhân gây suy tim	29