

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

LÊ THỊ THU HƯƠNG

BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

TRÊN BỆNH NHÂN SUY TIM:

TẦN SUẤT, ĐẶC ĐIỂM CYTOKINE

VÀ C-REACTIVE PROTEIN TRONG MÁU, TIÊN LƯỢNG

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH – NĂM 2018

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

LÊ THỊ THU HƯƠNG

**BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH
TRÊN BỆNH NHÂN SUY TIM:
TẦN SUẤT, ĐẶC ĐIỂM CYTOKINE
VÀ C-REACTIVE PROTEIN TRONG MÁU, TIÊN LƯỢNG**

Ngành: Nội khoa

Mã số: 9720107

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS. TS. BS. Châu Ngọc Hoa**
- 2. TS. BS. Nguyễn Thị Tố Như**

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH – NĂM 2018

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Người cam đoan

LÊ THỊ THU HƯƠNG

MỤC LỤC

TRANG PHỤ BÌA

LỜI CAM ĐOAN

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC THUẬT NGỮ ANH VIỆT

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC CÁC HÌNH, BIỂU ĐỒ, SƠ ĐỒ

MỞ ĐẦU.....	1
MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU.....	3
CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	4
1.1. Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và viêm toàn thân.....	4
1.2. Suy tim và viêm toàn thân.....	9
1.3. Liên quan giữa bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim.....	15
1.4. Tình hình nghiên cứu trong nước và trên thế giới.....	31
CHƯƠNG 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	38
2.1. Địa điểm, đối tượng nghiên cứu.....	38
2.2. Phương pháp nghiên cứu và xử lý số liệu.....	39
2.3. Phân tích thống kê.....	59
2.4. Cách khắc phục sai số.....	61
2.5. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.....	62
CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	63
3.1. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu.....	64
3.2. Tần suất bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trên bệnh nhân suy tim.....	70
3.3. Đặc điểm cytokine và CRP-hs trong máu bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim.....	71
3.4. Tiên lượng của bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính....	76
CHƯƠNG 4 BÀN LUẬN.....	87
4.1. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu.....	87

4.2. Tần suất bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trên bệnh nhân suy tim.....	96
4.3. Đặc điểm cytokine và CRP-hs trong máu bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim.....	103
4.4. Tiên lượng của bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính..	112
HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI.....	125
KẾT LUẬN.....	126
KIẾN NGHỊ.....	128
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	
Phụ lục 1. Chông chỉ định và các lưu ý khi đo hô hấp ký ở bệnh nhân tim mạch	
Phụ lục 2. Bảng thu thập số liệu	
Phụ lục 3. Phiếu đồng thuận tham gia nghiên cứu	
Phụ lục 4. Minh họa kết quả hô hấp ký và siêu âm tim của bệnh nhân	
Phụ lục 5. Danh sách bệnh nhân tham gia nghiên cứu	

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Tiếng Anh

Chữ viết tắt	Chữ gốc	Nghĩa
ACCF/AHA	The American College of Cardiology Foundation/American Heart Association	Trường môn Tim Hoa kỳ/ Hội Tim Hoa kỳ
ATS/ERS	American Thoracic Society/ European Respiratory Society	Hội Lồng ngực Hoa kỳ/ Hội Hô hấp châu Âu
AUC	Area Under the Curve	Diện tích dưới đường cong
BMI	Body Mass Index	Chỉ số khối cơ thể
BNP	B-type Natriuretic Peptide	Peptide lợi niệu loại B
CAT	COPD Assessment Test	Trắc nghiệm đánh giá BPTNMT
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
CCL	Chemokine (C-C motif) ligand	Phối tử chemokine (kiểu C-C)
CRP	C-Reactive Protein	Protein phản ứng C
EF	Ejection Fraction	Phân suất tổng máu
ESC	European Society of Cardiology	Hội Tim châu Âu
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 second	Thể tích khí thở ra tối đa trong 1 giây đầu
FVC	Forced Vital Capacity	Dung tích sống gắng sức
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	Chiến lược toàn cầu về bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
HR	Hazard Ratio	Tỷ số nguy hại
IL	Interleukin	Interleukin
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1	Protein hoá hướng động tế bào

		đơn nhân-1
MMP	Matrix MetalloProteinase	Men tiêu hủy chất nền
mMRC	Modified British Medical Research Council	Hội đồng nghiên cứu Y khoa Anh quốc cải biên
NYHA	New York Heart Association	Hội Tim New York
PPAR	Peroxisome Proliferator Activated Receptors	Thụ thể kích hoạt tăng sinh peroxisome
TNF	Tumor Necrosis Factor	Yếu tố hoại tử khối u
LABA	Long-Acting Beta Agonists	Đồng vận beta 2 tác dụng kéo dài
LAMA	Long-Acting Muscarinic Antagonist	Đối vận muscarinic tác dụng kéo dài
OR	Odds Ratio	Tỷ số chênh
RR	Risk Ratio	Tỷ số nguy cơ
TLC	Total Lung Capacity	Tổng dung lượng phổi

Tiếng Việt

Chữ viết tắt	Chữ gốc
BCĐNTT	Bạch cầu đa nhân trung tính
BPTNMT	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
BTTMCB	Bệnh tim thiếu máu cục bộ
ĐLC	Độ lệch chuẩn
KTC	Khoảng tin cậy
NMCT	Nhồi máu cơ tim
UCMC	Ức chế men chuyển
UCTT	Ức chế thụ thể angiotensin II

DANH MỤC THUẬT NGỮ ANH VIỆT

Tiếng Anh	Nghĩa tiếng Việt
Biomass	Chất đốt sinh khối
Categorical (variable)	(Biến số) phân loại
Charlson Comorbidity Index	Chỉ số bệnh đồng mắc Charlson
Cox proportional hazards models	Mô hình hồi quy Cox
Event - free survival	Sống còn không biến cố
Hazard ratio (HR)	Tỷ số nguy hại
Nominal (variable)	(Biến số) Danh định
Pulmonary hyperinflation	Căng phòng phổi
Lost to follow up	Mất theo dõi
Odds ratio (OR)	Tỷ số chênh
Oxidative stress	Gánh nặng oxy hóa
Prevalence	Tần suất; tỷ lệ lưu hành; tỷ lệ hiện mắc
Pulmonary inflammation	Viêm tại phổi
Rate	Tỷ suất
Relative risk (RR)	Nguy cơ tương đối
Survival analysis	Phân tích sống còn
Systemic inflammation	Viêm toàn thân

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Tóm tắt các thay đổi sinh lý bệnh học ở bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ảnh hưởng lên chức năng tim.....	24
Bảng 1.2. Thay đổi sinh lý bệnh học trong suy tim ảnh hưởng lên chức năng phổi.	25
Bảng 1.3. Tần suất bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ở bệnh nhân suy tim trong các nghiên cứu	31
Bảng 1.4. Tóm tắt nghiên cứu tiên lượng của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trên bệnh nhân suy tim	35
Bảng 2.1. Phân mức độ nặng của giới hạn luồng khí trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	45
Bảng 2.2. Phân nhóm bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính theo GOLD 2018	45
Bảng 2.3. Giá trị các biến số sử dụng trong nghiên cứu	50
Bảng 3.1. Đặc điểm dân số học của bệnh nhân nghiên cứu.....	64
Bảng 3.2. Bệnh đồng mắc: so sánh giữa nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.....	65
Bảng 3.3. Thuốc điều trị: so sánh giữa nhóm suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	65
Bảng 3.4. Đặc điểm siêu âm tim của nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.....	67
Bảng 3.5. Đặc điểm hô hấp ký của nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	68
Bảng 3.6. So sánh đặc điểm lâm sàng của phân nhóm bệnh nhân được xét nghiệm cytokine, CRP-hs so với toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu	69
Bảng 3.7. Tỷ lệ chẩn đoán bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính dưới mức và quá mức ở bệnh nhân suy tim	70
Bảng 3.8. Định lượng nồng độ CRP-hs và các cytokine trong máu của bệnh nhân .	71

Bảng 3.9. So sánh nồng độ cytokine và CRP-hs ở bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.....	71
Bảng 3.10. Tỷ lệ bệnh nhân suy tim có nồng độ CRP-hs và cytokine tăng.....	72
Bảng 3.11. Tương quan Spearman giữa nồng độ cytokine với FEV ₁ , FVC, FEV ₁ /FVC ở bệnh nhân suy tim	72
Bảng 3.12. Tương quan Spearman giữa nồng độ cytokine với FEV ₁ , FVC, FEV ₁ /FVC ở bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	73
Bảng 3.13. Diện tích dưới đường cong ROC biểu diễn liên quan giữa nồng độ IL-6, IL-8, TNF- α , CRP-hs và nhập viện ở bệnh nhân suy tim đồng mắc hay không với bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	74
Bảng 3.14. Diện tích dưới đường cong ROC biểu diễn liên quan giữa nồng độ IL-6, IL-8, TNF- α , CRP-hs và tử vong ở bệnh nhân suy tim đồng mắc hay không với bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	74
Bảng 3.15. Tỷ suất không nhập viện tích lũy của bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.....	77
Bảng 3.16. Phân tích hồi quy Cox đơn biến trong dự đoán nhập viện do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân suy tim đồng mắc hay không với bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	79
Bảng 3.17. Phân tích hồi quy Cox đa biến trong dự đoán nhập viện do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân suy tim đồng mắc hay không với bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.	80
Bảng 3.18. Nguyên nhân nhập viện của bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	81
Bảng 3.19. Tỷ suất sống còn tích lũy của bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.....	82
Bảng 3.20. Phân tích hồi quy Cox đơn biến trong dự đoán tử vong do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân suy tim	84
Bảng 3.21. Phân tích hồi quy Cox đa biến trong dự đoán tử vong do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân suy tim đồng mắc hay không với bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	85

Bảng 4.1. Tần suất bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trên bệnh nhân suy tim	98
Bảng 4.2. Tiên lượng bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính qua các nghiên cứu trên bệnh nhân suy tim ổn định	119

DANH MỤC CÁC HÌNH, BIỂU ĐỒ, SƠ ĐỒ

Hình

Hình 1.1. Kích hoạt hệ thống và viêm mạn tính trong suy tim.....	11
Hình 1.2. Phát triển các nguyên lý sinh lý bệnh của suy tim và khái niệm điều trị hiện tại	14
Hình 1.3. Cơ chế chung và tương tác giữa bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim	19
Hình 1.4. Cơ chế góp phần tăng hoạt tính giao cảm ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và hậu quả lên bệnh tim mạch đồng mắc	21
Hình 1.5. Vách liên thất phòng sang trái thì tâm trương, vách liên thất phẳng và trạng thái bình thường của tâm thất	22
Hình 1.6. Khái niệm viêm toàn thân như là cơ chế sinh lý bệnh học nền liên quan giữa bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và bệnh tim mạch.....	26
Hình 1.7. Ảnh hưởng của viêm toàn thân trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và liên quan các bệnh đồng mắc, bao gồm suy tim	26
Hình 1.8. Tác động của viêm toàn thân trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính lên mạch máu	27
Hình 2.1. Máy đo hô hấp ký hiệu KoKo Spirometer	42
Hình 2.2 Máy Evidence Investigator	43

Biểu đồ

Biểu đồ 3.1. Phân độ suy tim NYHA của nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.....	67
Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân dựa vào độ nặng bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính theo phân độ tắc nghẽn đường thở GOLD.....	69
Biểu đồ 3.3. Đường cong ROC biểu diễn liên quan giữa nồng độ IL-6 và tử vong ở bệnh nhân suy tim	75

Biểu đồ 3.4. Đường cong sống còn Kaplan - Meier ở bệnh nhân có nồng độ IL-6 \geq 3,93 pg/ml và bệnh nhân có nồng độ IL-6 < 3,93 pg/ml.	76
Biểu đồ 3.5. Đường cong Kaplan - Meier biểu diễn nhập viện ở bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.....	78
Biểu đồ 3.6. Đường cong sống còn Kaplan-Meier ở bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính..	83
Biểu đồ 3.7. Nguyên nhân tử vong của bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	86

Sơ đồ

Sơ đồ 1.1. Sơ đồ chẩn đoán suy tim trong tình huống không cấp cứu.....	10
Sơ đồ 2.1. Các bước tiến hành nghiên cứu	51
Sơ đồ 3.1. Sơ đồ nghiên cứu	63

MỞ ĐẦU

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) và suy tim mạn là hai rối loạn bệnh lý thường gặp trong thực hành lâm sàng [84], [147]. Tính riêng tại Mỹ, 14 triệu người bị BPTNMT và hơn 5 triệu người bị suy tim mạn [86], [127]. Tại Việt Nam, ước tính khoảng 6,7% dân số bị BPTNMT [179] và chưa có số liệu thống kê chính thức về tỷ lệ mắc suy tim. Hiện nay có nhiều tiến bộ trong phòng ngừa, chẩn đoán và điều trị nhưng BPTNMT lẫn suy tim vẫn là những nguyên nhân hàng đầu gây tàn phế và tử vong trên thế giới [84], [147].

Tần suất của cả BPTNMT lẫn suy tim đều tăng theo tuổi và khi tuổi thọ trung bình tăng lên thì sự kết hợp giữa BPTNMT và suy tim sẽ tăng theo. Một số nghiên cứu cho thấy BPTNMT và suy tim thường phối hợp với một tỷ lệ khá cao: tỷ lệ suy tim là khoảng 20,5% ở bệnh nhân BPTNMT, tỷ lệ BPTNMT ở bệnh nhân suy tim dao động từ 9% đến 43,8% [100], [198].

Trên lâm sàng, BPTNMT thường bị bỏ sót ở bệnh nhân suy tim do các triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng trùng lặp. Nghiên cứu cho thấy trong những bệnh đồng mắc thường gặp ở bệnh nhân suy tim thì BPTNMT thường không được chẩn đoán hoặc bị chẩn đoán chậm trễ nhất [127]. BPTNMT nếu không được phát hiện ở bệnh nhân suy tim thì việc lạm dụng thuốc tim mạch có thể gây ra tác dụng bất lợi đối với BPTNMT, và ngược lại [180]. Phát hiện sớm và điều trị BPTNMT ở bệnh nhân suy tim là rất quan trọng vì có thể làm cải thiện tỷ lệ tử vong và các biến cố tim mạch cho bệnh nhân [60], [63], [173].

Sự kết hợp khá phổ biến giữa BPTNMT và suy tim có thể được giải thích do chung yếu tố nguy cơ và một số cơ chế sinh bệnh học, cũng như tương tác lẫn nhau. Đặc biệt gần đây, nghiên cứu cơ chế bệnh sinh của mối liên quan giữa BPTNMT và bệnh tim mạch tập trung vào vấn đề viêm toàn thân. Nhiều bằng chứng của tăng viêm toàn thân mạn tính ở cả suy tim mạn lẫn BPTNMT, đáng chú ý là có những điểm tương đồng trong tình trạng viêm ở cả hai bệnh [38], [58], [193]. Nhiều dấu ấn viêm tăng trong máu bệnh nhân BPTNMT như: C-reactive protein (CRP), surfactant protein D (SP-D), fibrinogen; các cytokine như: interleukin-6 (IL-6),

interleukin-8 (IL-8), yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF- α),...và nồng độ của chúng liên quan đến suy giảm chức năng phổi, tiên lượng của BPTNMT và cũng liên quan đến tàn phế và tử vong do nguyên nhân tim mạch ở BPTNMT [38], [194]. Đối với suy tim, viêm toàn thân liên quan với mức độ suy tim và các kết cục lâm sàng bất lợi của bệnh nhân [56], [72], [95]. Viêm toàn thân là cơ sở lý thuyết cho các nghiên cứu phát triển thuốc điều trị mới trong BPTNMT lẫn suy tim trong những năm gần đây [36], [167].

Trên thế giới, nghiên cứu BPTNMT trên bệnh nhân suy tim còn khá mới, bước đầu cho biết một số thông tin về tần suất, điều trị, tiên lượng, tăng cảnh báo về sự kết hợp quan trọng nhưng thường bị bỏ sót này. Tuy nhiên, gánh nặng thật sự của BPTNMT ở bệnh nhân suy tim khó đánh giá chính xác vì số lượng nghiên cứu còn khá ít; sử dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán khác nhau và đáng lưu ý là chỉ một số ít nghiên cứu thực hiện đo hô hấp ký là tiêu chuẩn bắt buộc để chẩn đoán BPTNMT theo khuyến cáo của các hướng dẫn hiện hành trên thế giới [84], [172].

Gần đây, có nhiều nghiên cứu tiến hành nhằm tìm hiểu vấn đề viêm toàn thân ở bệnh nhân BPTNMT hay suy tim riêng lẻ, nhưng hầu như rất ít thông tin về viêm toàn thân khi suy tim mạn và BPTNMT cùng tồn tại. Người ta chưa biết liệu sự kết hợp của hai bệnh lý này có dẫn đến tăng viêm toàn thân so với suy tim mạn riêng lẻ hay không

Ở Việt Nam, cho đến nay số lượng nghiên cứu mô tả bệnh lý tim mạch trên bệnh nhân BPTNMT còn khá khiêm tốn [1], [2], [4], [12]. Mặt khác, ảnh hưởng của BPTNMT trên bệnh nhân tim mạch, mà cụ thể là suy tim chưa được quan tâm.

Xuất phát từ nhu cầu đánh giá gánh nặng và ảnh hưởng của BPTNMT trên bệnh nhân suy tim, cũng như đặc điểm viêm toàn thân ở những bệnh nhân này, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu “Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trên bệnh nhân suy tim: tần suất, đặc điểm cytokine và C-reactive protein trong máu, tiên lượng”.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Xác định tần suất bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trên bệnh nhân suy tim.
 - Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu.
 - Xác định tần suất bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trên bệnh nhân suy tim.
2. Nghiên cứu đặc điểm IL-6, IL-8, TNF- α , CRP-hs ở bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính:
 - Định lượng nồng độ IL-6, IL-8, TNF- α , CRP-hs ở bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.
 - So sánh nồng độ của IL-6, IL-8, TNF- α , CRP-hs ở bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính với bệnh nhân suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.
 - Xác định hệ số tương quan giữa IL-6, IL-8, TNF- α , CRP-hs với mức độ tắc nghẽn đường thở (FEV₁; FEV₁/FVC).
 - Kiểm định sự liên quan giữa IL-6, IL-8, TNF- α , CRP-hs với tiên lượng (nhập viện, tử vong).
3. Kiểm định sự liên quan giữa bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đồng mắc với tiên lượng (nhập viện, tử vong) của bệnh nhân suy tim.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH VÀ VIÊM TOÀN THÂN

1.1.1. Định nghĩa và tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Định nghĩa BPTNMT của “Chiến lược toàn cầu về BPTNMT” (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD) cập nhật năm 2018: BPTNMT là một bệnh phổ biến, có thể phòng ngừa và điều trị được, đặc trưng bởi triệu chứng hô hấp và giới hạn luồng khí dai dẳng do bất thường của đường thở và/hoặc phế nang thường gây ra bởi tiếp xúc quan trọng với các hạt hay khí độc [84].

Chẩn đoán BPTNMT: theo “Chiến lược toàn cầu về BPTNMT” (GOLD) năm 2018: BPTNMT được định nghĩa khi tỷ số FEV₁/ FVC sau nghiệm pháp giãn phế quản < 0,7 trên hô hấp ký, có triệu chứng phù hợp (khó thở, ho hay khạc đàm mạn tính) và có phơi nhiễm quan trọng với các yếu tố nguy cơ [84].

1.1.2. Viêm toàn thân trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

1.1.2.1. Cơ chế gây viêm toàn thân trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Nguồn gốc viêm toàn thân trong BPTNMT được cho là do nhiều cơ chế. Viêm toàn thân có thể bắt nguồn từ nhu mô phổi viêm, làm “tràn” phân tử tiền viêm từ phổi hoặc bằng cách kích hoạt các tế bào viêm (bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đơn nhân và bạch cầu lympho) trong quá trình di chuyển qua tuần hoàn phổi [196]. Khói thuốc lá là yếu tố nguy cơ chính của BPTNMT vốn có khả năng sinh ra viêm toàn thân [37]. Thay đổi sinh bệnh học xảy ra trong phổi bệnh nhân BPTNMT như tình trạng thiếu oxy và căng phồng phổi (pulmonary hyperinflation) cũng có thể dẫn đến viêm toàn thân [17]. Viêm toàn thân trong BPTNMT còn được cho là một phần của quá trình lão hóa bình thường [37]. Các cơ quan khác như cơ xương, gan, tủy xương,...cũng góp phần sản xuất các cytokine viêm trong BPTNMT [17].

1.1.2.2. Đặc điểm viêm toàn thân trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

BPTNMT được đặc trưng bởi tiến trình viêm tiến triển ở đường hô hấp, nhu mô và mạch máu phổi, đáp ứng với nhiều loại khí hoặc các hạt độc hại (chủ yếu là

khối thuốc lá). Đáp ứng viêm tại phổi đặc trưng bởi: (1) tăng số lượng bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT), đại thực bào và tế bào lympho T-với ưu thế CD8; (2) tăng nồng độ các cytokine như leukotriene B₄, interleukin 8 (IL-8) và yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF- α) và (3) bằng chứng của gánh nặng oxy hóa do hít chất oxy hóa (khối thuốc lá) hoặc hoạt hoá tế bào viêm kể trên. Nhiều bằng chứng cho thấy những thay đổi viêm tương tự xảy ra trong hệ tuần hoàn của bệnh nhân BPTNMT, bao gồm tăng gánh nặng oxy hóa, hiện diện các tế bào viêm hoạt hóa và tăng nồng độ các cytokine tiền viêm trong máu [38]. Vì thế, một số tác giả đề nghị BPTNMT cần được xem xét như là “bệnh viêm toàn thân mạn tính” [17], [213].

- *Cytokine*

Cytokine là yếu tố hòa tan được sản xuất bởi tế bào và tác động lên tế bào khác, nhằm thay đổi chức năng của các tế bào đích, tương tự như các hormone trong hệ nội tiết. Nói cách khác, có thể xem cytokine là "hormone" của các đáp ứng miễn dịch và viêm. Tuy nhiên, cytokine khác với các hormone kinh điển vì chúng được sản xuất bởi nhiều loại tổ chức khác nhau mà không phải bởi các tuyến chuyên biệt nào. Trong các cơ quan lymphoid, vai trò của cytokine trong các phản ứng miễn dịch qua trung gian dịch thể và tế bào với kháng nguyên, chủ yếu là tại chỗ với hoạt động cận tiết (paracrine) và xúc tiết (juxtacrine). Nhưng trong phản ứng viêm toàn thân, cytokine có hoạt động giống nội tiết, như tổng hợp protein giai đoạn cấp ở gan và giải phóng bạch cầu từ tủy xương, ở xa vị trí nhiễm trùng hoặc viêm. Cytokine có nhiều tên gọi khác nhau như lymphokine, interleukin và chemokine dựa trên chức năng giả định, tế bào chế tiết hoặc đích tác dụng của chúng. Các cytokine tiền viêm (như TNF- α , IL-1 và IL-6), các cytokine kháng viêm (như IL-10, chất đối kháng thụ thể IL-1). Tên gọi chemokine được dùng cho một lớp các cytokine cụ thể làm trung gian hoá ứng động giữa các tế bào. IL-8 là một chemokine được gọi tên nguyên thủy là interleukin [66]. Hơn 50 cytokine đã biết có liên quan với BPTNMT, nhưng vai trò của chúng trong sinh lý bệnh học phức tạp của BPTNMT chưa được biết rõ [34], [38]. Các cytokine được xem là hữu ích để đánh giá mức độ nặng trong tiến triển của BPTNMT gồm IL-6, TNF- α , IL-10, chemokine IL-8 và

CCL18/PARC (chemokine (C-C motif) ligand/ pulmonary and activation-regulated chemokine) vì nồng độ của chúng tăng trong máu bệnh nhân BPTNMT. Những cytokine này không duy nhất cho BPTNMT mà có thể sinh ra do đáp ứng với nhiều kích thích viêm, bao gồm nhiễm trùng và các kiểu tổn thương mô khác nhau.

- **IL-6** là một cytokine có hiệu lực tiền viêm, sản xuất bởi nhiều quần thể tế bào khác nhau. IL-6 đóng vai trò quan trọng trong viêm hoặc trực tiếp bằng cách hoạt hoá tế bào bạch cầu và tế bào cấu trúc bao gồm tế bào biểu mô phổi hoặc gây ra tăng tổng hợp các chất phản ứng giai đoạn cấp như CRP hay fibrinogen [8]. Nồng độ IL-6 trong máu tương quan với mức độ tăng CRP, và IL-6 là cơ chế chủ yếu kích thích giải phóng CRP từ gan. Nồng độ IL-6 tăng trong đàm, dịch phế quản, trong máu bệnh nhân BPTNMT và đạt nồng độ cao hơn trong đợt kịch phát BPTNMT. Không giống như hầu hết các cytokine khác, IL-6 ổn định trong máu tuần hoàn. IL-6 có thể tham gia vào một số biểu hiện toàn thân của BPTNMT, làm xấu hơn các bệnh đồng mắc, đặc biệt IL-6 góp phần vào suy giảm chức năng tế bào nội mạc, đề kháng insulin, loãng xương và trầm cảm [38]. Một trong những phát hiện thú vị trong nghiên cứu Framingham Heart là liên quan giữa IL-6 máu và FEV₁ [219]. Cấu trúc đa hình dạng của IL-6 liên quan đến suy giảm nhanh chức năng phổi và tăng nguy cơ phát triển BPTNMT ở người hút thuốc lá [105]. Nghiên cứu tiên cứu kéo dài 3 năm của Ferrari cho thấy tăng nồng độ IL-6 máu liên quan với tử vong và hoạt động thể lực xấu hơn (đánh giá bằng khoảng cách đi bộ 6 phút) [79].

- **IL-8** được sản sinh bởi một số quần thể tế bào, gồm tế bào biểu mô phế quản hoạt hoá, đại thực bào, BCĐNTT. IL-8 có khả năng hoá ứng động với BCĐNTT và tế bào đơn nhân, và phụ thuộc vào vị trí giải phẫu, có thể góp phần huy động những quần thể bạch cầu này vào phổi. Trong một số nghiên cứu, nồng độ IL-8 tăng trong đàm của bệnh nhân BPTNMT, nồng độ tương quan với tỷ lệ bạch cầu trung tính và cũng có thể tăng trong đàm trong đợt kịch phát BPTNMT [118].

- **TNF- α** , còn gọi là cachectin, là một cytokine tiền viêm quan trọng và có khả năng gây viêm bằng cơ chế trực tiếp lẫn gián tiếp. Trong BPTNMT, nhiều tế bào có khả năng tiết TNF- α , bao gồm đại thực bào, tế bào biểu mô, tế bào lympho T và tế

bào cơ tron đường hô hấp [34]. Vai trò của TNF- α được xem là trung tâm trong viêm tại phổi và viêm toàn thân trong BPTNMT. Nồng độ TNF- α và thụ thể hòa tan của nó tăng trong máu bệnh nhân BPTNMT. Trong nhiều trường hợp, hoạt hoá thụ thể TNF- α làm sản xuất và giải phóng một số chất trung gian viêm, và các chất trung gian này lần lượt gây cộng hưởng tác động viêm, bao gồm một loạt các cytokine tiền viêm, chemokine, proteases, và phân tử kết dính. Nồng độ TNF- α tăng trong máu bệnh nhân BPTNMT ổn định lẫn bệnh nhân có đợt kịch phát so với nhóm chứng và mức độ tăng của TNF- α máu tương quan với độ nặng của bệnh [196]. Tăng nồng độ TNF- α máu được biết như một nguyên nhân gây suy mòn, teo cơ xương và suy yếu ở bệnh nhân BPTNMT [38].

- ***C-reactive protein***

C-reactive protein (CRP) là một protein giai đoạn cấp được tổng hợp chủ yếu ở tế bào gan trong đáp ứng với tổn thương mô hay tình trạng viêm, gây ra biểu hiện cytokine tiền viêm và chemokine, và điều hoà hướng lên phân tử kết dính vốn có khả năng xúc tiến quá trình viêm tại phổi [118]. CRP được xem là một trong những dấu ấn viêm toàn thân nhạy cảm và phá huỷ mô trong viêm cấp tính, mạn tính và nhiễm trùng. Nồng độ CRP tăng ở phần lớn bệnh nhân BPTNMT giai đoạn ổn định cũng như trong đợt kịch phát [38], [213]. Nồng độ CRP tăng liên quan đến tình trạng sức khỏe kém, khả năng gắng sức, chỉ số khối cơ thể (BMI) và độ nặng của BPTNMT [38], [83]. Nghiên cứu cho thấy nồng độ CRP tăng cao ở bệnh nhân BPTNMT cho dù không có bệnh động mạch vành, không phụ thuộc vào tình trạng hút thuốc lá và nồng độ giảm ở bệnh nhân sử dụng corticosteroid. Nồng độ CRP tăng trong máu của bệnh nhân BPTNMT có liên quan với dấu ấn viêm khác như IL-6, cytokine điều hoà chủ yếu sản xuất CRP bởi tế bào gan. Do CRP là một dấu ấn mạnh của viêm toàn thân và liên quan đến mức độ nặng của bệnh tim mạch, các nghiên cứu đã cho thấy viêm toàn thân có thể đóng một vai trò quan trọng trong sự liên quan giữa BPTNMT và bệnh tim thiếu máu cục bộ [213]. Trong BPTNMT, tăng CRP có khả năng tiên đoán nguy cơ tim mạch của bệnh nhân [194]. Tăng CRP máu liên quan đến hiện tượng viêm ở phổi của bệnh nhân BPTNMT trong giai đoạn

ổn định. Vì thế, CRP máu một dấu ấn tiềm năng của tiến trình viêm đang tiến triển ở phổi và có thể sử dụng như là yếu tố dự đoán kết cục của BPTNMT. Ở bệnh nhân BPTNMT, CRP còn được biết như là một chỉ số nhạy với kết quả điều trị.

Ngày càng có nhiều sự quan tâm đến việc sử dụng các dấu ấn viêm trong BPTNMT, vì chúng có thể tham gia vào phân loại kiểu hình (phenotype), theo dõi tiến triển của bệnh hay đợt kịch phát và đo lường tác động của can thiệp điều trị.

1.1.2.3. Vai trò của viêm toàn thân trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Viêm toàn thân với sự gia tăng các dấu ấn viêm ảnh hưởng xấu đến tiến triển và kết cục lâm sàng của BPTNMT và được xem là một cơ chế gây ra các bệnh đồng mắc như tim mạch, chuyển hóa, loét dạ dày, ung thư phổi, trầm cảm và loãng xương. Một số dấu ấn viêm toàn thân đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán, quản lý BPTNMT và các bệnh đồng mắc, trong phát triển các can thiệp điều trị mới bao gồm nhắm đích kiểu hình đặc hiệu và cá thể hóa điều trị [35], [36].

1.1.2.4. Tiềm năng điều trị kháng viêm trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Mặc dù có nhiều tiến bộ trong y học, các biện pháp điều trị hiện nay không thể ngăn chặn tiến triển và tử vong của BPTNMT. Với hiểu biết nhiều hơn về tiến trình viêm và phá hủy trong sinh lý bệnh của BPTNMT, một số mục tiêu điều trị kháng viêm mới được xác định. Có thể phân chia các thuốc có tác động kháng viêm toàn thân trong BPTNMT vào 3 nhóm chính: (1) Nhóm thuốc ảnh hưởng trực tiếp lên thành phần tế bào viêm: ức chế phosphodiesterase-4 như roflumilast, đồng vận thụ thể A2a Adenosine, tác động lên phân tử kết dính. (2) Nhóm thuốc ức chế chất trung gian gây viêm: ức chế cytokine (như kháng TNF- α), ức chế NF- κ B (nuclear factor- κ B: yếu tố nhân κ B), ức chế p38 MAPK (p38 mitogen-activated protein kinases: protein kinase kích hoạt phân bào), ức chế PI3K γ , ức chế leukotriene B4, đồng vận PPAR (peroxisome proliferator activated receptor: thụ thể kích hoạt tăng sinh peroxisome), macrolide, statin,...(3) Nhóm thuốc tác động kháng viêm gián tiếp: thuốc đảo ngược đề kháng corticosteroid (như theophylline..), thuốc giãn phế quản, chống oxy hóa, ức chế protease [36].

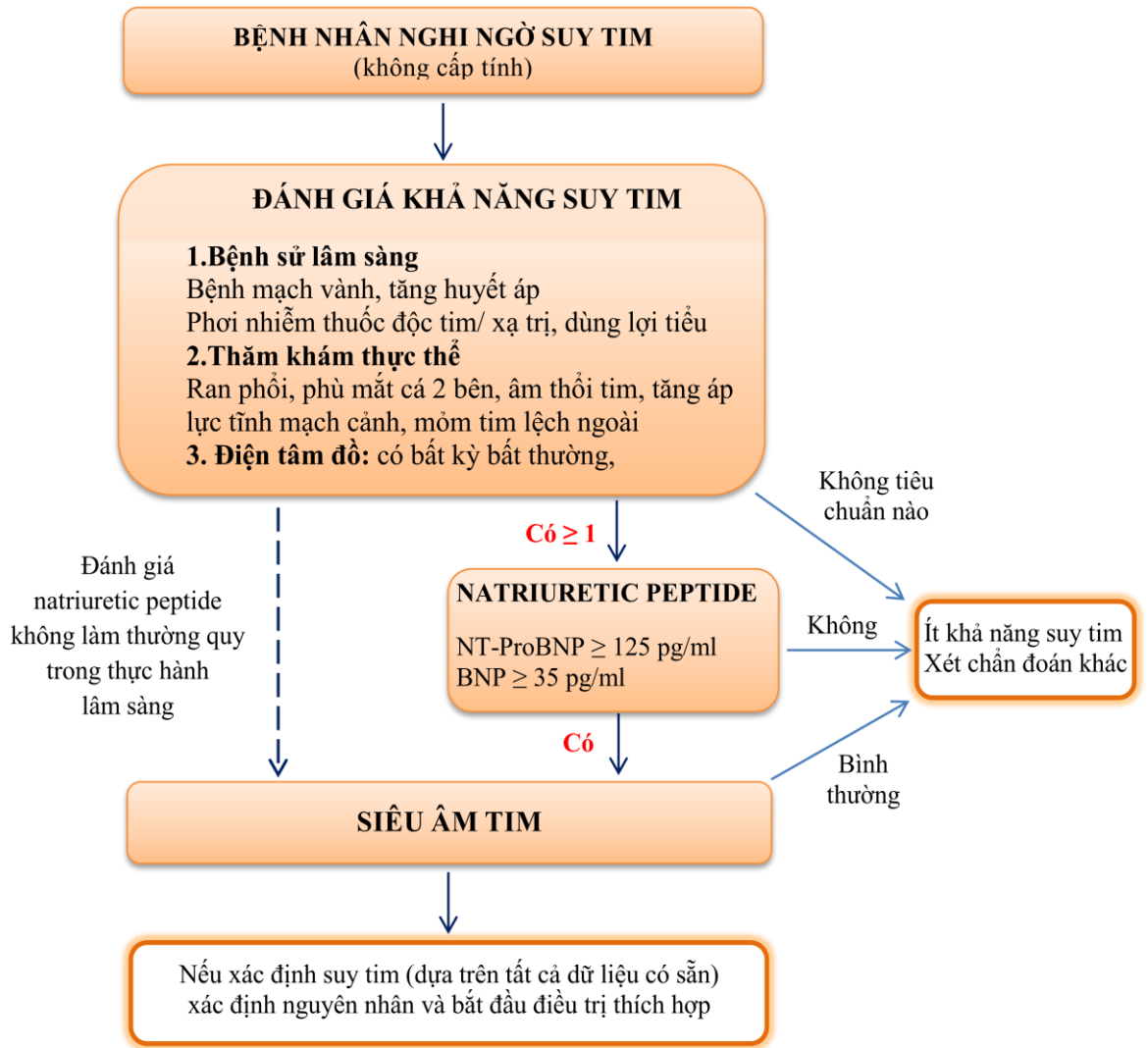
1.2. SUY TIM VÀ VIÊM TOÀN THÂN

1.2.1. Định nghĩa và tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim

Định nghĩa suy tim theo Trường môn Tim Hoa kỳ/Hội Tim Hoa kỳ (ACCF/AHA): suy tim là một hội chứng lâm sàng phức tạp, là hậu quả của bất kỳ tổn thương thực thể hay rối loạn chức năng tim; dẫn đến tâm thất không đủ khả năng đổ đầy hoặc tổng máu [224].

Định nghĩa suy tim theo Hội Tim châu Âu năm 2016: suy tim là một hội chứng lâm sàng đặc trưng bởi các triệu chứng điển hình (như khó thở, phù chân và mệt) mà có thể kèm theo các dấu hiệu (như tăng áp lực tĩnh mạch cổ, ran nổ ở phổi và phù ngoại vi) gây ra bởi bất thường cấu trúc và/ hoặc chức năng tim, dẫn đến cung lượng tim giảm và/ hoặc áp lực trong tim tăng khi nghỉ hoặc trong khi gắng sức [175].

Chẩn đoán suy tim theo Hội Tim châu Âu năm 2016, đối với bệnh nhân trong tình trạng không cấp cứu, khả năng suy tim được đánh giá dựa vào tiền căn (ví dụ: bệnh động mạch tăng huyết áp, sử dụng thuốc lợi tiểu), các biểu hiện triệu chứng (như khó thở khi nằm), thăm khám lâm sàng (như phù mắt cá chân hai bên, tăng áp lực tĩnh mạch cảnh, mỏm tim lệch ngoài) và điện tâm đồ khi nghỉ. Nếu tất cả các yếu tố này là bình thường, ít khả năng suy tim và cần xem xét đến chẩn đoán khác. Nếu ít nhất một yếu tố bất thường, nên đo natriuretic peptide trong máu để xác định bệnh nhân cần siêu âm tim (chỉ định siêu âm tim nếu mức nồng độ natriuretic peptide là trên ngưỡng loại trừ hoặc nếu mức nồng độ natriuretic peptide không thể đánh giá) [175].



Sơ đồ 1.1. Sơ đồ chẩn đoán suy tim trong tình huống không cấp cứu

“Nguồn: Ponikowski P., 2016” [175].

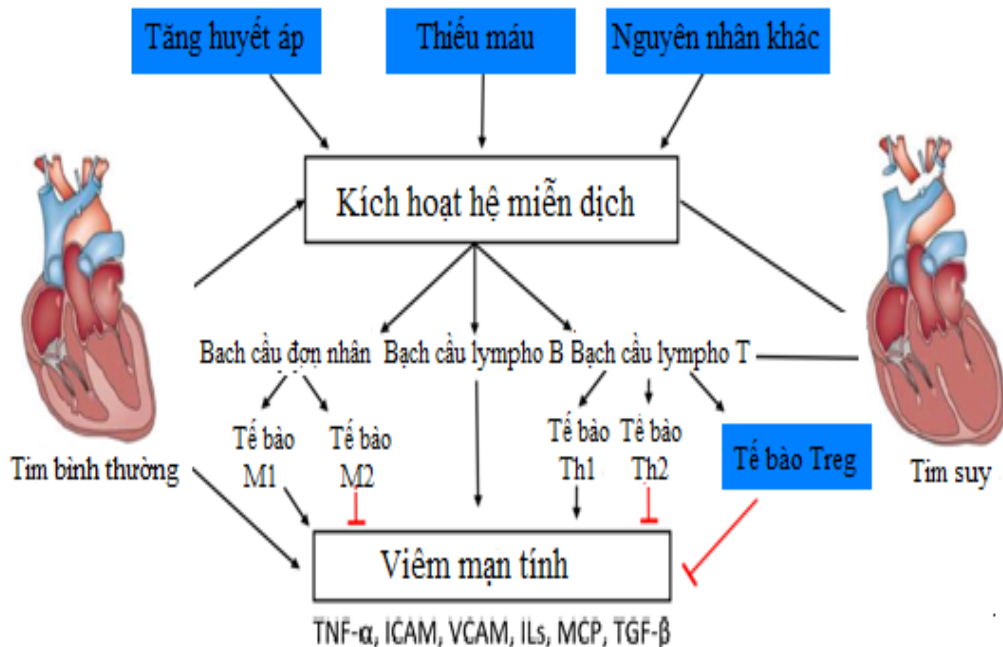
1.2.2. Viêm toàn thân trong suy tim

1.2.2.1. Cơ chế gây viêm toàn thân trong suy tim

Nguyên nhân gây suy tim không chỉ do quá tải hay tổn thương tim mà còn do tác động qua lại phức tạp giữa yếu tố di truyền, thần kinh-thể dịch, thay đổi hoá sinh và quá trình viêm tác động lên tim. Có sự gia tăng số lượng dấu ấn sinh học trong máu như enzym, hormone, dấu ấn căng thành tim, suy chức năng tim, tổn thương tế bào cơ tim,...[56], [193].

Theo Hội Tim Hoa kỳ năm 2017, các dấu ấn sinh học trong suy tim gồm các nhóm sau: Nhóm 1: dấu ấn viêm: CRP, TNF- α , Fas (APO-1- apoptosis antigen-1),

IL-1, IL-6, và IL-18. Nhóm 2: stress oxy hoá. Nhóm 3: tái cấu trúc chất nền ngoại bào (extracellular-matrix). Nhóm 4: thần kinh-thể dịch. Nhóm 5: tổn thương tế bào cơ. Nhóm 6: căng tế bào cơ tim: BNP, NT- pro BNP. Nhóm 7: dấu ấn mới [56].



Hình 1.1. Kích hoạt hệ thống và viêm mạn tính trong suy tim

“Nguồn: Shirazi L., 2017” [193].

1.2.2.2. Đặc điểm viêm toàn thân trong suy tim

Liên quan giữa viêm toàn thân và suy tim đã được ghi nhận đầu tiên vào năm 1955. Nhiều dấu ấn viêm khác nhau, bao gồm bạch cầu, các cytokine như TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-18... và CRP-hs được hoạt hóa trong quá trình của bệnh và gia tăng trong bản thân cơ tim bị suy và trong máu tuần hoàn [95], [167].

Bạch cầu máu: các tế bào miễn dịch đóng vai trò quan trọng trong tiến trình viêm và được giả định đóng vai trò điều hòa tiến triển của suy tim. Bạch cầu được tuyển mộ trong bệnh tim bao gồm bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, bạch cầu lympho T, lympho B và bạch cầu trung tính [193].

- **Cytokine**

Cytokine tiền viêm như TNF- α và IL-6 được kích hoạt trong suy tim mạn ở giai đoạn sớm (NYHA II), thậm chí trước các yếu tố thần kinh thể dịch cổ điển như angiotensin II và nor-adrenaline [125]. Sự gia tăng cytokine gây viêm dường như

không đi kèm với sự gia tăng tương ứng các cytokine kháng viêm như IL-10 và yếu tố tăng trưởng chuyển dạng beta, dẫn đến sự mất cân bằng viêm trong mạng lưới cytokine. Cytokine như TNF- α , IL-1, IL-6 làm trầm trọng thêm bất thường huyết động học, tác dụng độc trực tiếp lên tim, góp phần huỷ hoại mô và giảm cân ở bệnh nhân suy tim mạn (suy mòn). Ở hầu hết bệnh nhân suy tim mạn, nồng độ cytokine trong máu tăng cao và mức độ tăng tương quan với mức độ nặng và tiên lượng của suy tim [163].

- **IL-6** là một cytokine tiền viêm, ảnh hưởng trực tiếp đến trao đổi thông tin giữa tế bào cơ tim và nguyên bào sợi, nồng độ IL-6 thay đổi liên quan đến rối loạn chức năng tim và thay đổi của chất nền ngoại bào tim. IL-6 còn được xem như là dấu ấn của "tái cấu trúc", giống như SST2 (soluble suppression of tumorigenicity 2: ức chế của gen sinh ung thư hòa tan loại 2) hoặc troponin. IL-6 liên quan đến mức độ hoạt hóa hệ giao cảm và hệ thống rennin angiotensin [112]. Nồng độ IL-6 có liên quan với phân suất tổng máu thất trái thấp [130], [193]. Tăng nồng độ IL-6 trong máu là một dấu ấn hữu ích để dự đoán tử vong ở bệnh nhân suy tim mạn. Giá trị tiên đoán của IL-6 cho các kết cục bất lợi của bệnh nhân suy tim có thể độc lập với các dấu ấn viêm khác [112], [130].

- **IL-8**, còn được gọi là yếu tố hóa hướng động bạch cầu, là một cytokine có liên quan đến suy tim mạn. IL-8 liên quan đến kết cục lâm sàng xấu của bệnh nhân suy tim mạn, gồm nhập viện, suy tim nặng và tử vong do tim mạch [193].

- **TNF- α** đã được chứng minh là gây rối loạn chức năng cơ tim, phì đại cơ tim, xơ hóa và tác động co bóp (inotrope) âm tính và sau đó là bệnh cơ tim. Nồng độ TNF- α tăng cao có liên quan đến xơ hóa tim, giãn tâm thất và giảm khả năng sống còn của bệnh nhân suy tim [193]. Nồng độ TNF- α tăng ở phần lớn bệnh nhân suy tim mạn và hữu ích cho đánh giá nguy cơ của bệnh nhân suy tim [72], [191].

- **Nội độc tố (có cấu trúc lipopolysaccharide)** có thể đóng vai trò quan trọng trong tiến trình hoạt hoá cytokine tiền viêm.

- **Phân tử kết dính** có thể góp phần cho thoát mạch bạch cầu vào cơ tim, vì thế thúc đẩy phá huỷ cấu trúc là cơ sở cho suy giảm chức năng tim.

- **C-reactive protein**

CRP là trung gian cho một số quá trình bảo vệ, nhưng có thể tác động có hại cho suy tim, như điều hòa hướng lên TNF- α và IL-6. Nồng độ CRP tăng lên gấp 1000 lần trong vòng 24-48 giờ khi tổn thương mô và là dấu ấn nhạy nhưng không đặc hiệu cho tình trạng viêm. Tính dễ đo lường và sẵn có của CRP làm cho nó trở thành một chỉ số hấp dẫn trong đánh giá tình trạng viêm ở bệnh nhân tim mạch. CRP là dấu ấn viêm toàn thân ổn định ở bệnh nhân suy tim mạn [178] và nồng độ tăng cao ở bệnh nhân suy tim cấp [113]. Nồng độ CRP cao ở người cao tuổi còn dự đoán sự phát triển của suy tim [107]. Nồng độ CRP tương quan nghịch với chức năng thất trái [58].

1.2.2.3. Vai trò của viêm toàn thân trong suy tim

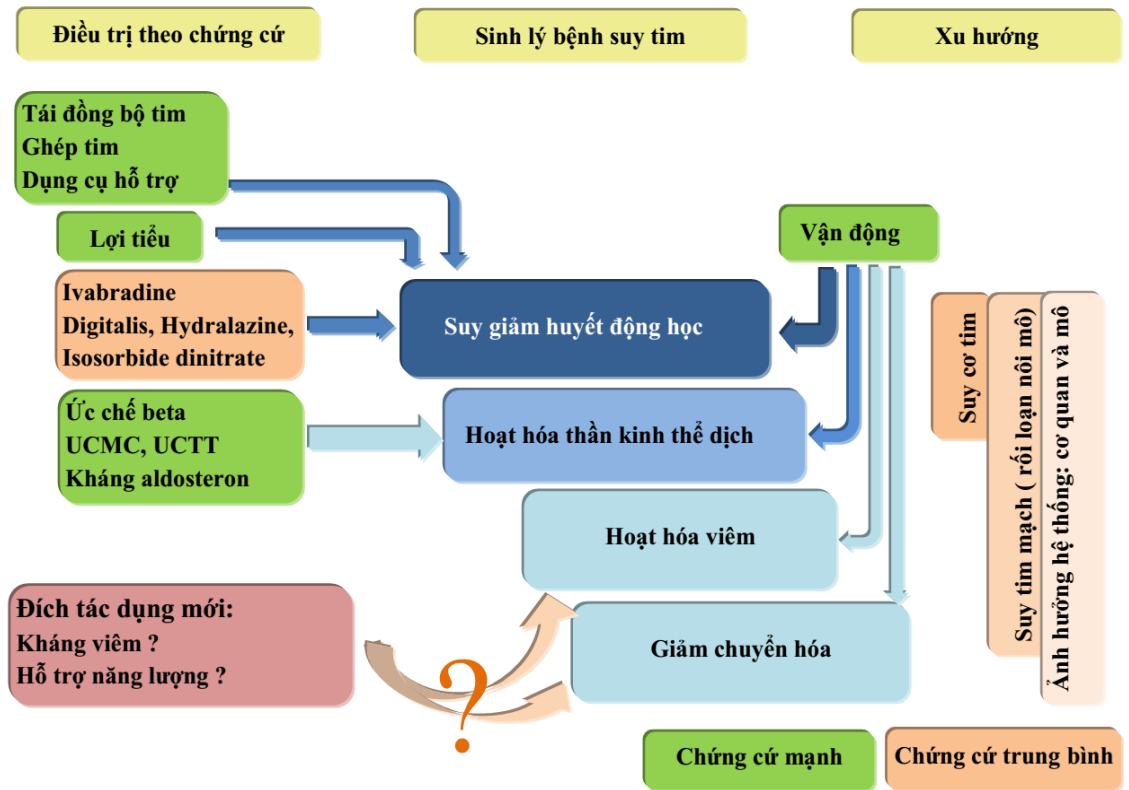
Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy viêm là một quá trình quan trọng trong sinh bệnh học và tiến triển của suy tim mạn. Chất trung gian gây viêm gây các ảnh hưởng về sinh lý bệnh học như rối loạn chức năng thất trái, tác dụng co bóp (inotrope) âm tính, phì đại, xơ hóa, chết theo chương trình, rối loạn chức năng nội mô, suy mòn, thiếu máu, thúc đẩy thuyên tắc huyết khối, bất thường năng lượng ty lạp thể và yếu cơ [95], [167], [193]. Nhiều dấu ấn viêm cung cấp các thông tin quan trọng về sinh bệnh học của suy tim, nhận diện người có nguy cơ suy tim, phân tầng nguy cơ, trong chẩn đoán hay theo dõi điều trị suy tim [56], [193].

1.2.2.4. Tiềm năng điều trị kháng viêm trong suy tim

Mặc dù có nhiều tiến bộ trong điều trị bằng thuốc trong hai thập kỷ vừa qua, suy tim vẫn là một nguyên nhân quan trọng gây tàn phế và tử vong ở mức toàn cầu, đòi hỏi phải có các loại thuốc mới bổ sung cho các thuốc điều trị truyền thống. Bằng chứng hiện tại từ các nghiên cứu thực nghiệm lẫn lâm sàng cho thấy viêm là một mục tiêu điều trị đầy hứa hẹn cho bệnh nhân suy tim [75], [171], [193]. (**Hình 1.2**).

Các nhóm thuốc điều trị suy tim truyền thống đã thể hiện một phần khả năng kháng viêm hoặc điều hòa miễn dịch. Trong khi các nghiên cứu cho thấy thuốc ức chế men chuyển (UCMC) và thuốc chẹn beta có tác dụng kháng viêm trên động vật

thì tác dụng kháng viêm của các thuốc này với bệnh nhân suy tim trên lâm sàng tỏ ra khá khiêm tốn [46].



Hình 1.2. Phát triển các nguyên lý sinh lý bệnh của suy tim và khái niệm điều trị hiện tại

“Nguồn: Doehner W., 2014” [68].

Do các thuốc tim mạch truyền thống dường như có ít ảnh hưởng trên mạng lưới cytokine ở bệnh nhân suy tim mạn, và liệu pháp điều hòa miễn dịch, thêm vào phác đồ điều trị tim mạch "tối ưu" đã nổi lên như một lựa chọn. Một số nghiên cứu trên động vật đã cho thấy điều trị kháng viêm có thể cải thiện chức năng tim [193]. Với vai trò trung tâm của TNF trong cơ chế bệnh sinh của suy tim, điều trị nhắm đích cytokine này đã nhận được sự quan tâm đặc biệt. Báo cáo sơ bộ cho thấy thuốc đối kháng thụ thể TNF người tái tổ hợp (etanercept) có lợi ích lâm sàng cũng như chống tái cấu trúc hiệu quả ở bệnh nhân suy tim, nhưng các thử nghiệm đa trung tâm ngẫu nhiên lớn như RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL đánh giá tác

dụng lâu dài của etanercept ở bệnh nhân suy tim NYHA III-IV và phân suất tổng máu $\leq 30\%$ đã không có tác dụng trên tỷ lệ tử vong, nhập viện hoặc điểm số lâm sàng phối hợp [142], [193]. Thử nghiệm đối chứng với giả dược giai đoạn II ATTACH với kháng thể đơn dòng dạng khảm gắn TNF- α (infliximab) trên 150 bệnh nhân suy tim có phân suất tổng máu $< 35\%$ thậm chí đã phải kết thúc sớm vì tỷ lệ tử vong và nhập viện cao, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân sử dụng infliximab liều cao [57]. Mặc dù điều trị nhắm vào kháng cytokine cụ thể như kháng TNF- α đã cho các kết quả đáng thất vọng, nhiều nghiên cứu về điều trị kháng viêm - điều hoà miễn dịch trong suy tim vẫn tiếp tục. Các mục tiêu điều trị gồm lipopolysaccharide vi khuẩn (nội độc tố) trong máu, gánh nặng oxy hóa, statin, pentoxifylline, thalidomide, methotrexate, pentraxin-3, lectin gắn mannose (mannose-binding lectin), chất ức chế PI3K γ , protein matricellular,...cần được đánh giá thêm [75], [193]. Nghiên cứu trong tương lai cần xác định thành phần chính và cơ chế hoạt động của chúng trong bệnh sinh miễn dịch của suy tim mạn và đặc biệt, làm rõ sự cân bằng giữa hiệu ứng thích ứng và thích nghi không tốt của các phân tử này. Nghiên cứu như vậy là điều kiện tiên quyết cho phát triển của chiến lược điều trị mới mà mục tiêu là cơ chế viêm và bệnh sinh miễn dịch trong suy tim [95].

1.3. LIÊN QUAN GIỮA BỆNH PHỔI TẮC NGHỀN MẠN TÍNH VÀ SUY TIM

1.3.1. Dịch tễ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính kết hợp suy tim

1.3.1.1. Dịch tễ suy tim

Tần suất suy tim và rối loạn chức năng thất trái tương đối cao, và tăng dần theo độ tuổi. Tần suất suy tim thay đổi theo định nghĩa được áp dụng, nhưng khoảng 1- 2% người trưởng thành ở các nước phát triển, tăng lên $\geq 10\%$ ở người trên 70 tuổi [175]. Theo Hội Tim Hoa kỳ, ước tính có khoảng 5,1 triệu người trên 20 tuổi bị suy tim ở Hoa kỳ, tỷ lệ mắc mới suy tim đạt tới 10/1000 dân trên 65 tuổi [86].

1.3.1.2. Dịch tễ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Theo điều tra của chương trình “Gánh nặng của BPTNMT” được tiến hành trên một số vùng trên thế giới, đã cho thấy BPTNMT nặng hơn các nghiên cứu trước, với tần suất cao kể cả ở người không hút thuốc lá (3-11%) [49]. Năm 2003, nghiên cứu tại châu Á Thái Bình Dương cho tần suất BPTNMT là 6,3% ở người trên 30 tuổi, trong đó tại Việt Nam ước tính khoảng 6,7% dân số bị BPTNMT, cao nhất khu vực [179]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Phan Thu Phương, Ngô Quý Châu, Dương Đình Thiện trên 1012 người hơn 40 tuổi ở 5 xã thuộc huyện Lạng Giang, tỉnh Bắc Giang cho thấy tần suất BPTNMT là 3,85% [10]. Kết quả tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Thị Xuyên, Đinh Ngọc Sỹ, Nguyễn Việt Nhung với tần suất BPTNMT ở người trên 40 tuổi là 4,2% [13].

1.3.1.3. Dịch tễ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính kết hợp suy tim

Trên lâm sàng, do có chung yếu tố nguy cơ và triệu chứng trùng lặp nên BPTNMT thường không được chẩn đoán ở bệnh nhân suy tim sẵn có, ngược lại suy tim thường không được nhận ra ở bệnh nhân đã bị BPTNMT [144], [173], [187].

Số liệu từ các nghiên cứu cho thấy BPTNMT đồng mắc với suy tim là khá phổ biến, với tần suất BPTNMT ở bệnh nhân suy tim từ 23,6% đến 39,2% [135], [145], [186]. Trong một dữ liệu lớn ở Scotland, tần suất BPTNMT ở bệnh nhân suy tim cao gấp 7 lần so với dân số chung [101]. Theo trường môn Tim Hoa kỳ/ Hội Tim Hoa kỳ năm 2013, BPTNMT là một trong 10 bệnh đồng mắc hàng đầu ở bệnh nhân suy tim, với tần suất BPTNMT ở bệnh nhân suy tim ≥ 65 tuổi là 30,4% và ở bệnh nhân suy tim dưới 65 tuổi là 33% [224]. Ngược lại, tần suất suy tim ở bệnh nhân BPTNMT cũng khá cao, chiếm khoảng 20,5% [188]. Mặc dù dữ liệu còn giới hạn, tần suất rối loạn chức năng tâm trương cao hơn rõ rệt ở bệnh nhân BPTNMT so với dân số chung: 70,9% ở bệnh nhân BPTNMT so với 27,5% ở người khỏe mạnh đối chứng [139]. Suy giảm chức năng đổ đầy thất trái dưới lâm sàng thường gặp ở bệnh nhân BPTNMT giai đoạn sớm của bệnh, ngay cả khi không có bất kỳ rối loạn tim mạch khác [139]. BPTNMT và suy giảm chức năng hô hấp liên quan mạnh với nguy cơ suy tim. Nghiên cứu trên 1927 bệnh nhân, bệnh nhân BPTNMT tăng nguy

cơ bị suy tim sau 5 năm theo dõi với tỷ số nguy cơ (RR) hiệu chỉnh theo tuổi và giới tính là 2,94; khoảng tin cậy (KTC) 95%: 2,46-3,51 [181]. Nghiên cứu đoàn hệ lớn ở Hoa Kỳ đánh giá liên quan giữa FEV₁, hội chứng tắc nghẽn, tỷ lệ suy tim ở 13.660 người được đo hô hấp ký, sau thời gian theo dõi trung bình 14,9 năm, có 10% người khởi phát suy tim mới. Tần suất suy tim có hiệu chỉnh đa biến cao hơn ở người có FEV₁/FVC < 70% so với người có FEV₁/FVC ≥ 70%: tỷ số nguy hại HR= 1,44 (1,20-1,74) ở nam và 1,40 (1,13-1,72) ở nữ [15]. Tương tự, nghiên cứu suy tim ở các vùng Anh quốc trên 3242 bệnh nhân (The British Regional Heart Study) sau 13 năm theo dõi cho thấy bệnh nhân có tắc nghẽn đường dẫn khí tăng nguy cơ mắc suy tim (RR hiệu chỉnh là 1,59; KTC 95%: 1,08-2,33) [221]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Phương Thư, Nguyễn Thanh Hiền và cộng sự cho thấy suy tim trái chiếm tỷ lệ 18,8% ở bệnh nhân BPTNMT [12], còn theo Lê Thị Kim Chi thì tỷ lệ này là 28,3% [2]; trong khi đó, nghiên cứu của Ngô Quý Châu và cộng sự ở 102 bệnh nhân BPTNMT kịch phát thì có đến 40,1% bệnh nhân bị suy tim (bao gồm suy tim phải, suy tim trái và suy tim toàn bộ [1]).

1.3.2. Sinh bệnh học liên quan giữa bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim

Liên quan giữa BPTNMT và suy tim là đa yếu tố, trong đó yếu tố nguyên nhân thường gặp là hút thuốc lá, lớn tuổi; cơ chế sinh bệnh chung là viêm tại chỗ và viêm toàn thân, xơ vữa động mạch tại chỗ và toàn thân [63], [98]. Một khi BPTNMT và suy tim cùng hiện diện thì nhiều cơ chế khác nhau như giao cảm, thiếu oxy mô và cơ chế chuyển hóa có thể khởi phát sự phát triển hay thúc đẩy tương tác qua lại giữa suy tim và BPTNMT [98], [185].

1.3.2.1. Cơ chế chung trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim

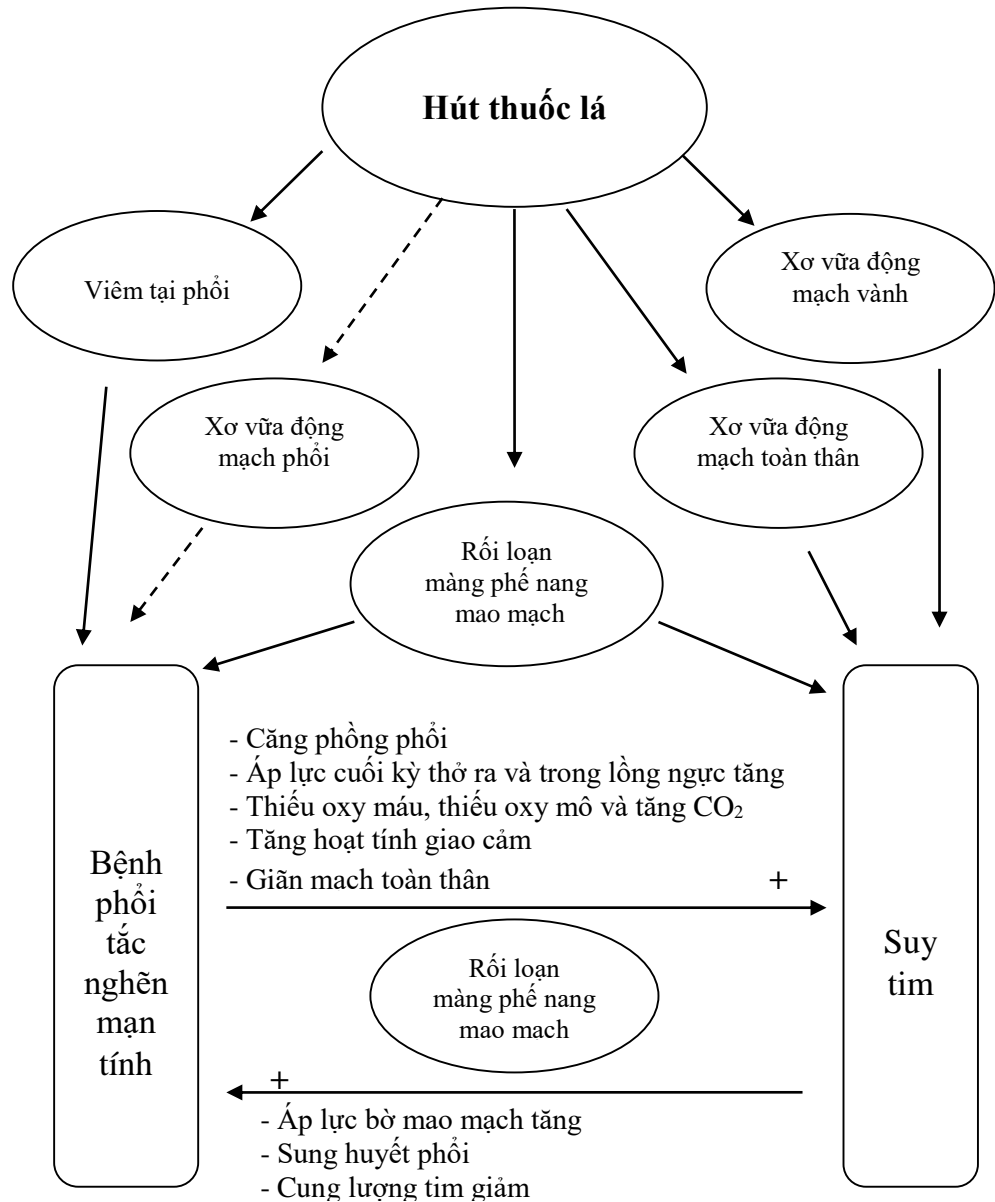
Yếu tố nguy cơ của BPTNMT gồm tình trạng hút thuốc lá, yếu tố chủ thể (như thiếu men α 1- antitrypsin) và phơi nhiễm môi trường. Cơ chế sinh bệnh học then chốt ở phổi là hoạt hoá đại thực bào và thâm nhiễm bạch cầu hạt ở phế quản. Những tế bào viêm này phóng thích men tiêu protein và chất oxy hóa. Khi mất cân bằng bởi kháng men tiêu protein và chất chống oxy hoá có thể dẫn đến viêm mạn tính ở

phổi và xơ hoá quanh đường dẫn khí (viêm tiểu phế quản tắc nghẽn mạn tính) cũng như phá hủy nhu mô phổi, và hậu quả là khí phế thũng và mất khả năng đàn hồi. Ngoài hiện tượng viêm tại phổi, có hiện tượng viêm toàn thân ở bệnh nhân BPTNMT, độc lập với tình trạng hút thuốc lá và giai đoạn bệnh [84], [189].

Yếu tố nguy cơ quan trọng của suy tim là bệnh tim thiếu máu cục bộ và tăng huyết áp [147]. Suy tim có thể xem là hậu quả cuối cùng liên quan với huyết động học, thần kinh thể dịch, và cũng liên quan đến viêm toàn thân [215]. Xơ vữa động mạch toàn thân (systemic atherosclerosis) và xơ vữa mạch vành là nguyên nhân nền của bệnh mạch máu thiếu máu (ischaemic vascular disease) và bệnh tim thiếu máu cục bộ (ischaemic heart disease), tương ứng. Hút thuốc lá được xem là yếu tố nguy cơ cho xơ vữa động mạch và có thể sinh ra viêm toàn thân. Vì thế, viêm tại chỗ hay toàn thân bởi chính nó hay gây ra do hút thuốc lá là cơ chế chung quan trọng trong tiến triển của suy tim và BPTNMT [189].

Xơ vữa động mạch được xem là một cơ chế chung mà khả năng do viêm hoặc khói thuốc lá. Xơ vữa động mạch cho thấy đặc điểm của viêm với rối loạn chức năng nội mạc như là điểm khởi đầu [208]. Nguyên nhân quan trọng của rối loạn chức năng nội mạc dẫn đến xơ vữa động mạch gồm có tăng mức lipoprotein trọng lượng phân tử thấp, giải phóng gốc tự do trong trường hợp hút thuốc lá và tăng huyết áp [33]. Tăng huyết áp làm tăng hình thành hydrogen peroxide có khả năng tiền viêm. Viêm toàn thân nhẹ dai dẳng như trong BPTNMT được cho là một trong những yếu tố chính trong hình thành mảng xơ vữa [189].

Ngoài những yếu tố viêm hoặc hút thuốc lá, thiếu oxy thành động mạch có thể gây xơ vữa động mạch. Khói thuốc lá, tăng huyết áp, tăng lipid máu và đái tháo đường có thể làm suy yếu khả năng biến đổi hình dạng hồng cầu và tăng ái lực oxy trong khi giảm khả năng chuyên chở oxy của hemoglobin; điều này có thể dẫn đến giảm phân phối oxy thành động mạch gây thiếu oxy thành động mạch. Dòng thác thay đổi có thể theo sau với gia tăng giải phóng các yếu tố tăng trưởng, tăng sinh nội mạc mạch máu và kết dính tiểu cầu,...gây xơ vữa động mạch [189].



Hình 1.3. Cơ chế chung và tương tác giữa bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim

“Nguồn: Rutten F.H., 2005” [189].

Khoảng một nửa bệnh nhân BPTNMT giai đoạn ổn định được phát hiện sang thương động mạch phổi trung tâm khi siêu âm tim xuyên thực quản, và xơ vữa động mạch phổi thường được tìm thấy trên tử thi và có liên quan thuận với BPTNMT, xơ vữa động mạch chủ và động mạch vành [189]. Xơ vữa động mạch phổi có khả

năng gây rối loạn chức năng màng phế nang- mao mạch vì ảnh hưởng đến nội mạc mao mạch của màng này. Rối loạn chức năng màng phế nang- mao mạch có thể thêm thay đổi ở phổi dẫn đến BPTNMT. Rối loạn chức năng màng phế nang-mao mạch có thể dẫn đến giảm oxy máu tuần hoàn mà có thể thúc đẩy hơn xơ vữa động mạch tại chỗ (mạch phổi và mạch vành) và toàn thân, tăng công tim (**Hình 1.3**). Ở giai đoạn sau trong tiến triển của suy tim và BPTNMT, cơ chế chuyển hoá đóng vai trò quan trọng, với bất thường chuyển hoá cơ, rối loạn chức năng cơ toàn thân, cuối cùng là teo cơ và suy mòn là hậu quả cuối cùng của cả hai bệnh [70].

1.3.2.2. Tương tác giữa bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim

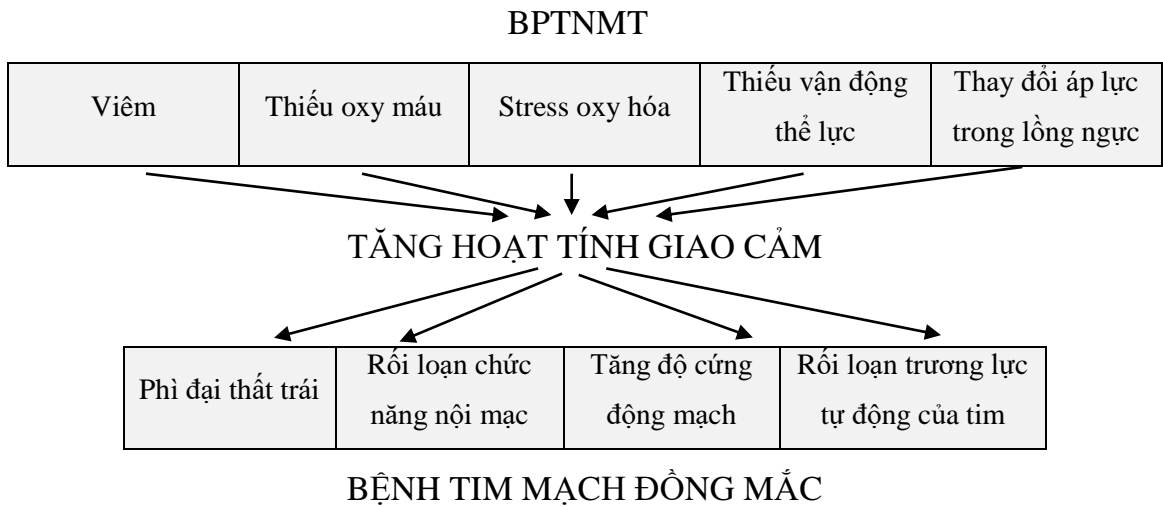
- **Ảnh hưởng của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính lên chức năng tim**

Căng phòng phổi và thiếu oxy máu là cơ chế chính mà BPTNMT có thể ảnh hưởng đến chức năng tâm thất (**Bảng 1.1**). Ngoài ra, một số khả năng khác đã được nêu trong y văn.

(A) Tắc nghẽn phế quản có thể tăng áp lực dương nội sinh cuối kỳ thở ra (intrinsic positive end-expiratory pressure), đặc biệt trong khi gắng sức, dẫn đến hạn chế hồi lưu máu tĩnh mạch. Điều này có thể giảm tiền tải thất phải và thất trái và vì thế ảnh hưởng xấu đến chức năng thất [19].

(B) Giãn mạch toàn thân thường gặp ở bệnh nhân BPTNMT. Điều này có thể giảm hồi lưu máu tĩnh mạch và ảnh hưởng xấu đến chức năng thất [189].

(C) Một vài tiến trình như tăng áp lực lồng ngực, tăng gắng sức hô hấp, thiếu oxy máu và tăng thán gây ra kích hoạt giao cảm toàn thân, mà cuối cùng gây tổn hại thần kinh giao cảm của cơ tim bằng điều hòa hướng xuống và giảm mật độ thụ thể beta đối giao cảm [23], [214]. Tăng hoạt tính giao cảm toàn thân dẫn đến tăng nhịp tim và tăng tính co (ngắn hạn), co mạch, hoạt hoá hệ renin angiotensin và độc tim trực tiếp với chết theo chương trình tế bào cơ và hoại tử cơ tim theo vùng. Điều này gây ra ứ đọng dịch, tăng áp lực lên thành thất trái, cuối cùng dẫn đến phì đại cơ tim, giảm tính co, hư hại cơ tim dẫn đến giảm chức năng thất trái [214] (**Hình 1.4**).



Hình 1.4. Cơ chế góp phần tăng hoạt tính giao cảm ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và hậu quả lên bệnh tim mạch đồng mắc

“Nguồn : Van Gestel A. J., 2012”[214]

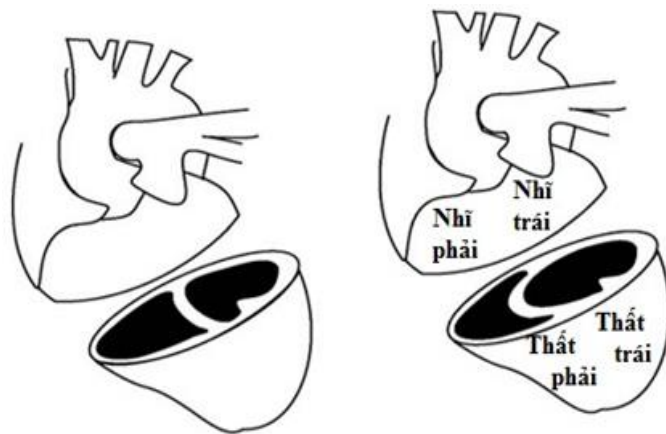
(D) Căng phòng phổi dẫn đến tăng áp lực lâu dài lên thành phế nang. Một vài áp lực này có thể truyền sang thành mao mạch phổi và gây ra thay đổi cấu trúc và phá huỷ thành này. Thay đổi siêu cấu trúc của màng phế nang- mao mạch có thể gây thoát dịch, đó là “suy do quá tải” (stress failure) [88]. “Suy do quá tải” của màng phế nang- mao mạch có thể gây ra phù phổi tăng tính thấm và giảm khả năng khuếch tán oxy, với bất tương hợp thông khí tưới máu như là một hậu quả [189]. Khi quá mức, rối loạn khuếch tán gây ra thiếu oxy máu và có thể ảnh hưởng bất lợi chức năng thất (xem cơ chế (E), (F), và (G)).

(E) Thiếu oxy máu có thể gây ra thiếu oxy tế bào cơ và kèm theo suy giảm thư giãn và co chủ động của cả hai thất [189].

(F) Thiếu oxy máu cũng có thể gây ra đa hồng cầu thứ phát, làm tăng độ nhớt máu và tăng nguy cơ thuyên tắc phổi [117]. Thuyên tắc phổi có thể gây ra bất tương hợp thông khí- tưới máu và tăng áp động mạch phổi, và vì thế tăng gánh thất phải, kết quả là tâm phế và suy tim phải. Vách liên thất bị đơ hay phòng sang trái trong thì tâm trương làm chức năng thất trái có thể bị ảnh hưởng xấu (xem cơ chế (G)).

(G) Thiếu oxy máu gây ra thiếu oxy phế nang và co mạch máu phổi cuối cùng dẫn đến 'tái cấu trúc' của giường mạch máu phổi. Tái cấu trúc này gồm chuyển hướng dòng máu từ nơi thiếu oxy phế nang cục bộ tới vùng phổi được thông khí tốt hơn, dày lên lớp cơ áo giữa của động mạch phổi và tăng sản tế bào cơ trơn mạch máu phổi lan đến cả vùng mạch máu không có cơ của tuần hoàn phổi [82], [189].

Khi nhiều phần của phổi bị ảnh hưởng, những thay đổi này gây ra tăng áp động mạch phổi và tăng kháng lực mạch máu phổi và vì thế tăng công thất phải. Những sự gia tăng nhỏ của áp lực động mạch phổi liên quan với giảm thể tích nhát bóp thất phải, giãn nở và phì đại thất phải [189]. Thay đổi của thất phải có thể dẫn đến suy tim phải (tâm phế). Do thất phải và thất trái cùng nằm trong khoang quanh tim, giãn nở và phì đại thất phải có thể dẫn đến vách liên thất phòng sang bên trái hoặc bị đơ trong thì tâm trương và thay đổi hình dạng của thất trái (giảm trực của vách thành bên) (*Hình 1.5*). Điều này dẫn đến rối loạn thì giãn đồng thể tích và hậu quả là suy giảm khả năng đổ đầy thất trái [19],[82], [176]. Hiện tượng đơ vách liên thất này tồn tại một phần suốt thì tâm thu và gây ảnh hưởng xấu đến chức năng tâm thu thất trái.



Vách liên thất phòng sang trái thì tâm trương Vách liên thất bình thường

Hình 1.5. Vách liên thất phòng sang trái thì tâm trương, vách liên thất phẳng và trạng thái bình thường của tâm thất

“Nguồn: Rutten F. H., 2005” [189].

Rất khó quyết định cơ chế nào kể trên ((A), (D), (F), (G)), giao cảm ((B), (C)), hoặc thiếu oxy mô ((E), (F), (G)) là liên quan nhất với lâm sàng. Những cơ chế được đề cập dường như có thể áp dụng nhiều nhất cho bệnh nhân BPTNMT nặng. Ở giai đoạn sớm của BPTNMT, thay đổi ở màng phế nang-mao mạch và giường mạch máu lân cận có thể ảnh hưởng xấu lên chức năng thất vì màng này chịu trách nhiệm tăng cường oxy và trao đổi tuần hoàn (*Hình 1.3*). Trước khi “suy do quá tải” của màng này xảy ra (như đã đề cập ở cơ chế D), những mức độ ít hơn của rối loạn chức năng màng với hoạt hoá yếu tố thần kinh-thể dịch tại chỗ và gây độc tế bào có thể ảnh hưởng bất lợi trao đổi khí oxy. Một dòng thác bắt đầu từ các mao mạch và giường mạch máu quanh mao mạch có thể gây hậu quả xấu lên vận chuyển oxy tại chỗ và cuối cùng là giảm phân phối oxy tới toàn bộ cơ thể, bao gồm tim [189].

BPTNMT, đặc biệt khi liên quan căng phòng phổi động học, và tăng áp lực lồng ngực có thể làm tổn thương thêm chức năng tim mạch và như vậy làm nặng hơn các bệnh tim mạch. Căng phòng phổi có thể làm xấu đi khả năng đổ đầy thất trái ở bệnh nhân BPTNMT nặng [168]. Tương tự trong khi gắng sức, căng phòng phổi động học có thể làm giảm chức năng tim hơn nữa. Độ bão hòa oxy mạch đập (oxygen pulse) thấp hơn (nghĩa là, tiêu thụ oxy mỗi nhịp tim, là một phép đo gián tiếp của thể tích nhát bóp), đã được báo cáo ở bệnh nhân có căng phòng phổi [216]. Nguyên nhân suy giảm đã được chứng minh thuyết phục bởi các đáp ứng tim mạch với gắng sức được cải thiện với các loại thuốc giãn phế quản [42] và các can thiệp khác (HELIOX) [126] có tác động trực tiếp đến căng phòng phổi. Sự hiện diện của BPTNMT làm xấu đi khả năng dung nạp với gắng sức của bệnh nhân suy tim. Nghiên cứu cho thấy ở bệnh nhân suy tim nặng, đỉnh tiêu thụ oxy đã giảm hơn 26% ở bệnh nhân đồng mắc BPTNMT, so với suy tim mạn không có BPTNMT. Tương tự, bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT có khoảng cách đi bộ 6 phút trung bình ít hơn bệnh nhân không bị BPTNMT [89].

Bảng 1.1. Tóm tắt các thay đổi sinh lý bệnh học ở bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ảnh hưởng lên chức năng tim

Thay đổi của phổi trong BPTNMT	Hậu quả tại phổi và toàn thân	Ảnh hưởng tim mạch
(A) Áp lực dương cuối kỳ thở ra tăng	Hồi lưu máu tĩnh mạch giảm	Giảm tiền tải thất phải và thất trái
(B) Giãn mạch toàn thân	Hồi lưu máu tĩnh mạch giảm	Giảm tiền tải thất phải và thất trái
(C) Áp lực lồng ngực tăng Gắng sức hô hấp tăng Thiếu oxy Tăng thán	Kích hoạt giao cảm toàn thân và cuối cùng điều hòa hướng xuống và giảm mật độ của thụ thể beta	Nhịp tim tăng và tính co ngắn hạn tăng, co mạch, hệ renin angiotensin tăng, độc tim, cuối cùng dẫn đến phì đại và hư hại cơ tim, tính co giảm
(D) Ứ khí phổi Thể tích phổi tăng	Stress thành mao mạch phổi tăng và thoát mạch	Phù phổi tăng tính thấm và khả năng khuếch tán oxy giảm, gây thiếu oxy máu (xem con đường E,F,G)
(E) Thiếu oxy máu	Thiếu oxy tế bào cơ	Suy giảm thư giãn và co chủ động của thất phải và thất trái
(F) Thiếu oxy máu	Đa hồng cầu dẫn đến độ nhớt máu tăng và thuyên tắc phổi	Dãn và phì đại thất phải do công thất phải tăng gây “suy thất phải đơn thuần” và/ hoặc rối loạn chức năng thất trái vì đơ vách liên thất thì tâm trương
(G) Thiếu oxy máu gây ra co mạch máu phổi và 'tái cấu trúc' giường mạch máu phổi	Tăng áp động mạch phổi, kháng lực mạch máu phổi tăng	Dãn và phì đại thất phải do công thất phải tăng gây “suy thất phải đơn thuần” và/ hoặc rối loạn chức năng thất trái vì đơ vách liên thất thì tâm trương

“Nguồn: Rutten F. H., 2013” [185]

- **Ảnh hưởng của suy tim lên chức năng phổi**

Giảm cung lượng tim và sung huyết phổi là cơ chế quan trọng nhất mà suy tim gây ra rối loạn thông khí hạn chế (giảm dung tích sống) (**Bảng 1.2**). Một số khả năng khác được nêu trong y văn:

Màng phế nang- mao mạch (cơ chế (A) và (B)) dường như bị ảnh hưởng đầu tiên bởi rối loạn chức năng tim. Trong những cơ chế ở giai đoạn sau ((C) và (F)),

các yếu tố giảm oxy mô ((D) và (E)) làm giảm hơn nữa chức năng màng phế nang-mao mạch và có thể gây ra cả hội chứng hạn chế lẫn tắc nghẽn.

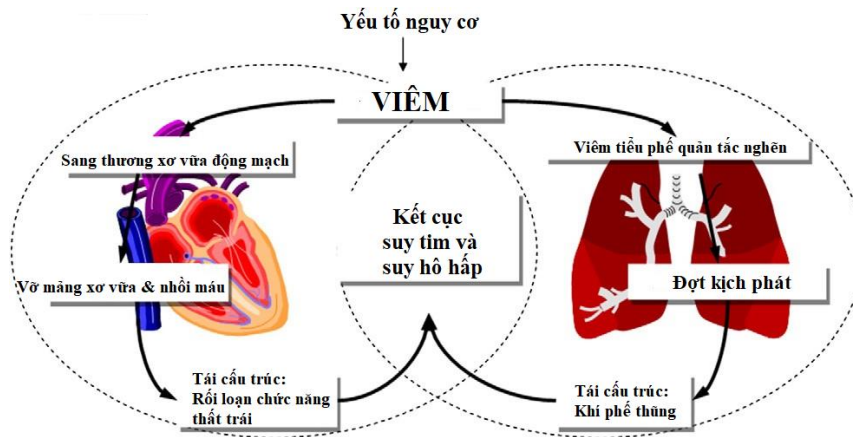
Bảng 1.2. Thay đổi sinh lý bệnh học trong suy tim ảnh hưởng lên chức năng phổi

Các thay đổi trong suy tim	Hậu quả tại phổi và toàn thân	Ảnh hưởng chức năng phổi
(A) Áp lực bờ mao mạch phổi tăng	“Tái cấu trúc” giường mạch máu phổi và dày màng mao mạch	Khả năng khuếch tán giảm (rối loạn thông khí hạn chế)
(B) Sung huyết phổi	Khoảng cách giữa khí phế nang và hồng cầu tăng	Khả năng khuếch tán giảm (rối loạn thông khí hạn chế)
(C) Sung huyết phổi	Phù quanh tiểu phế quản và căng phòng tiểu động mạch phổi	Hẹp đường thở (rối loạn thông khí tắc nghẽn)
(D) Lưu lượng tim giảm	Tưới máu cơ (hô hấp) giảm	Yếu cơ (hô hấp) (rối loạn thông khí hạn chế)
(E) Cung lượng tim giảm	Bơm máu phổi giảm	Khoảng chết tăng (rối loạn thông khí hạn chế)
(F) Sung huyết phổi	Độ đàn hồi của phổi giảm và cuối cùng là xơ hoá khoảng kẽ	Khả năng hít vào giảm Tổng dung lượng phổi giảm (rối loạn thông khí hạn chế)

“Nguồn: Rutten F.H, 2005” [189].

1.3.2.3. Liên quan viêm trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim

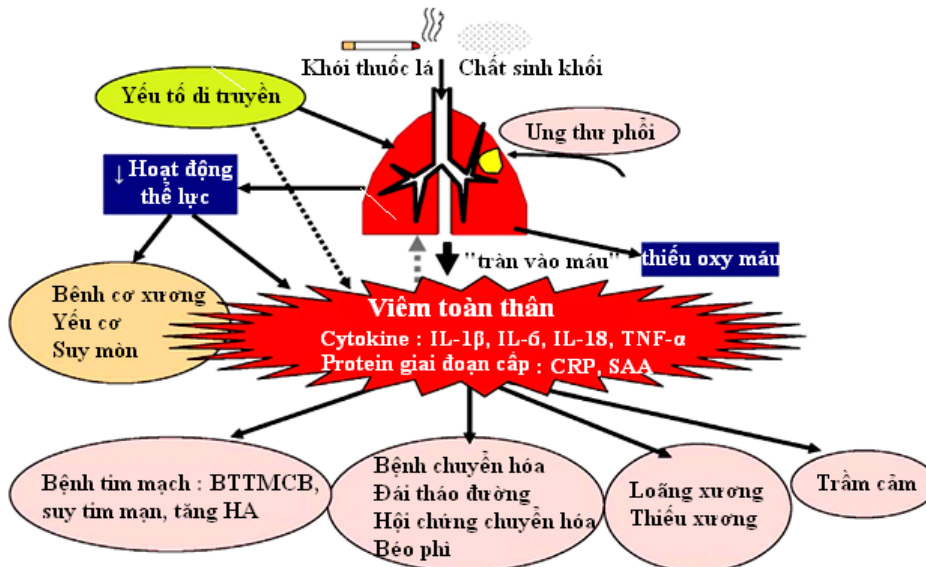
- Viêm là cơ chế chung quan trọng trong tiến triển của suy tim lẫn BPTNMT. Bằng chứng gần đây cho thấy viêm hiện diện ở mọi giai đoạn của BPTNMT. Nhiều dấu ấn viêm liên quan bệnh tim mạch như IL-6, IL-1 β , TNF- α , MMP-9, MCP-1 và CRP tăng trong BPTNMT. CRP là dấu ấn viêm thường được khảo sát ở bệnh nhân BPTNMT; CRP vừa là dấu ấn viêm vừa là một yếu tố trong bệnh sinh của xơ vữa mạch. Nồng độ CRP tăng tiên đoán nguy cơ tim mạch và ở bệnh nhân BPTNMT [194]. Tương tự BPTNMT, viêm toàn thân là một đặc điểm quan trọng của suy tim với tăng nồng độ các cytokine [58]. Nồng độ cytokine gây viêm như TNF- α , IL-6 và CRP trong máu cao và tương quan với tiến triển của suy tim làm xấu chức năng tim và giảm khả năng sống còn [167].



Hình 1.6. Khái niệm viêm toàn thân như là cơ chế sinh lý bệnh học nền liên quan giữa bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và bệnh tim mạch

“Nguồn: Ukena C., 2010”[209].

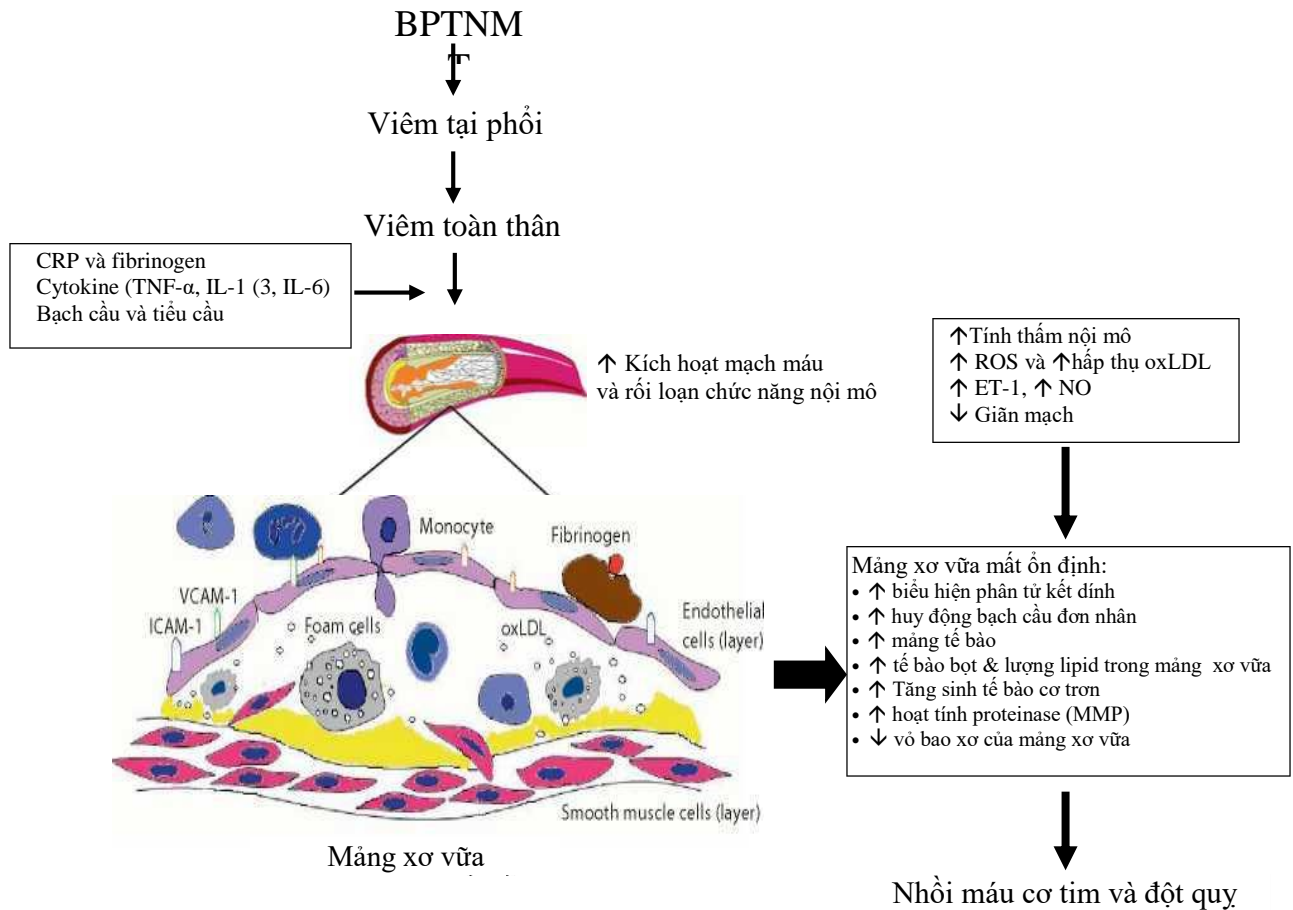
- Viêm toàn thân trong BPTNMT ảnh hưởng lên tim mạch: quá trình viêm tại phổi làm các dấu ấn viêm “tràn” vào máu, gây ra hiện tượng viêm toàn thân mà có thể dẫn đến những hậu quả toàn thân như teo cơ, suy mòn và làm khởi phát hay nặng hơn các bệnh đi kèm, trong đó có suy tim (**Hình 1.7**). Biểu hiện ở phổi của BPTNMT có thể là một trong nhiều dạng biểu hiện của “viêm toàn thân” gây tổn thương nhiều cơ quan [38].



Hình 1.7. Ảnh hưởng của viêm toàn thân trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và liên quan các bệnh đồng mắc, bao gồm suy tim

“Nguồn: Barnes P. J., 2010” [35].

- Viêm toàn thân trong BPTNMT làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch. Viêm toàn thân trong BPTNMT tác động lên mạch máu và gây hậu quả tim mạch (**Hình 1.8**).



Hình 1.8. Tác động của viêm toàn thân trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính lên mạch máu

Chất trung gian viêm trong máu như IL-6 thúc đẩy giải phóng CRP và fibrinogen từ gan, IL-6 và GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor: yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt và đại thực bào) kích thích tủy xương giải phóng bạch cầu và tiểu cầu, TNF- α và IL-1 β kích hoạt ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1: phân tử kết dính tế bào-1) và VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1: phân tử kết dính tế bào mạch máu-1) nội mô mạch máu và nội mạc không được điều hòa, do đó thúc đẩy việc huy động của các bạch cầu đơn nhân vào thành mạch máu. Kích hoạt các tế bào nội mô cũng làm tăng tính thấm màng, thúc đẩy hấp thụ lipoprotein trọng lượng phân tử thấp oxy hóa (oxLDL) vào thành mạch, thúc đẩy phát hành của endothelin-1 (ET-1) và giảm khả dụng của nitric

oxide (NO). Những thay đổi này trong thành mạch phổi hợp gây ra rối loạn chức năng nội mô và thúc đẩy tính dễ vỡ của mảng xơ vữa động mạch, cả hai sự kiện này gây ra các biến cố tim mạch cấp tính và đột quỵ.

“Nguồn: van Eeden S. F., 2008” [213].

1.3.3. Liên quan về điều trị giữa bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim

1.3.3.1. Ảnh hưởng của thuốc điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đến chức năng tim

- **Thuốc đồng vận beta 2**

Nói chung, các thuốc đồng vận beta 2 có thể gây tác động bất lợi về tim mạch: nhịp tim nhanh, hạ kali máu, kéo dài thời gian QT, giãn mạch ngoại vi, rối loạn tự điều chỉnh và giảm biến thiên nhịp tim [104]. Tình trạng thiếu oxy, tăng thán, nhiễm toan và tăng hoạt tính giao cảm trong BPTNMT có khả năng khuếch đại các tác động bất lợi [103]. Mặc dù hầu hết các thử nghiệm lâm sàng của các thuốc đồng vận beta đều loại trừ bệnh nhân suy tim, nhưng tác dụng phụ của thuốc đồng vận beta tác dụng kéo dài dạng hít mà không phải loại tác dụng ngắn sẽ được giảm thiểu vì một số lý do. Ái tính đối với thụ thể beta của thuốc đồng vận beta 2 tác dụng kéo dài mới nhất là đủ chọn lọc để không ảnh hưởng đến tim. Thuốc đồng vận beta dạng hít định liều chuẩn tác dụng kéo dài chỉ gây ra những bất thường toàn thân và sinh hóa không quan trọng [168]. Thử nghiệm lâm sàng SUMMIT, là nghiên cứu sống còn lớn nhất tính đến nay đánh giá kết cục chính là tử vong do mọi nguyên nhân trên bệnh nhân BPTNMT có tiền sử hoặc tăng nguy cơ bệnh tim mạch đã chứng minh điều trị với fluticasone/vilanterol kết hợp không làm tăng tử vong hay biến cố tim mạch [217].

- **Thuốc đối kháng cholinergic**

Tương tự như các dữ liệu với thuốc đồng vận beta 2, các nghiên cứu trước đây đã dấy lên lo ngại về kết cục tim mạch bất lợi của thuốc đối kháng cholinergic, mà phần lớn đã bị bác bỏ bởi các nghiên cứu hiện đại [203]. Nguy cơ biến cố tim mạch, tác dụng ngoại ý nghiêm trọng hoặc tử vong không tăng lên khi điều trị với tiotropium ở bệnh nhân BPTNMT trong tiền sử có biến cố tim mạch [204].

- **Theophylline**

Độ thanh thải toàn thân của theophylline giảm hơn 50% sau khi tiêm tĩnh mạch ở bệnh nhân suy tim mất bù cấp hoặc suy tim mạn tính nặng (NYHA III hoặc IV) so với người bình thường [166]. Theophylline có thể gây độc cho tim, đặc biệt khi nồng độ vượt quá 20 mg/L. Tuy không thường xuyên, theophylline có thể gây nhịp nhanh xoang, nhanh nhĩ đa ổ và ngoại tâm thu. Do các tác dụng phụ tim mạch đáng kể và nguy cơ tích lũy nên theophylline không được khuyến cáo ở bệnh nhân suy tim [93].

- **Corticosteroid**

Corticosteroid đường uống gây giữ muối và nước, bệnh nhân BPTNMT được điều trị corticosteroid liều cao (prednisone trên 20 mg/ngày) làm tăng nguy cơ vào đợt suy tim mất bù cấp hơn bệnh nhân BPTNMT dùng corticosteroid liều thấp, nhưng điều này không xảy ra với corticosteroid dạng hít [175].

- **Thuốc ức chế phosphodiesterase-4 (PDE4)**

Roflumilast không tăng nguy cơ biến cố tim mạch, ngoại trừ tăng tỷ lệ rung nhĩ, nhưng hiện không được khuyến cáo cho bệnh nhân suy tim nặng (NYHA III, IV) [93].

1.3.3.2. Ảnh hưởng của thuốc điều trị suy tim đến bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Các thuốc được chọn lựa trong điều trị suy tim gồm chẹn beta, lợi tiểu, UCMC, ức chế thụ thể angiotensin-II, đối kháng aldosterone và digoxin. Hầu như các thuốc đã được chứng minh giảm tàn phế và tử vong trong suy tim đều được đề nghị dùng ở bệnh nhân đồng mắc BPTNMT [84], [175].

- **Thuốc chẹn beta**

Thuốc chẹn beta không chọn lọc như propranolol có thể gây co thắt phế quản ở bệnh nhân nhạy cảm. Trước đây, đã từng có nhiều quan ngại về tính an toàn của thuốc chẹn beta đối với BPTNMT, do đặc tính co thắt phế quản và "cạnh tranh" với đồng vận beta 2 [128]. Thuốc chẹn chọn lọc beta 1 như atenolol và metoprolol, có ái lực với thụ thể beta 1 lớn hơn 20 lần so với thụ thể beta 2, nên ít khả năng gây co

thất phế quản hơn [53]. Thuốc chẹn beta đã được chứng minh cải thiện sống còn cho bệnh nhân suy tim [175]. Trên bệnh nhân BPTNMT, nhiều bằng chứng cho thấy sử dụng thuốc chẹn beta cũng mang lại lợi ích: như giảm tỷ lệ tử vong và nguy cơ đợt kịch phát [69]. Hướng dẫn của Hội Tim châu Âu ghi rõ rằng "thuốc chẹn beta không phải là chống chỉ định trong BPTNMT, mặc dù thuốc chẹn chọn lọc thụ thể beta 1 (như bisoprolol, metoprolol succinate, nebivolol) được ưa chuộng hơn" [175]. Tuy nhiên, nên tránh dùng thuốc chẹn beta trong đợt kịch phát BPTNMT vì không đủ dữ liệu an toàn [127].

- **Thuốc lợi tiểu**

Thuốc lợi tiểu liều cao có thể gây kiềm chuyển hoá ở bệnh nhân BPTNMT và làm giảm kích thích hô hấp, giảm thông khí, nặng hơn mức độ thiếu oxy máu và tăng thán. Với liều điều trị lợi tiểu thông thường, chức năng phổi không bị ảnh hưởng. Thuốc lợi tiểu có thể cải thiện trao đổi khí bằng cách loại trừ tình trạng ứ dịch ở phổi, giảm công thở và giảm khó thở do cải thiện độ đàn hồi của phổi và giảm sung huyết phổi [53], [55]. Thuốc đối kháng aldosterone như spironolactone có ảnh hưởng tích cực lên khuếch tán khí của phổi và cải thiện khả năng gắng sức ở bệnh nhân suy tim ổn định [93].

- **Digoxin**

Digoxin có thể làm giảm chức năng phổi do có thể gây co mạch máu phổi và là một chất ức chế của chất ức chế men natri-kali adenosine triphosphatase có khả năng tăng tắc nghẽn đường hô hấp, nên dùng thận trọng ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT [55]. Điều trị digoxin ở BPTNMT có thể làm gia tăng các tác dụng phụ bao gồm rối loạn nhịp tim do tình trạng thiếu oxy và nhiễm toan của bệnh nhân.

- **Thuốc ức chế men chuyển và ức chế thụ thể Angiotensin II**

Thuốc ức chế thụ thể angiotensin II, irbesartan, đã được chứng minh làm giảm ứ khí phổi ở bệnh nhân BPTNMT [24].

Thuốc UCMC có lợi ích cộng thêm vì có thể giảm tình trạng viêm của phổi và co thắt mạch máu phổi, cải thiện huyết động học phổi, cải thiện trao đổi khí qua màng phế nang mao mạch [25].

- **Thuốc giãn mạch**

Kết hợp của hydralazine và isosorbide dinitrate được khuyến cáo cho bệnh nhân suy tim có phân suất tổng máu bảo tồn mà vẫn còn triệu chứng mặc dù đã sử dụng đồng thời thuốc UCMC, thuốc chẹn beta, thuốc đối kháng aldosterone [224]. Trong một nghiên cứu, hydralazine được chứng minh làm tăng thông khí phút, thông khí phế nang và áp suất động mạch riêng phần của oxy khi dùng cho bệnh nhân BPTNMT. Do giới hạn của dữ liệu hiện có, có vẻ như không có vấn đề an toàn cụ thể trong sử dụng thuốc giãn mạch trực tiếp ở bệnh nhân BPTNMT [53].

1.4. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU TRONG NƯỚC VÀ TRÊN THẾ GIỚI

1.4.1. Nghiên cứu trên thế giới

Trên thế giới, nghiên cứu về BPTNMT trên bệnh nhân suy tim còn khá mới, bước đầu cho biết một số thông tin về tần suất, điều trị, tiên lượng, tăng cảnh báo về mối liên quan quan trọng nhưng thường bị bỏ sót này.

1.4.1.1. Nghiên cứu về tần suất bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trên bệnh nhân suy tim

Tóm tắt các nghiên cứu về tần suất BPTNMT trên bệnh nhân suy tim được công bố cho đến nay được nêu trong **Bảng 1.3** dưới đây:

Bảng 1.3. Tần suất bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ở bệnh nhân suy tim trong các nghiên cứu

Tác giả, năm	Dân số nghiên cứu	Cỡ mẫu	Đo hô hấp ký	Tần suất BPTNMT (%)
Macchia, 2007 [135]	Suy tim nhập viện, ≥ 60 tuổi	1020	không	24
Staszewsky, 2007 [197]	Suy tim, dữ liệu thử nghiệm Valsartan Heart Failure (Val-HeFT)	5010	không	12,5
Mascarenhas, 2008 [145]	Suy tim ngoại trú, EF <45	186	có	39,2
Rusinaru, 2008 [184]	Suy tim nhập viện	799	không	20
Iversen, 2008 [110]	Suy tim NYHA III-IV nhập viện	532	có	35
Hawkins, 2009 [100]	Suy tim sau NMCT, dữ liệu thử nghiệm VALIANT	14703	không	9
Lainscak, 2009 [122]	Suy tim nhập viện	638	có	17

De Blois, 2010 [62]	Suy tim ngoại trú, dữ liệu của Norwegian Heart Failure Registry	4132	không	17
Apostolovic, 2011 [27]	Suy tim ổn định ngoại trú, EF<45%, ≥ 65 tuổi	174	có	27,6
Macchia, 2012 [136]	Suy tim ổn định ngoại trú, ≥ 60 tuổi. Dữ liệu nghiên cứu REPENSAR	201	có	37,3
Mentz, 2012 [149]	Suy tim nhập viện, dữ liệu thử nghiệm OPTIMIZE-HF	20118	không	25
Mentz, 2012 [150]	Suy tim nhập viện, EF ≤ 40%, dữ liệu thử nghiệm EVEREST	4133	không	10
Steinacher, 2012 [198]	Suy tim ổn định ngoại trú	89	có	24,7%(ATS/ERS) 43,8%(GOLD)
Ege, 2012 [74]	Suy tim cấp, EF < 45%	959	có	34
Miniati, 2012 [157]	Suy tim ổn định	439	có	27 (ATS/ERS)
O'Kelly, 2012 [165]	Suy tim trong cộng đồng	783	không	12,9
Miniati, 2013 [158]	Suy tim nằm viện, ổn định, EF<50%,	260	có	25 (ATS/ERS)
Boschetto, 2013 [45]	Suy tim ổn định, ≥ 65 tuổi	118	có	30
Arnaudis, 2012 [28]	Suy tim, EF ≤ 45%, vừa xuất viện	348	có	37,9
Brenner, 2013 [48]	Suy tim, 6 tháng sau xuất viện	619	có	23
Minasian, 2013 [154]	Suy tim ngoại trú, ổn định, EF < 40%	187	có	19,8%(ATS/ERS) 32,1%(GOLD)
Beghe, 2013 [40]	Suy tim, ≥ 50 tuổi, hút thuốc lá ≥10 gói-năm	124	có	34
Mentz, 2013 [151]	Suy tim, EF ≤35%, dữ liệu thử nghiệm HF-ACTION	2311	không	11
Tavazzi, 2013 [205]	Suy tim ổn định, EF ≤35%, dữ liệu thử nghiệm SHIFT	6505	không	11
Parissis, 2014 [170]	Suy tim cấp nhập viện, dữ liệu nghiên cứu ALARM-HF	4616	không	24,8
Yoshihisa, 2014, [225]	Suy tim nhập viện	378	có	28
Fisher, 2015 [81]	Suy tim mất bù, nhập viện, dữ liệu nghiên cứu Worcester Heart Failure	9748	không	35,9
Minasian, 2014 [156]	Suy tim ổn định ngoại trú, EF <40%	187	có	32,6
Valk, 2015 [210]	Suy tim ổn định	106	có	28,3
Straburzynska-Migaj, 2015 [200]	Suy tim nằm viện và ngoại trú, dữ liệu ESC-HF Pilot	891	không	12,3
Canepa M, 2016 [51]	Suy tim ngoại trú, dữ liệu thử nghiệm GISSI-HF	6975	không	22

Dalsgaard, 2017 [60]	Suy tim ngoại trú, EF < 45%	593	có	30% (ATS/ERS) 38%(GOLD)
Griffo, 2017 [87]	Suy tim ngoại trú, dữ liệu SUSPIRIUM	375	có	31,5%
Plesner, 2017 [174]	Suy tim ngoại trú, EF < 45%	590	có	39%
Bektas, 2017 [41]	Suy tim ổn định ngoại trú, >50 tuổi	205	có	37%

Các nghiên cứu tiên hành trên các dân số suy tim khác nhau (suy tim đang nằm viện, suy tim ổn định ngoài cộng đồng,..), với các tiêu chuẩn chẩn đoán BPTNMT và suy tim khác nhau, trong đó có những nghiên cứu chẩn đoán BPTNMT mà không thực hiện đo hô hấp ký (dùng dữ liệu thống kê bệnh viện, bệnh sử, chẩn đoán lâm sàng), tuy vậy số liệu từ các nghiên cứu đều cho thấy BPTNMT và suy tim thường phối hợp [186]. Tần suất BPTNMT ở bệnh nhân suy tim thay đổi từ 9% đến 43,8% [100], [198]. Trong số các nghiên cứu có đo hô hấp thì đa số nghiên cứu sử dụng tiêu chuẩn hô hấp ký theo chiến lược toàn cầu BPTNMT với $FEV_1/FVC < 0,7$ sau nghiệm pháp giãn phế quản (GOLD), chỉ ba nghiên cứu so sánh tiêu chuẩn GOLD và tiêu chuẩn của Hội Lồng ngực Hoa kỳ/ Hội Hô hấp châu Âu dựa trên giới hạn dưới của bình thường (LLN) [60], [154], [198]. Khi sử dụng tiêu chuẩn hô hấp ký của hội Lồng ngực Hoa kỳ/ hội Hô hấp châu Âu theo LLN thì tần suất BPTNMT thấp hơn so với sử dụng tiêu chuẩn của GOLD (**Bảng 1.3**).

1.4.1.2 Nghiên cứu về đặc điểm viêm của bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim

BPTNMT và suy tim được xem là bệnh viêm toàn thân và đang nhận được sự quan tâm. Trên thế giới, ngày càng có nhiều nghiên cứu về đặc điểm viêm toàn thân ở bệnh nhân BPTNMT hoặc suy tim riêng rẽ, tuy nhiên hiện vẫn rất ít nghiên cứu đề cập đến đặc điểm viêm toàn thân trên bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT.

Nghiên cứu của Güder, 108 bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT có số lượng bạch cầu máu là $8 \times 1000 /\mu L$ (6,5 - 9,5); 557 bệnh nhân chỉ bị suy tim có số lượng bạch cầu máu là $7 \times 1000 /\mu L$ (6 - 8,7) và 194 bệnh nhân chỉ bị BPTNMT có số lượng bạch cầu máu $7,6 \times 1000 /\mu L$ (6,1 - 9). Kết quả cho thấy ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT thì số lượng bạch cầu máu cao hơn có ý nghĩa thống kê so

với bệnh nhân chỉ bị suy tim ($p= 0,005$). Không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh nhân chỉ suy tim và chỉ bị BPTNMT ($p= 0,11$), giữa nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và nhóm bệnh nhân chỉ bị BPTNMT ($p= 0,12$) [94].

Boschetto nghiên cứu tần suất và tác động của BPTNMT trên bệnh nhân lớn tuổi bị suy tim trên 118 bệnh nhân suy tim trong giai đoạn ổn định, tuổi từ 65 trở lên. Chẩn đoán và phân loại BPTNMT bằng hô hấp ký theo tiêu chuẩn của GOLD. Kết quả 56 bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT có CRP-hs là $1,5 \pm 4,4$ mg/ml; 82 bệnh nhân chỉ bị suy tim có CRP-hs là $0,5 \pm 0,7$ mg/ml nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p= 0,17$) [45].

Nghiên cứu của Yoshihisa trên 378 bệnh nhân suy tim nhập viện, trung vị CRP của nhóm bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT là 0,21 mg/dl, suy tim đồng mắc BPTNMT GOLD I là 0,32 mg/dl, suy tim đồng mắc BPTNMT GOLD II là 0,65 mg/dl, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p= 0,12$. Tương tự, trong nghiên cứu này không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về số lượng bạch cầu máu giữa các nhóm bệnh nhân [225].

Để điều tra các bệnh đồng mắc liên quan đến viêm toàn thân và kết cục của BPTNMT, Miller ghi nhận các bệnh đồng mắc trong nghiên cứu ECLIPSE gồm 2164 bệnh nhân BPTNMT lâm sàng ổn định, 337 người hút thuốc và 245 người không hút thuốc có chức năng phổi bình thường. Bệnh nhân BPTNMT có tỷ lệ suy tim cao hơn so với người hút thuốc hoặc không hút thuốc. Suy tim (HR= 1,9; KTC 95%: 1,3-2,9), bệnh tim thiếu máu cục bộ (HR= 1,5; KTC 95%: 1,1-2), bệnh tim (HR= 1,5; KTC 95%: 1,2-2), và đái tháo đường (HR= 1,7; KTC 95%: 1,2-2,4) tăng nguy cơ tử vong khi cùng tồn tại với BPTNMT. Nồng độ fibrinogen, IL-6 và IL-8 máu cao hơn ở bệnh nhân BPTNMT kèm bệnh tim mạch, bao gồm suy tim. Bệnh đồng mắc có liên quan đến kết cục lâm sàng xấu hơn ở bệnh nhân BPTNMT [153].

1.4.1.3 Nghiên cứu về tiên lượng bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trên bệnh nhân suy tim

Tóm tắt các nghiên cứu về tiên lượng BPTNMT trên bệnh nhân suy tim được công bố cho đến nay được nêu trong **Bảng 1.4** dưới đây:

Bảng 1.4. Tóm tắt nghiên cứu tiên lượng của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trên bệnh nhân suy tim

Tác giả, năm	Loại nghiên cứu	Cỡ mẫu	Đo hô hấp ký	Trung bình EF (%)	Thời gian theo dõi	Kết cục	Nguy cơ hiệu chỉnh (KTC 95%)
Macchia, 2007 [135]	Hồi cứu	1020	không	--	287 ngày	Tử vong	1,42 (1,09-1,86)
Staszewsk, 2007 [197]	Tiền cứu	5010	không	27	23 tháng	Tử vong không do tim mạch Tử vong do mọi nguyên nhân Nhập viện không do tim	2,50 (1,58-3,96) Không ý nghĩa 1,71 (1,43-2,06)
Mascarenh, 2008 [145]	Hồi cứu	186	có	--	433 ngày	Tử vong/nhập viện	2,10 (1,05-4,22)
Rusinaru, 2008 [184]	Tiền cứu	799	không	50	5 năm	Tử vong	1,53 (1,21-1,94)
Hawkins, 2009 [100]	Tiền cứu	14703	không	35	24,7 tháng	Tử vong	1,14 (1,02-1,28)
Lainscak, 2009 [122]	Hồi cứu	638	có	43	1062 ngày	Tử vong	1,38 (1,04-1,83)
Kwon, 2010 [121]	Hồi cứu	184	có	49	731 ngày	Tử vong GOLD III	3,20 (1,33-7,68)
De Blois, 2010 [121]	Tiền cứu	4132	không	32	13,3 tháng	Tử vong	1,19 (1,02-1,39)
Macchia, 2012 [136]	Tiền cứu, dữ liệu nghiên cứu REPENSAR	201	có	32±9	575 ngày	Tử vong	Không ý nghĩa
Mentz, 2012 [149]	Tiền cứu	20118	không	25	60 ngày	Tử vong	0,97 (0,68-1,38)
Mentz, 2012 [150]	Tiền cứu	4133	không	27	9,9 tháng	Tử vong	1,17 (0,96-1,42)
Mentz, 2013 [151]	Dữ liệu thử nghiệm HF-ACTION	2311	không	25	2,5 năm	Tử vong tim mạch/nhập viện do suy tim Tử vong/nhập viện Tử vong	1,46 (1,14-1,87) Không ý nghĩa Không ý nghĩa
Boschetto, 2013 [45]	Tiền cứu	118	có	40	1029 ngày	Tử vong	Không ý nghĩa
O'Kelly, 2012 [165]	Hồi cứu	783	không	33,6	28,2 ± 2,9 tháng	Tử vong Nhập viện Biến cố tim mạch lớn	Không ý nghĩa 1,56 (1,4-2,1) 1,23 (1,03-1,75)
Arnaudis, 2012 [28]	Tiền cứu	348	có	31	54,9 tháng	Tử vong GOLD III	2,27 (1,22-4,25)

Tavazzi, 2013 [205].	Phân tích dữ liệu nghiên cứu SHIFT	6505	không	28,3±5,4	23 tháng	Tử vong/ nhập viện do tim mạch Tử vong mọi nguyên nhân	1,22 (1,06-1,4) 1,05 (0,88-1,26)
Fisher, 2015 [81].	Dữ liệu nghiên cứu Worcester Heart Failure	9748	không	--	5 năm	Tử vong sau xuất viện 1 năm Tử vong sau xuất viện 5 năm	1,1 (1,06-1,14) 1,4 (1,28- 1,42)
Plesner, 2017 [174]	Tiền cứu	590	có	30	4,7 năm	Tử vong	Không ý nghĩa
Bektas, 2017 [41]	Tiền cứu	186	có	44	2 năm	Tử vong mọi nguyên nhân	Không ý nghĩa

Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT có tiên lượng xấu hơn bệnh nhân chỉ bị suy tim hay chỉ bị BPTNMT: tỷ lệ nhập viện cao hơn, thời gian nằm viện dài hơn, biến cố tim mạch nhiều hơn, tỷ lệ tử vong cao hơn [28], [62], [135], [150], [197]. Thời gian theo dõi của các nghiên cứu kéo dài từ 60 ngày đến 12 năm (**Bảng 1.4**).

- Tăng nguy cơ nhập viện: đa số nghiên cứu cho thấy BPTNMT ở bệnh nhân suy tim làm tăng đáng kể nguy cơ nhập viện vì suy tim: nghiên cứu của Macchia có tỷ số nguy hại HR= 1,35; KTC 95%: 1-1,82; p= 0,05 [135]; nghiên cứu của O’Kelly ở bệnh nhân suy tim trong cộng đồng, cho thấy BPTNMT liên quan với tăng nguy cơ suy tim nhập viện, với HR= 1,56; KTC 95%: 1,4-2,1; p < 0,001 [165].

- Biến cố: BPTNMT phối hợp làm tăng đáng kể các biến cố tim mạch quan trọng ở bệnh nhân suy tim. Theo Macchia, BPTNMT trên bệnh nhân suy tim làm tăng đáng kể nguy cơ NMCT lần đầu tiên, đột quỵ và nhập viện vì suy tim (HR= 1,26; KTC 95%: 1,01-1,58; p= 0,04) [135]. O’Kelly N khảo sát 783 bệnh nhân suy tim trong cộng đồng cho thấy BPTNMT có liên quan với các biến cố tim mạch quan trọng (HR= 1,23; KTC 95%: 1,03 -1,75; p <0,001) [165].

- Tỷ lệ tử vong: tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của Macchia ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT là 18,3% so với bệnh nhân suy tim không kèm BPTNMT là 13,2% [135]. BPTNMT còn liên quan đến tăng nguy cơ tử vong của bệnh nhân trong suốt thời gian theo dõi, độc lập với các nguy cơ khác (HR= 1,42; KTC 95%: 1,09-1,86; p= 0,01) [135]. Lainscak nghiên cứu 638 bệnh nhân suy tim nhập viện

nhận thấy rằng bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT có tỷ lệ tử vong cao hơn suy tim không bị BPTNMT (73% so với 60%, $p= 0,016$, HR= 1,48; KTC 95%: 1,15-1) [122]. Tỷ lệ sống 5 năm của nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT thấp hơn đáng kể so với bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT (31% so với 42%; $p= 0,03$) là kết quả trong nghiên cứu của Rusinaru. Khi phân tích đa biến, BPTNMT là yếu tố tiên đoán mạnh của kết cục xấu hơn (HR= 1,53; KTC 95%: 1,21-1,94; $p < 0,001$). BPTNMT là yếu tố tiên đoán độc lập tử vong ở bệnh nhân có phân suất tổng máu bảo tồn lẫn bệnh nhân có phân suất tổng máu giảm [184].

Tương tự các nghiên cứu về tần suất BPTNMT trên bệnh nhân suy tim, nghiên cứu về tiên lượng của BPTNMT đồng mắc trên bệnh nhân suy tim trước đây còn những tồn tại như: một số nghiên cứu sử dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán BPTNMT khác nhau mà không thực hiện đo hô hấp ký; một số nghiên cứu là hồi cứu hoặc phân tích lại dữ liệu của các thử nghiệm lâm sàng; một số thiếu sức mạnh thống kê hoặc do thời gian theo dõi chưa đủ dài để thấy được ảnh hưởng của BPTNMT đồng mắc lên tiên lượng của bệnh nhân suy tim, nên gánh nặng của BPTNMT trên bệnh nhân suy tim vẫn rất cần tiếp tục được nghiên cứu.

1.4.2. Nghiên cứu trong nước

Tính đến nay, chúng tôi tìm được một số rất ít nghiên cứu đánh giá bệnh đồng mắc tim mạch, bao gồm suy tim trên bệnh nhân BPTNMT [1], [4], [12]. Ngược lại, chúng tôi không tìm thấy nghiên cứu đánh giá BPTNMT trên bệnh nhân suy tim tại Việt Nam được công bố. Viêm toàn thân trên bệnh nhân BPTNMT nhận được sự quan tâm của các tác giả trong nước [5], [7], nhưng chưa có nghiên cứu viêm toàn thân trên khi BPTNMT đồng mắc suy tim.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỊA ĐIỂM, ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại phòng khám ngoại trú tim mạch và phòng đo hô hấp ký, bệnh viện Nhân Dân Gia Định.

2.1.2. Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 5 năm 2011 đến tháng 5 năm 2015.

2.1.3. Đối tượng nghiên cứu

2.1.3.1. Tiêu chuẩn thu nhận

Để được thu nhận vào nghiên cứu, bệnh nhân phải thỏa mãn những tiêu chuẩn:

- Suy tim đã được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của hội Tim châu Âu, đang được theo dõi điều trị suy tim định kỳ tại phòng khám ngoại trú tim mạch, bệnh viện Nhân Dân Gia Định.
- Lớn hơn hay bằng 40 tuổi.
- Trong giai đoạn ổn định: được định nghĩa là không nhập viện vì suy tim mất bù trong vòng 1 tháng, không phải thay đổi thuốc lợi tiểu trong vòng 1 tháng, không tăng cân $\geq 3\%$ trong vòng 3 ngày, không tăng hơn 50% giá trị NT-pro-BNP trong vòng 1 tháng khi NT-pro-BNP ban đầu ≥ 100 pmol /L, hoặc NT-pro-BNP tăng hơn 100 pmol / L trong vòng 1 tháng khi NT-Pro BNP ban đầu < 100 pmol/L, không có dấu hiệu sung huyết phổi trên X quang ngực.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không được thu nhận vào nghiên cứu nếu có bất kỳ một trong những tiêu chuẩn loại trừ sau:

- Bệnh hô hấp có thể gây tắc nghẽn đường dẫn khí như hen, bệnh xơ nang (cystic fibrosis) đã biết.

- Nhiễm trùng cấp tính trong vòng 4 tuần vừa qua.
- Viêm khớp dạng thấp, bệnh mô liên kết và các bệnh viêm mạn tính đã biết.
- Điều trị với các thuốc có tác động kháng viêm như corticosteroid toàn thân, kháng viêm non-steroid toàn thân, hormon thay thế hoặc bất kỳ thuốc kháng viêm thử nghiệm nào; thuốc ức chế miễn dịch (bao gồm nhưng không giới hạn với methotrexate, troleandomycin, cyclosporin, azathioprine) trong vòng 5 chu kỳ bán hủy của thuốc.
- Bệnh nhân hồi phục sau phẫu thuật, chấn thương, phỏng trong thời gian 4 tuần.
- Bệnh nhân nhập viện vì đợt suy tim mất bù, nhồi máu cơ tim cấp, đột quy, tái lưu thông mạch vành, đợt kịch phát BPTNMT trong vòng 4 tuần vừa qua.
- Suy thận mạn giai đoạn cuối đang điều trị liệu pháp thay thế thận (lọc máu ngoài thận hay thẩm phân phúc mạc), độ lọc cầu thận GFR < 15ml/phút/ 1,73m² da.
- Tiền sử suy giảm miễn dịch đã biết, bao gồm xét nghiệm virus gây suy giảm miễn dịch mắc phải ở người (HIV) dương tính.
- Bệnh ác tính trong vòng 5 năm qua.
- Phụ nữ có thai.
- Suy tim phải do BPTNMT (tâm phế mạn).
- Không thể thực hiện hay không thể làm theo hướng dẫn đo hô hấp ký.
- Chống chỉ định đo hô hấp ký (phụ lục 1).

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Đoàn hệ, tiến cứu và cắt ngang, phân tích.

2.2.2. Ước lượng cỡ mẫu

Cỡ mẫu cần thiết cho nghiên cứu này phải đủ lớn để giải quyết được cả 3 mục tiêu nghiên cứu. Trong đó, mục tiêu 1 liên quan ước tính tỷ lệ bệnh hiện hành, mục tiêu 2 liên quan so sánh 2 trung bình của 2 phân nhóm độc lập và mục tiêu 3 liên quan thống kê sống còn.

(1). Công thức tính cỡ mẫu cho mục tiêu 1: tần suất BPTNMT trên bệnh nhân suy tim:

Cỡ mẫu cần thiết cho ước tính tỷ lệ bệnh hiện hành được tính theo công thức:

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

$d = 0,05$; $p = 20\%$, $Z = 1,96$.

Theo nghiên cứu của Lainscak, tần suất BPTNMT là 17% ở bệnh nhân suy tim [122].

Do đó, cỡ mẫu cần thiết là: $n = 217$ bệnh nhân.

(2). Công thức tính cỡ mẫu cho mục tiêu 2: đặc điểm cytokine, CRP-hs ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT.

- Cỡ mẫu cần thiết cho so sánh 2 trung bình của 2 phân nhóm độc lập được tính theo công thức sau:

$$n = \frac{(u+v)^2(\sigma_1^2 + \sigma_0^2)}{(\mu_1 - \mu_0)^2}$$

Trong đó:

n = cỡ mẫu của mỗi nhóm.

$(u+v)^2 = 7,85$ với $\alpha = 0,05$, $\text{power} = 80$.

Theo nghiên cứu của Staszewsky [197], chúng tôi dự đoán $\mu_1 = 4,9$ và $\mu_0 = 3,1$, σ_1^2 và σ_0^2 lần lượt là 4,5 và 5,6. Cỡ mẫu tối thiểu để phát hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê là 25 bệnh nhân cho mỗi nhóm.

- Công thức tính cỡ mẫu cho mô hình Cox dành cho biến liên tục:

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{P\sigma^2(\log(HR))^2}$$

Trong đó:

α : mức ý nghĩa 95%

$1-\beta$: sức mạnh của nghiên cứu 80%

HR: Hazard ratio dự đoán

P : tỷ lệ ca xuất hiện biến cố

σ^2 : phương sai của biến định lượng

Theo nghiên cứu của Jug [112], chúng tôi có HR= 2,74 cho biến IL-6 có độ lệch chuẩn 4,04, trong nghiên cứu có 30,9% trường hợp xuất hiện biến cố. Cỡ mẫu tối thiểu để phát hiện HR có ý nghĩa thống kê là 11. Dựa trên một nghiên cứu trước đó của chính tác giả, IL-6 có độ lệch chuẩn 1,7. Với độ lệch chuẩn nhỏ hơn này, cỡ mẫu tối thiểu cần thiết là 45.

Chúng tôi dự định nghiên cứu đối với các biến số khác như IL-8, TNF- α và CRP-hs. Cân nhắc giữa chi phí, sự khả thi và sức mạnh của nghiên cứu, chúng tôi quyết định chọn 50% mẫu nghiên cứu để khảo sát các yếu tố viêm, ước đoán trên 100 bệnh nhân cho cả hai nhóm suy tim đồng mắc BPTNMT và suy tim không bị BPTNMT.

Chúng tôi gọi mẫu của toàn bộ nghiên cứu là N, số bệnh nhân được khảo sát các yếu tố viêm là N*. $N^* \subset N$.

(3). Cỡ mẫu ước lượng cho biến cố sống còn dựa vào công thức sau:

$$n = \frac{C(h+1)^2}{(2-p_1-p_2)(h-1)^2}$$

Trong đó:

Với mức ý nghĩa $\alpha= 0,05$ và $\beta= 0,2$ (Power = 0,80).

$C= (Z_{(\alpha/2)} + Z_{(\beta)})^2 = 7,85$.

$p_1= 0,42$, $p_2= 0,31$; $h=1,53$ (p_1 , p_2 và h tham khảo từ nghiên cứu của Rusinaru [184]).

Ước tính tỉ lệ bỏ cuộc là 20%. Điều chỉnh cho hiện tượng bỏ cuộc $n/(1- 0,20)$
 \Rightarrow 176 bệnh nhân cần cho cả 2 nhóm.

Tóm lại, cỡ mẫu cần thiết cho nghiên cứu là 217 bệnh nhân, trong đó có tối thiểu 50 bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và 50 bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT được thực hiện định lượng CRP-hs và các cytokine.

Nguồn: Betty Kirkwood, 2003 [43], Hsieh, F. Y và Lavori, P. W. [106].

2.2.3. Trang thiết bị sử dụng trong nghiên cứu

- Máy siêu âm tim hiệu Phillips HD7, Thụy Sĩ. Máy hô hấp ký hiệu KoKo Spirometer của hãng Ferraris, Hoa kỳ (*Hình 2.1*).



Hình 2.1. Máy đo hô hấp ký hiệu KoKo Spirometer

- Máy sinh hóa tự động Olympus AU640, Hoa kỳ, tầm đo của máy: 0,08-80 mg/L: xét nghiệm CRP-hs.
- Máy Evidence Investigator ®, hãng RANDOX của Anh, với phương pháp dàn trải vi mạch sinh học phát hoá quang hoàn toàn tự động (fully automated chemiluminescent biochip array) dùng để định lượng nồng độ các cytokine (TNF- α , IL-6, IL-8) (*Hình 2.2*).



Hình 2.2 Máy Evidence Investigator

2.2.4. Kỹ thuật chọn mẫu

Chọn mẫu ngẫu nhiên đơn, dựa trên bảng số ngẫu nhiên trên các bệnh nhân suy tim thỏa tiêu chuẩn thu nhận và loại trừ, đồng ý tham gia nghiên cứu, cho đến khi đủ số lượng bệnh nhân, thời gian từ ngày 17 tháng 5 năm 2011 đến ngày 14 tháng 8 năm 2014.

Chọn dưới nhóm với phương pháp ngẫu nhiên đơn, theo bảng số ngẫu nhiên cho đến khi đủ cỡ mẫu, nghĩa là tối thiểu 50 bệnh nhân trong nhóm suy tim đồng mắc BPTNMT và 50 bệnh nhân trong nhóm suy tim không bị BPTNMT để xét nghiệm cytokine, CRP-hs và công thức máu.

2.2.5. Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

- **Tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim:**

Theo Hội Tim châu Âu năm 2008 [65], điều chỉnh theo bản cập nhật năm 2012 [147]: bệnh nhân suy tim khi có các triệu chứng, dấu hiệu lâm sàng suy tim và bằng chứng khách quan của rối loạn chức năng tim (âm thu và/ hoặc âm trương):

(1) Triệu chứng đặc trưng của suy tim: khó thở khi gắng sức hoặc nghỉ ngơi, mệt, phù chân.

Và

(2) Dấu hiệu đặc trưng của suy tim: nhịp nhanh, thở nhanh, ran ở phổi, tràn dịch màng phổi, tăng áp lực tĩnh mạch cảnh, phù ngoại biên, gan to.

Và

(3) Bằng chứng khách quan của bất thường cấu trúc hay chức năng tim (lúc nghỉ): tim to, tiếng T3 ở tim, âm thổi ở tim, bất thường siêu âm tim, tăng nồng độ natriuretic peptide.

Cần thiết phải có các tiêu chuẩn đánh giá khách quan suy tim, ngoài chẩn đoán suy tim của bác sĩ: 1) tài liệu hồ sơ y khoa của các triệu chứng (ví dụ, khó thở, mệt, khó thở khi nằm, khó thở kịch phát về đêm) và các dấu hiệu thực thể (như phù, ran ở phổi, nhịp tim nhanh); 2) dấu chứng hỗ trợ lâm sàng như bằng chứng của phù phổi trên X quang ngực hoặc bằng chứng suy tim trên siêu âm tim; và 3) điều trị nội khoa suy tim, trong đó có ít nhất một thuốc lợi tiểu và một thuốc dẫn mạch và / hoặc digoxin. Thông tin về phân suất tổng máu thất trái được rút ra từ báo cáo hình ảnh trong hồ sơ bệnh án.

- **Tiêu chuẩn chẩn đoán và phân nhóm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính:**

Theo “Chiến lược toàn cầu về BPTNMT” (GOLD) năm 2011 [85] hay bản cập nhật năm 2018 [84]: BPTNMT được định nghĩa khi tỷ số FEV₁/FVC sau nghiệm pháp giãn phế quản < 0,7 trên hô hấp ký, có triệu chứng phù hợp (khó thở, ho, khạc đờm mạn tính) và có phơi nhiễm quan trọng với các yếu tố nguy cơ. Các giá trị được tính toán bằng cách sử dụng các phương trình tham chiếu NHANES III với công thức được điều chỉnh dựa trên chủng tộc và nguồn gốc quốc gia (Hankinson [97] và Hankinson [96]). Ở Việt Nam, các phòng đo hô hấp ký thường sử dụng hệ số tham khảo dự tính 90% NHANES III.

Bảng 2.1. Phân mức độ nặng của giới hạn luồng khí trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính [84].

Ở bệnh nhân có FEV₁/FVC < 0,7 sau nghiệm pháp giãn phế quản	% FEV₁ sau nghiệm pháp giãn phế quản so với trị số dự đoán
GOLD 1	FEV ₁ ≥ 80%
GOLD 2	50% ≤ FEV ₁ < 80%
GOLD 3	30% ≤ FEV ₁ < 50%
GOLD 4	FEV ₁ < 30%

Bảng 2.2. Phân nhóm bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính theo GOLD 2018 [84].

Đánh giá kết hợp BPTNMT

(C)	(D)	≥2 hoặc ≥1 đợt cấp cần nhập viện
(A)	(B)	
CAT < 10 mMRC 0 - 1	CAT ≥ 10 mMRC ≥ 2	

2.2.6. Định nghĩa các biến số và giá trị các biến số sử dụng trong nghiên cứu

2.2.6.1. Định nghĩa các biến số

Tất cả các biến số đều được định nghĩa dựa trên khuyến cáo về các định nghĩa và các yếu tố dữ liệu căn bản được sử dụng thường xuyên trong các nghiên cứu có liên quan đến chẩn đoán và điều trị BPTNMT và suy tim.

- **Hút thuốc lá**

- Đang hút (current smoker) đang hút hoặc có hút thuốc lá trong vòng 1 tháng tại thời điểm đưa vào nghiên cứu.

- Ngưng hút (former smoker): không hút thuốc lá tại thời điểm đưa vào nghiên cứu và đã ngưng hút thuốc lá ≥ 12 tháng vừa qua.

- Không bao giờ hút (never smoker): < 100 điếu thuốc lá suốt cuộc đời và không dùng hút thuốc lá hay xì gà.

- Số gói- năm: (số điếu thuốc lá trong một ngày: 20) x số năm hút thuốc lá.

- **Tiền căn tiếp xúc chất đốt sinh khối** (củi, than, rơm rạ)

Đánh giá qua chỉ số tiếp xúc chất đốt sinh khối (chỉ số tiếp xúc= số giờ tiếp xúc/ngày x số năm).

- **Bệnh đồng mắc:** được định nghĩa là bệnh lý xảy ra đồng thời với suy tim, có hay không có mối liên quan nhân quả với suy tim. Bệnh đồng mắc được ghi nhận lại một cách hệ thống thông qua các câu hỏi trực tiếp thỏa các điều kiện sau: (1) các bệnh được liệt kê trong chỉ số bệnh đồng mắc Charlson (Charlson Comorbidity Index) [54] (2) tất cả các bệnh đồng mắc được liệt kê trong hồ sơ y khoa của bệnh nhân; hoặc (3) bệnh đồng mắc biểu hiện trong quá trình thu nhận bệnh nhân và ở những lần thăm khám tiếp theo. Việc chẩn đoán một bệnh đồng mắc được xác nhận bằng cách rà soát các loại thuốc bệnh nhân đang sử dụng, hoặc từ các xét nghiệm xác định có sẵn từ hồ sơ y khoa của bệnh nhân. Loại trừ những bệnh đã hoàn toàn hồi phục (ví dụ, viêm phổi):

- **Bệnh tim thiếu máu cục bộ** [80]: bệnh tim thiếu máu cục bộ (BTTMCB) khi có bất kỳ một trong các điều kiện sau:

- + Nhồi máu cơ tim (NMCT) đã được chẩn đoán: có ít nhất 2 trong 3 tiêu chuẩn: lâm sàng có cơn đau thắt ngực và hoặc men tim tăng phù hợp và hoặc điện tâm đồ biến đổi phù hợp NMCT.

- + Những bệnh nhân chụp động mạch vành có hẹp > 70%.

- + Nghiệm pháp gắng sức dương tính.

- **Tăng huyết áp:** được định nghĩa là khi thỏa 1 trong các tiêu chuẩn sau: đã được chẩn đoán của bác sĩ là tăng huyết áp, đang dùng thuốc điều trị tăng huyết áp hoặc có bằng chứng của tăng huyết áp ở các lần thăm khám (hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mm Hg hoặc huyết áp tâm thu ≥ 140 mm Hg, đo ít nhất 2 lần ở 2 thời điểm khác nhau) [141].

- **Rung nhĩ:** khi trên điện tâm đồ có rối loạn nhịp với đặc điểm: khoảng RR không đều “hoàn toàn”, không phân biệt được sóng P, chiều dài chu kỳ nhĩ thường biến thiên và < 200 mili giây (> 300 nhịp/ phút) [76], hiện đang được chẩn đoán và điều trị rung nhĩ.

- **Đái tháo đường (ĐTĐ):** khi thỏa 1 trong các tiêu chuẩn sau:

+ Có tiền sử ĐTĐ, bất kể thời gian mắc bệnh hay có đang được điều trị thuốc chống ĐTĐ hay không.

+ Thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội Đái tháo đường Hoa kỳ và Tổ chức Y tế thế giới, dựa vào 1 trong 4 tiêu chuẩn sau: HbA1c $\geq 6,5\%$; hoặc lượng đường trong máu 8 giờ sau khi nhịn ăn uống ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L); hoặc lượng đường trong máu 2 giờ trong nghiệm pháp dung nạp glucose ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L); hoặc đường trong máu bất kỳ ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) ở bệnh nhân có triệu chứng ĐTĐ cổ điển. Trong trường hợp tăng đường huyết không rõ ràng, kết quả sẽ được kiểm tra lại [21].

- **Rối loạn lipid máu:** khi thỏa mãn ≥ 1 trong các tiêu chuẩn sau: xét nghiệm máu có cholesterol toàn phần ≥ 200 mg/dL (5,18 mmol/l); LDL-C ≥ 100 mg/dL (2,6 mmol/l); HDL-C < 40 mg/dL (1,03 mmol/l) ở nam và < 50 mg/dL (1,29 mmol/l) ở nữ; triglyceride ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/l) [199]; hiện đang điều trị thuốc hạ lipid máu.

• **Đột kích phát BPTNMT:** được định nghĩa là biến cố cấp tính, đặc trưng bởi các triệu chứng hô hấp của bệnh nhân xấu đi vượt quá những thay đổi thường ngày và dẫn đến phải thay đổi thuốc điều trị [85], đột kích phát khiến bệnh nhân phải đi khám bác sĩ đột xuất hoặc nhập viện, được chứng minh qua toa thuốc hay giấy xuất viện.

- **Suy tim có phân suất tổng máu thất trái bảo tồn:** được chẩn đoán xác định khi thỏa mãn ba điều kiện [65]: (1) Có các dấu hiệu và/ hoặc triệu chứng của suy tim mạn; (2) Có chức năng tâm thu thất trái bình thường hoặc hơi bất thường (phân suất tổng máu thất trái $\geq 50\%$); (3) Bằng chứng của rối loạn chức năng tâm trương. Mọi trường hợp chẩn đoán là suy tim phân suất tổng máu thất trái bảo tồn đều phải có bằng chứng được ghi nhận trong dữ liệu hay hồ sơ bệnh án của bệnh nhân.

- **Suy tim giai đoạn ổn định:** suy tim được điều trị với các triệu chứng và dấu hiệu không thay đổi trong ít nhất 1 tháng [175], nghĩa là không nhập viện vì suy tim mất bù trong vòng 1 tháng, không phải thay đổi thuốc lợi tiểu trong vòng 1 tháng, không tăng cân $\geq 3\%$ trong vòng 3 ngày, không tăng hơn 50% giá trị NT-pro-BNP trong vòng 1 tháng khi NT-pro-BNP ban đầu ≥ 100 pmol/L, hoặc NT-pro-BNP tăng hơn 100 pmol/L trong vòng 1 tháng khi NT-Pro BNP ban đầu < 100 pmol/L. Không có dấu hiệu sung huyết phổi trên X quang ngực [9], [155], [175].

- **Suy tim mất bù cấp tính:** được định nghĩa là sự khởi phát đột ngột hoặc nặng lên của các dấu hiệu hoặc triệu chứng của suy tim đòi hỏi phải khám đột xuất, khám phòng cấp cứu hay nhập viện. Hầu hết trường hợp đều có dấu hiệu sung huyết phổi và tĩnh mạch hệ thống do tăng áp lực đổ đầy thất trái. Sung huyết phổi đánh giá trên X quang ngực tiêu chuẩn sau-trước và bên có hay không dấu hiệu của phù phế nang, tràn dịch màng phổi, đường Kerley-B, hoặc tái phân bố tuần hoàn phổi được xem xét bởi một bác sĩ X-quang độc lập với bác sĩ lâm sàng [9], [155].

- **Phân biệt suy tim mất bù cấp với đợt kịch phát cấp tính của BPTNMT:** thông qua các bằng chứng có được qua bệnh sử, triệu chứng lâm sàng, X quang ngực và xét nghiệm NT-pro BNP theo theo chẩn đoán của bệnh viện và các hướng dẫn hiện hành [84], [147], [162].

- **Nhập viện:** một lần nhập viện điều trị nội trú được định nghĩa là một lần nhập vào một cơ sở điều trị nội trú và/ hoặc đánh giá và điều trị tại một cơ sở chăm sóc sức khỏe hơn 24 giờ.

- **Số lần (tái) nhập viện:** sau khi được thu nhận vào nghiên cứu là số lần nhập viện tính từ thời điểm bệnh nhân được thu nhận vào nghiên cứu cho tới khi kết thúc

nghiên cứu, trường hợp bệnh nhân tử vong trong bệnh viện thì trong lần nhập viện có biến cố tử vong sẽ không tính là một lần nhập viện trong nghiên cứu này.

- Nguyên nhân nhập viện:

Nhập viện do nguyên nhân tim mạch quan trọng, được xác định chắc chắn từ dữ liệu/ hồ sơ bệnh án của bệnh viện trong thời gian theo dõi, bao gồm đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim, đột quỵ và thiếu máu não cục bộ thoáng qua.

Nhập viện do nguyên nhân hô hấp quan trọng, được xác định chắc chắn từ dữ liệu/ hồ sơ bệnh án của bệnh viện trong thời gian theo dõi, bao gồm viêm phổi, chẩn đoán liên quan đến đợt kịch phát hoặc biến chứng của BPTNMT (tức là, viêm phế quản, khí phế thũng, giãn phế quản và suy hô hấp) hoặc đặt nội khí quản, cắt bóng khí thũng, hoặc phẫu thuật giảm thể tích phổi.

Nhập viện do các nguyên nhân khác, được xác định chắc chắn từ dữ liệu/ hồ sơ bệnh án của bệnh viện trong thời gian theo dõi.

- **Khám cấp cứu:** một lần khám ở phòng cấp cứu được định nghĩa là đánh giá và điều trị trong vòng dưới 24 giờ trong phòng cấp cứu và không phải nhập vào cơ sở điều trị nội trú.

- **Tử vong:** bao gồm tất cả các trường hợp tử vong (trong hoặc ngoài bệnh viện) và hấp hối xin về.

- **Nguyên nhân tử vong:** nghiên cứu viên xác định nguyên nhân tử vong căn cứ vào các chi tiết cao nhất được nêu trong hồ sơ bệnh án của bệnh viện, giấy chứng tử, kết quả khám nghiệm tử thi (nếu có) và bất kỳ bằng chứng lâm sàng và cận lâm sàng nào khác có sẵn.

- **Mất theo dõi:** bệnh nhân được xem là bị mất theo dõi khi những nỗ lực sau đây để liên lạc đã không thành công: 3 lần gọi điện thoại, fax hoặc email; đã gửi 1 lá thư bảo đảm, mọi nỗ lực không thành công để kiểm tra tình trạng sống còn của bệnh nhân bằng cách sử dụng các nguồn thông tin công khai, nếu được phép theo các quy định của địa phương.

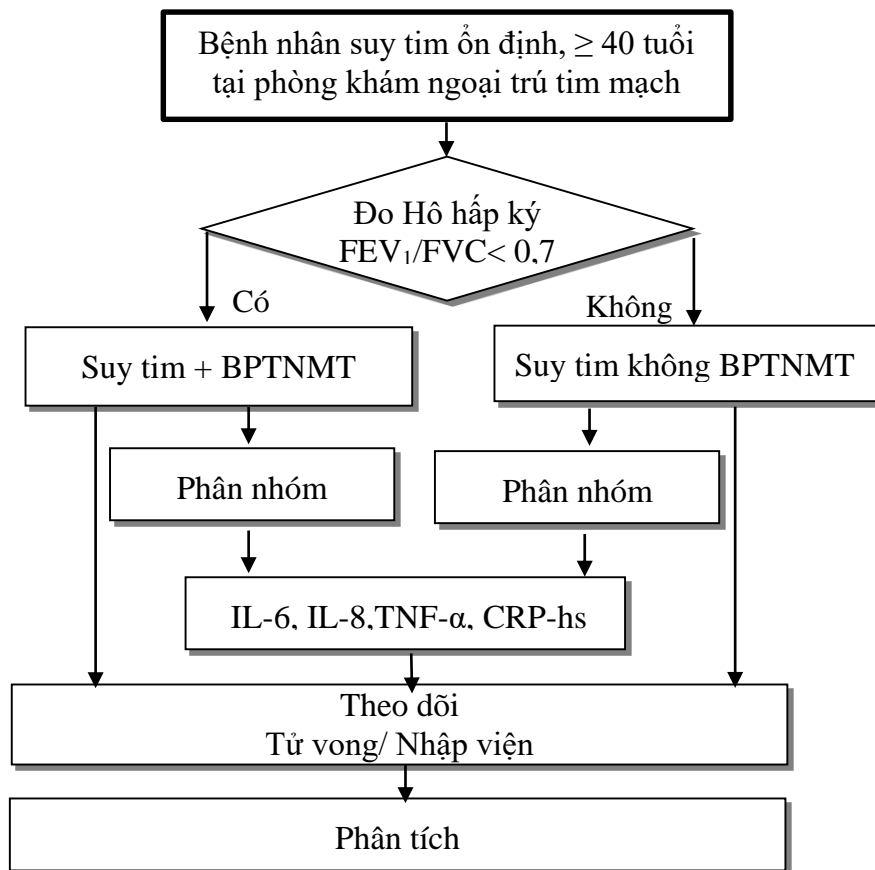
2.2.6.2. Giá trị các biến số sử dụng trong nghiên cứu

Bảng 2.3. Giá trị các biến số sử dụng trong nghiên cứu

Tên biến số	Loại biến số	Đo lường
Tuổi	Liên tục	Xác định bằng số năm dương lịch, tính ở thời điểm bệnh nhân được thu nhận vào nghiên cứu
Giới tính	Phân loại	Nam, Nữ
Trình độ văn hoá (cấp học cao nhất mà bệnh nhân đang hay đã học)	Phân loại	Không biết chữ; cấp 1 hoặc biết đọc viết; cấp 2; cấp 3; từ cao đẳng trở lên
Thời gian bị suy tim	Liên tục	Tháng
Thời gian bị BPTNMT	Liên tục	Tháng
Chỉ số khối cơ thể (BMI)	Liên tục	Cân nặng chia bình phương chiều cao (kg/m ²)
Tình trạng hút thuốc lá	Liên tục	Gói-năm
Mức độ nặng của suy tim theo NYHA	Thứ tự	NYHA I, NYHA II, NYHA III, NYHA IV
LDL-C, HDL-C, Triglycerid, cholesterol toàn phần, đường huyết	Liên tục	mmol/l
Creatinin	Liên tục	μmol/l
Bạch cầu máu	Liên tục	K/ul
Tỷ lệ BCDNTT	Liên tục	%
C-reactive protein hs	Liên tục	mg/mL
TNF-α, IL-6, IL-8	Liên tục	pg/mL
Phân suất tổng máu thất trái	Liên tục	%
Kết quả hô hấp ký: FEV ₁ , FVC FEV ₁ /FVC	Liên tục	Phần trăm so với giá trị dự đoán (%) và Lít (L) Tỷ lệ
Bệnh đồng mắc: tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn chuyển hoá lipid, NMCT / đột quy, BTTMCB, rung nhĩ, bệnh van tim, thiếu máu, lao phổi cũ.	Danh định (Nominal)	Có, không
Thuốc điều trị: lợi tiểu, ức chế men chuyển/ức chế thụ thể angiotensin, digoxin, chẹn beta, ức chế kênh canxi, nitrat, statin, chống kết tập tiểu cầu, kháng đông, đồng vận beta 2, kháng cholinergic, corticosteroid hít, theophylline	Danh định	Có, không
Nhập viện	Danh định	Có, không

Nguyên nhân nhập viện	Danh định	Nhập viện liên quan đến BPTNMT, nhập viện do nguyên nhân hô hấp nhưng không do BPTNMT, nhập viện do tim mạch, ung thư, nguyên nhân khác, không rõ nguyên nhân.
Tử vong	Danh định	Có, không
Nguyên nhân tử vong	Danh định	Tử vong liên quan đến BPTNMT, tử vong do nguyên nhân hô hấp nhưng không do BPTNMT, tử vong do tim mạch, ung thư, nguyên nhân khác, không rõ nguyên nhân.

2.2.7. Các bước tiến hành nghiên cứu:



Sơ đồ 2.1. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.8. Thu nhận bệnh nhân và thu thập dữ liệu

Sau khi được thăm khám định kỳ về tim mạch, các bệnh nhân suy tim được bác sĩ tim mạch giới thiệu về nghiên cứu. Các bệnh nhân tiềm năng này sẽ được bác sĩ tim mạch đánh giá tình trạng ổn định về tim mạch trước khi giới thiệu bệnh nhân sang phòng khám hô hấp.

Không thực hiện bất cứ thủ tục nào liên quan đến nghiên cứu cho đến khi bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Nghiên cứu viên đánh giá các tiêu chuẩn thu nhận và loại trừ. Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu được thu thập những thông tin cần thiết bằng cách phỏng vấn trực tiếp qua bảng câu hỏi soạn sẵn, khám lâm sàng và vào các kết quả xét nghiệm.

2.2.8.1. Sàng lọc và đánh giá đặc điểm nhân chủng học

- **Đặc điểm nhân khẩu học**

Tuổi: đánh giá bằng năm, tính đến thời điểm thu nhận vào nghiên cứu.

Chiều cao: đánh giá với thước đo chiều cao gắn trên tường, bệnh nhân đứng thẳng lưng, hai gót chân chạm nhau, bắp chân, hông và lưng áp sát tường, hai mắt nhìn thẳng phía trước, không cúi hay ngửa đầu. Kết quả đo làm tròn đến cm gần nhất.

Cân nặng: đo với cân sức khỏe, bệnh nhân mặc đồ nhẹ (không quần áo khoác), đi chân không, kết quả tính bằng kg làm tròn đến 0,5kg.

- **Dấu hiệu sinh tồn**

Nhịp tim (số lần/phút) đo trong 30 giây ở tư thế ngồi, sau 5 phút nghỉ ngơi.

Sau đó đo huyết áp tâm thu và tâm trương (mmHg) bằng cách sử dụng kích thước dải đo phù hợp với vòng cánh tay.

Nhịp thở được đếm sau khi bệnh nhân đã được nghỉ ngơi ít nhất 5 phút, bằng cách đếm số lần thở trong một phút.

Nhiệt độ cơ thể được đo bằng độ C, độ bão hòa oxy (spO₂) bằng máy đo oxy mạch đập (pulse oxymetry).

- **Tiền sử y khoa**

Tiền sử y khoa (bao gồm tiền sử hút thuốc lá, BPTNMT, suy tim, các bệnh đòng máu).

- Đánh giá các đợt kịch phát (tiền sử các đợt kịch phát BPTNMT cần sử dụng kháng sinh và/ hoặc corticosteroid đường toàn thân hay nhập viện trong 12 tháng qua).

- Đánh giá các đợt suy tim mất bù cấp (tiền sử các đợt suy tim mất bù cấp cần phải sử dụng thuốc lợi tiểu, tăng liều các thuốc điều trị suy tim đang dùng hay nhập viện trong 12 tháng qua).

- Đánh giá số lần và nguyên nhân nhập viện trong 12 tháng vừa qua.

- Ghi nhận các thuốc điều trị suy tim và BPTNMT đang được sử dụng.

2.2.8.2. Đánh giá độ khó thở theo thang điểm Hội đồng nghiên cứu Y khoa Anh quốc cải biên

(The modified Medical Research Council dyspnoea scale- mMRC) [138].

Đánh giá này chỉ áp dụng cho bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT để phân nhóm BPTNMT.

0: Khó thở chỉ xuất hiện khi hoạt động gắng sức.

1: Khó thở khi đi nhanh hoặc leo dốc.

2: Đi chậm hơn do khó thở hoặc phải dừng lại để thở so với người cùng tuổi.

3: Phải dừng lại để thở sau khi đi khoảng 100m.

4: Khó thở khi mặc hay cởi áo quần, không thể ra khỏi nhà.

2.2.8.3. Phân độ chức năng suy tim theo Hội tim New York (NYHA) [29].

Độ I: Không hạn chế hoạt động thể lực, những hoạt động thể lực hàng ngày không gây ra mệt, hồi hộp hay khó thở

Độ II: Hơi bị hạn chế khi hoạt động thể lực. Dễ chịu khi nghỉ ngơi, nhưng những hoạt động thể lực hàng ngày gây ra mệt, hồi hộp hay khó thở.

Độ III: Hạn chế đáng kể hoạt động thể lực. Dễ chịu khi nghỉ, nhưng hoạt động nhẹ hơn các hoạt động thể lực hàng ngày cũng gây ra mệt, hồi hộp hay khó thở.

Độ IV: Khó khăn khi hoạt động thể lực ngay ở mức độ rất nhẹ và khó thở, mệt nhọc ngay cả khi nghỉ.

Phân độ suy tim NYHA được nghiên cứu viên đánh giá tại thời điểm thu nhận vào nghiên cứu. Trường hợp đánh giá phân độ suy tim NYHA của nghiên cứu viên khác với đánh giá của bác sĩ tim mạch, nghiên cứu viên sẽ thảo luận với bác sĩ tim mạch để đi đến đồng thuận.

2.2.8.4. Khám lâm sàng

Khám lâm sàng đánh giá tổng trạng bệnh nhân, đầu, tai, mũi, miệng, họng, cổ, hô hấp, tim mạch, bụng, chi.

Khám tim phổi ghi nhận có hay không sự hiện diện của tăng áp lực tĩnh mạch cổ, phù ngoại biên, ran ở phổi (ran nổ, ẩm, ngáy, rít...).

2.2.8.5. Đánh giá các kết quả cận lâm sàng

Kiểm tra các xét nghiệm có sẵn như điện tâm đồ, X quang ngực thẳng; siêu âm tim Doppler màu; đường huyết; bộ xét nghiệm lipid (LDL-C, HDL-C, cholesterol toàn phần, triglyceride). Các xét nghiệm máu gần đây nhất trong vòng 1 năm trước cho đến 2 tuần sau khi thu nhận bệnh nhân vào nghiên cứu đều được sử dụng, chọn kết quả nào gần nhất (trừ X quang ngực thẳng, siêu âm tim, công thức bạch cầu).

Nếu bệnh sử và thăm khám lâm sàng nghi ngờ, tùy trường hợp cụ thể bác sĩ cho làm thêm các xét nghiệm để loại trừ các bệnh viêm nhiễm khác: công thức bạch cầu, tổng phân tích nước tiểu, siêu âm bụng, LE cell, kháng thể kháng nhân, yếu tố thấp..v.v và gửi khám các chuyên khoa nghi ngờ bệnh nhân có bệnh lý đó.

X quang ngực thẳng: được thực hiện trước khi đo hô hấp ký nếu như bệnh nhân không được kiểm tra X quang ngực trong vòng 3 tháng gần đây hoặc khám lâm sàng nghi ngờ tình trạng tim mạch hoặc hô hấp thay đổi gần đây.

Siêu âm tim Doppler màu: siêu âm tim được thực hiện ở những bệnh nhân nếu như không có ít nhất một kết quả siêu âm tim gần đây được thực hiện tại bệnh viện Nhân Dân Gia Định (trong vòng 3 tháng).

Tiêu chuẩn đánh giá chức năng tim trên siêu âm tim doppler màu:

Bệnh nhân được đánh giá siêu âm tim Doppler qua thành ngực tại phòng siêu âm tim bệnh viện Nhân Dân Gia Định, máy siêu âm hiệu Phillips HD7, Thụy Sĩ.

Mặt cắt siêu âm tim tiêu chuẩn cạnh ức và đỉnh 2 và 4 buồng khi nghỉ, ở tư thế nằm nghiêng bên trái. Tiêu chuẩn siêu âm tim theo khuyến cáo Hội Siêu âm tim Hoa kỳ (American Society of Echocardiography) [124]. Bác sĩ thực hiện siêu âm tim là các bác sĩ chuyên khoa nội tim mạch có trình độ sau đại học (chuyên khoa cấp 1, chuyên khoa cấp 2, thạc sĩ, tiến sĩ), có chứng chỉ đào tạo siêu âm tim của đại

học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, đại học y khoa Phạm Ngọc Thạch hoặc viện Tim thành phố Hồ Chí Minh và có thời gian thực hành siêu âm tim trên 5 năm.

Xác định phân suất tống máu thất trái (LVEF) theo phương pháp Teicholz và nếu có rối loạn vận động khu trú thành thất trái thì dùng phương pháp Simpson.

- Chức năng tâm thu được xác định là giảm khi LVEF < 50%.

- Rối loạn chức năng tâm trương được xác định khi:

. Tỷ lệ E / A < 0,8 hoặc > 2

. Thời gian giảm tốc > 220 ms hoặc <140 ms ở bệnh nhân rung nhĩ.

. Trong trường hợp hẹp van hai lá nặng, van hai lá nhân tạo, hoặc dữ liệu bị mất, chức năng tâm trương được phân loại là không xác định.

- Suy tim có phân suất tống máu thất trái bảo tồn được định nghĩa là suy tim có triệu chứng với EF trên 50% và bằng chứng siêu âm tim của rối loạn chức năng tâm trương.

Các trị số được đo 3 lần, sau đó tính trung bình cộng các số đo: đường kính thất trái, độ dày thất trái, phân suất tống máu thất trái, LVEDVI (chỉ số đường kính tâm trương thất trái), E/A, DT (thời gian giảm tốc sóng E), LAVI (chỉ số thể tích nhĩ trái), LVMI (chỉ số khối lượng cơ thất trái), E/e' (e' lấy trung bình hai vị trí vách liên thất và thành bên).

2.2.8.6. Đo Hô hấp ký

Trước khi đo hô hấp ký, bệnh nhân được kiểm tra các chống chỉ định của đo hô hấp ký. Ngoài ra, bệnh nhân còn được kiểm tra về các lưu ý đặc biệt trên bệnh nhân tim mạch bởi bác sĩ chuyên khoa tim mạch. Nếu bác sĩ nghiên cứu đánh giá tình trạng bệnh nhân không an toàn khi thực hiện đo hô hấp ký thì có thể hẹn bệnh nhân đo hô hấp ký vào một thời điểm khác hoặc ngưng nghiên cứu. Các lưu ý cho bệnh nhân tim mạch và hướng dẫn an toàn được trình bày trong phụ lục 1 (ví dụ bệnh nhân tăng huyết áp được điều trị ổn định với huyết áp động mạch trung bình <130 mmHg).

Đo hô hấp ký có thực hiện nghiệm pháp giãn phế quản, theo hướng dẫn của Hội Lồng ngực Hoa kỳ/ Hội Hô hấp châu Âu [172]. Máy hô hấp ký hiệu KoKo

Spirometer của hãng Ferraris, Hoa kỳ, thỏa mãn tiêu chuẩn Hội Lồng ngực Hoa kỳ. Máy được định chuẩn mỗi ngày bằng xy-lanh 3 lít chuẩn.

Thời gian đo trong khoảng từ 6 giờ sáng đến 10 giờ sáng.

Đối với bệnh nhân chưa được chẩn đoán BPTNMT, thực hiện đo hô hấp ký sau khi ngưng các thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn trong ít nhất 6 giờ, tác dụng kéo dài trong 12 giờ, tác dụng cực kéo dài (ultra-LABA hay LAMA) trong 24 giờ, theophylline phóng thích chậm trong 36-48 giờ, không vận động mạnh hay tập luyện tối thiểu trong 2 giờ, không hút thuốc lá trong vòng 1 giờ, không tiếp xúc không khí lạnh trong 15 phút trước đo. Hạn chế thức uống có nồng độ cafein cao như trà, cà phê.

Thực hiện các nghiệm pháp ở tư thế ngồi. Thực hiện đo Dung tích sống (VC), Dung tích sống gắng sức (FVC).

Làm nghiệm pháp giãn phế quản: dùng 2 nhát Ventolin 100 mcg x 2 lần bơm qua buồng hít, chờ 15-30 phút, sau đó thực hiện nghiệm pháp. Có 3 hô hấp ký đạt chuẩn và đạt tiêu chuẩn lặp lại: khác biệt giữa giá trị tốt nhất và giá trị tốt thứ nhì của FVC và FEV₁ < 150 ml và hoặc 5% (chọn trị số lớn hơn). Hồi phục sau nghiệm pháp giãn phế quản đặc trưng bởi tăng FEV₁ và/ hay FVC 200 ml và 12% so với giá trị ban đầu. Không đo hô hấp ký nhiều hơn 8 lần.

2.2.8.7. Thực hiện xét nghiệm cytokine, CRP-hs cho một nhóm bệnh nhân

Chọn ngẫu nhiên đơn, theo bảng số ngẫu nhiên cho đến khi đủ cỡ mẫu tối thiểu là 50 bệnh nhân cho nhóm suy tim đồng mắc BPTNMT và 50 bệnh nhân cho nhóm suy tim không bị BPTNMT. Thực tế, chúng tôi đã chọn được 61 bệnh nhân suy tim có chẩn đoán BPTNMT và 64 bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT để thực hiện tiếp các xét nghiệm công thức máu, CRP-hs và cytokine.

CRP-hs được thực hiện tại phòng xét nghiệm bệnh viện Nhân Dân Gia Định.

+ CRP-hs được thực hiện trên máy sinh hóa tự động Olympus AU640, Hoa kỳ. Phương pháp phân tích: Immuno-turbidimetric. Tầm đo của máy: 0,08- 80 mg/L. Trị số CRP-hs bình thường < 1 mg/L. Theo hướng dẫn của Viện Hàn Lâm

Quốc Gia về Sinh Hóa Hoa Kỳ [148]. Mẫu máu có thể bảo quản trong vòng 2 tháng ở 2-8°C hoặc 11 ngày ở 15- 25°C.

+ Nồng độ cytokine (TNF- α , IL-6, IL-8): định lượng bằng phương pháp dàn trải vi mạch sinh học phát hoá quang hoàn toàn tự động (fully automated chemiluminescent biochip array), máy Evidence Investigator®, RANDOX, Anh.

Cách lấy và bảo quản mẫu máu: lấy 2 mL máu tĩnh mạch ngoại biên, chứa trong ống nghiệm không có chất chống đông, gửi ngay đến phòng xét nghiệm sinh hóa bệnh viện Nhân Dân Gia Định. Mẫu máu được quay ly tâm 3.000 vòng/phút trong 5 phút, tách huyết tương và lưu trữ huyết tương ở nhiệt độ - 80°C đến khi xét nghiệm. Thời gian lưu trữ trong vòng một tháng. Mẫu huyết tương được vận chuyển trong môi trường đá khô đến phòng xét nghiệm bệnh viện Chợ Rẫy để phân tích.

Theo khuyến cáo của nhà sản xuất, độ nhạy của máy xét nghiệm Evidence Investigator được định nghĩa là nồng độ mẫu thử thấp nhất để có sai số $\leq 20\%$ trên 20 lần xét nghiệm lặp lại. Độ nhạy 0,2pg/mL đối với IL-6 và 0-1,5 pg/mL đối với IL-8; độ nhạy là 0,6 pg/mL đối với TNF- α [3].

Xét nghiệm công thức máu, CRP-hs được lấy cùng một lần với xét nghiệm cytokine. Xét nghiệm máu được lấy cùng ngày với ngày đo hô hấp ký.

2.2.8.8 Điều trị và theo dõi tiên lượng

- **Điều trị**

Bệnh nhân tiếp tục được điều trị và theo dõi tại phòng khám Tim mạch bệnh viện Nhân Dân Gia Định. Bệnh nhân được chẩn đoán BPTNMT được điều trị BPTNMT theo hướng dẫn của “Chiến lược toàn cầu về BPTNMT-GOLD”, tại phòng khám quản lý BPTNMT bệnh viện Nhân Dân Gia Định, tái khám mỗi tháng. Nghiên cứu viên thông báo cho bác sĩ tim mạch về tình trạng BPTNMT ở những bệnh nhân mới được chẩn đoán.

- **Theo dõi tiên lượng**

Theo dõi tiên lượng của cả 2 nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và nhóm bệnh nhân suy tim không mắc BPTNMT từ khi bệnh nhân được thu nhận vào nghiên cứu cho đến khi kết thúc nghiên cứu hoặc khi bệnh nhân tử vong. Các biến

cổ: tử vong, nguyên nhân tử vong, nhập viện, nguyên nhân nhập viện, biến cố tim mạch quan trọng (tử vong do nguyên nhân tim mạch, hội chứng mạch vành cấp, đột quỵ não, tái lưu thông động mạch vành, rối loạn nhịp, suy tim cấp mất bù) được ghi nhận. Biến cố hô hấp quan trọng, bao gồm chẩn đoán liên quan đến đợt cấp hoặc biến chứng của BPTNMT (viêm phế quản, khí phế thũng, giãn phế quản, và suy hô hấp) hoặc đặt nội khí quản, cắt bóng khí thũng, hoặc phẫu thuật giảm thể tích phổi. Ghi nhận thời điểm xảy ra các biến cố. Nguyên nhân tử vong được xác định bằng các chi tiết đáng tin cậy nhất có thể và phân loại thành tử vong liên quan đến (1) BPTNMT, (2) nguyên nhân hô hấp không do BPTNMT, (3) tim mạch, (4) ung thư, (5) nguyên nhân khác, hoặc (6) không rõ, như mô tả trước đây (7).

Biến số nghiên cứu chính là tử vong do mọi nguyên nhân, do đó tình trạng sống còn của mỗi bệnh nhân sẽ được ghi lại tại mỗi lần thăm khám. Thêm vào đó, định kỳ mỗi 3 tháng, thông tin về tử vong và nhập viện của bệnh nhân được thu thập bởi nghiên cứu viên thông qua kết quả của các lần tái khám, hồ sơ bệnh án bệnh viện, cơ sở dữ liệu của bệnh viện (phần mềm quản lý bệnh viện “Nhân Dân Gia Định ehospital”). Trong trường hợp bệnh nhân ngừng theo dõi tái khám tại bệnh viện Nhân Dân Gia Định, thì tình trạng sống còn vẫn tiếp tục được ghi nhận theo các quãng thời gian mỗi 6 tháng qua điện thoại hoặc các hình thức liên lạc khác (như gửi thư, tới nhà bệnh nhân)

Thời gian theo dõi cho từng bệnh nhân được xác định kể từ ngày thu nhận vào nghiên cứu đến ngày của lần thăm khám cuối cùng hoặc lần liên lạc cuối cùng để xác minh tình trạng của bệnh nhân. Bệnh nhân có tình trạng sống còn chưa được biết tại thời điểm kết thúc nghiên cứu sẽ được xem như thời gian biến cố của họ bị cắt ngang (censored) tại mốc thời gian cuối cùng được biết đến là họ vẫn còn sống.

Cơ sở dữ liệu của bệnh viện được ghi nhận bằng phần mềm ehospital: do công ty FPT thiết kế, lưu lại tất cả dữ liệu của mỗi bệnh nhân về mặt hành chánh, các xét nghiệm cận lâm sàng và điều trị kể từ năm 2010 trở về sau. Mỗi bệnh nhân đến khám bệnh hoặc nhập viện đều được hệ thống tự động gán cho một mã số y tế (mã số y tế được gán cho bệnh nhân dựa trên các thông tin cá nhân của bệnh nhân: họ và

tên, năm sinh, địa chỉ, số chứng minh nhân dân, mã số thẻ bảo hiểm y tế..). Mã số này sẽ tiếp tục được sử dụng cho những lần tái khám hay nhập viện sau này.

2.3. PHÂN TÍCH THỐNG KÊ

Dữ liệu nghiên cứu được lưu trữ và phân tích bằng phần mềm IBM SPSS 22. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, phép kiểm định 2 phía.

Dữ liệu được làm sạch và điều chỉnh các sai sót do nhập liệu.

Dùng kiểm định *Kolmogorov-Smirnov* để kiểm tra các biến liên tục có phân phối bình thường hay không. Kết quả: biến số nghiên cứu đều có phân phối bình thường, trừ biến số cytokine không có phân phối bình thường (phân bố lệch phải).

Bộ dữ liệu dùng để phân tích nhằm xác định tần suất BPTNMT là dữ liệu của tất cả các bệnh nhân suy tim tại lần khám đầu tiên, hoàn tất việc đo hô hấp ký và là những người có hồ sơ hiện đang lưu trên cơ sở dữ liệu nghiên cứu (233 bệnh nhân)

Bộ dữ liệu dưới nhóm dùng để mô tả đặc điểm các cytokine, CRP-hs là dữ liệu của các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên làm xét nghiệm cytokine, CRP-hs trong cả nhóm bệnh nhân suy tim có hay không đồng mắc BPTNMT (61 bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và 64 bệnh nhân suy tim không mắc BPTNMT).

Bộ dữ liệu dùng để phân tích sống còn là dữ liệu của tất cả các bệnh nhân suy tim (suy tim có hay không đồng mắc BPTNMT) tại lần khám đầu tiên và theo dõi tới thời điểm kết thúc nghiên cứu hoặc khi có biến cố tử vong xảy ra.

Mô tả các đặc điểm của bệnh nhân bằng trung bình \pm độ lệch chuẩn đối với các biến số liên tục có phân phối bình thường, bằng trung vị [khoảng tứ phân vị: 25% -75%] đối với biến số liên tục không có phân phối bình thường, bằng tỷ lệ % (khoảng tin cậy 95%) đối với các biến số phân loại (categorical variables).

(1) So sánh các đặc tính cơ bản của bệnh nhân giữa 2 nhóm bệnh nhân: suy tim đồng mắc BPTNMT và suy tim không bị BPTNMT với phép kiểm χ^2 cho biến nhị giá, phép kiểm t cho biến liên tục phân phối bình thường, phép kiểm *Tổng sắp hạng Wilcoxon range sum test (Mann-Whitney)* cho biến liên tục không có phân phối bình thường (như các cytokine).

(2) Xác định hệ số tương quan (correlation coefficient) lẫn lượt giữa các dấu ấn viêm toàn thân (IL-6, IL-8, TNF- α , CRP-hs) với mức độ tắc nghẽn đường thở (FEV₁, FEV₁/FVC). Các biến liên tục có phân phối bình thường được tính bằng hệ số tương quan Pearson, các biến liên tục không tuân theo phân phối bình thường được tính bằng hệ số tương quan Spearman. Tương quan được định nghĩa là mạnh khi $|r| \geq 0,7$; là vừa khi $0,7 > |r| \geq 0,3$ và là yếu khi $|r| < 0,3$.

(3) Kiểm định sự liên quan giữa các dấu ấn viêm toàn thân (IL-6, IL-8, TNF- α , CRP-hs) với tiên lượng (nhập viện, tử vong) của bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT qua hai bước:

- Phân tích *đường cong ROC* để đánh giá độ nhạy và độ đặc hiệu của từng dấu ấn viêm trong tiên đoán khả năng sống còn (nhập viện, tử vong).

- Đường biểu diễn sống còn được tạo ra bằng phương pháp *Kaplan - Meier* và khác biệt sống còn giữa các dấu ấn viêm được đánh giá bằng kiểm định *log-rank*.

(4) Kiểm định sự liên quan giữa BPTNMT và tiên lượng (nhập viện, tử vong) của bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT (so sánh với nhóm suy tim không bị BPTNMT) được thực hiện thông qua việc sử dụng phương pháp phân tích sống còn (phân tích biến cố) với 2 thuật toán thống kê chính như sau:

- Kiểm định *log rank*, vẽ đường biểu diễn sống còn *Kaplan - Meier*.

- Kiểm định *hồi quy Cox đa biến* (Cox proportional hazards): giá trị tiên lượng độc lập của BPTNMT đối với tử vong hoặc nhập viện lần đầu tiên do mọi nguyên nhân được đánh giá bằng mô hình hồi quy Cox. Mô hình này được dùng để xác định một số yếu tố nguy cơ độc lập với nhập viện hoặc tử vong thông qua phân tích hồi quy Cox đơn biến và đa biến. Trước hết, chúng tôi xác định giá trị của tỷ số nguy hại HR (KTC 95%) và p đối với từng biến số qua phân tích hồi quy Cox đơn biến. Tiếp theo, các biến số được đưa vào phân tích hồi quy Cox đa biến gồm: (i) biến số có $p < 0,1$ trong phân tích đơn biến; hay (ii) có ý nghĩa lâm sàng đã biết (ví dụ bệnh mạch vành và đái tháo đường; và (iii) có hiệp phương sai (covariance) thấp với biến số khác [khi phải chọn lựa các biến số có hiệp phương sai với nhau (ví dụ rối loạn chuyển hóa lipid và sử dụng statin), biến số được cho là có ý nghĩa lâm

sàng nhiều hơn và/hoặc với p thấp hơn và/hoặc không phải là phi tuyến tính trong phân tích đơn biến sẽ được chọn]. Phân tích hồi quy Cox đa biến nhằm xác định giá trị HR hiệu chỉnh, qua đó xác định được các yếu tố nguy cơ độc lập với nhập viện hoặc tử vong.

Các biến số được thu thập trong quá trình thu nhận bệnh nhân như tuổi, giới tính, hút thuốc lá, số lần nhập viện trước đây, bệnh đồng mắc, thuốc điều trị, mức độ suy tim NYHA, phân suất tổng máu thất trái...được xem là các yếu tố phơi nhiễm (biến số độc lập) và biến cố sống còn (tử vong, nhập viện) được xem là biến số phụ thuộc (biến số kết cục). Trong đó, những bệnh nhân tử vong, nhập viện trong quá trình theo dõi được mã hóa là 1. Mặt khác, nhóm bệnh nhân còn lại, bao gồm: (1) không nhập viện và vẫn còn sống cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, (2) mất theo dõi được mã hóa là 0.

Nghiên cứu được hỗ trợ phân tích số liệu bởi nhà thống kê độc lập.

2.4. CÁCH KHẮC PHỤC SAI SỐ

- Kiểm soát sai lệch thông tin:
 - + Định nghĩa rõ ràng, cụ thể các biến số nghiên cứu.
 - + Các thông tin về chẩn đoán và phân loại theo tiêu chuẩn thống nhất.
 - + Nghiên cứu viên hỏi bệnh sử, thăm khám, thu thập thông tin thông qua mẫu bệnh án thống nhất.
- Kiểm soát sai lệch chọn lựa:
 - + Tuân thủ tiêu chí thu nhận, loại trừ và quy trình nghiên cứu.
 - + Xét nghiệm hình ảnh học (X quang ngực, siêu âm tim) được diễn giải bởi bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh và bác sĩ chuyên khoa tim mạch độc lập.
 - + Nhập số liệu và xử lý thống kê bởi nhà thống kê độc lập, tiến hành 2 lần để đối chiếu kết quả.
- Kiểm soát yếu tố gây nhiễu:
 - + Dùng các phép kiểm thống kê đa biến để loại trừ ảnh hưởng của yếu tố gây nhiễu trong giai đoạn phân tích.

2.5. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

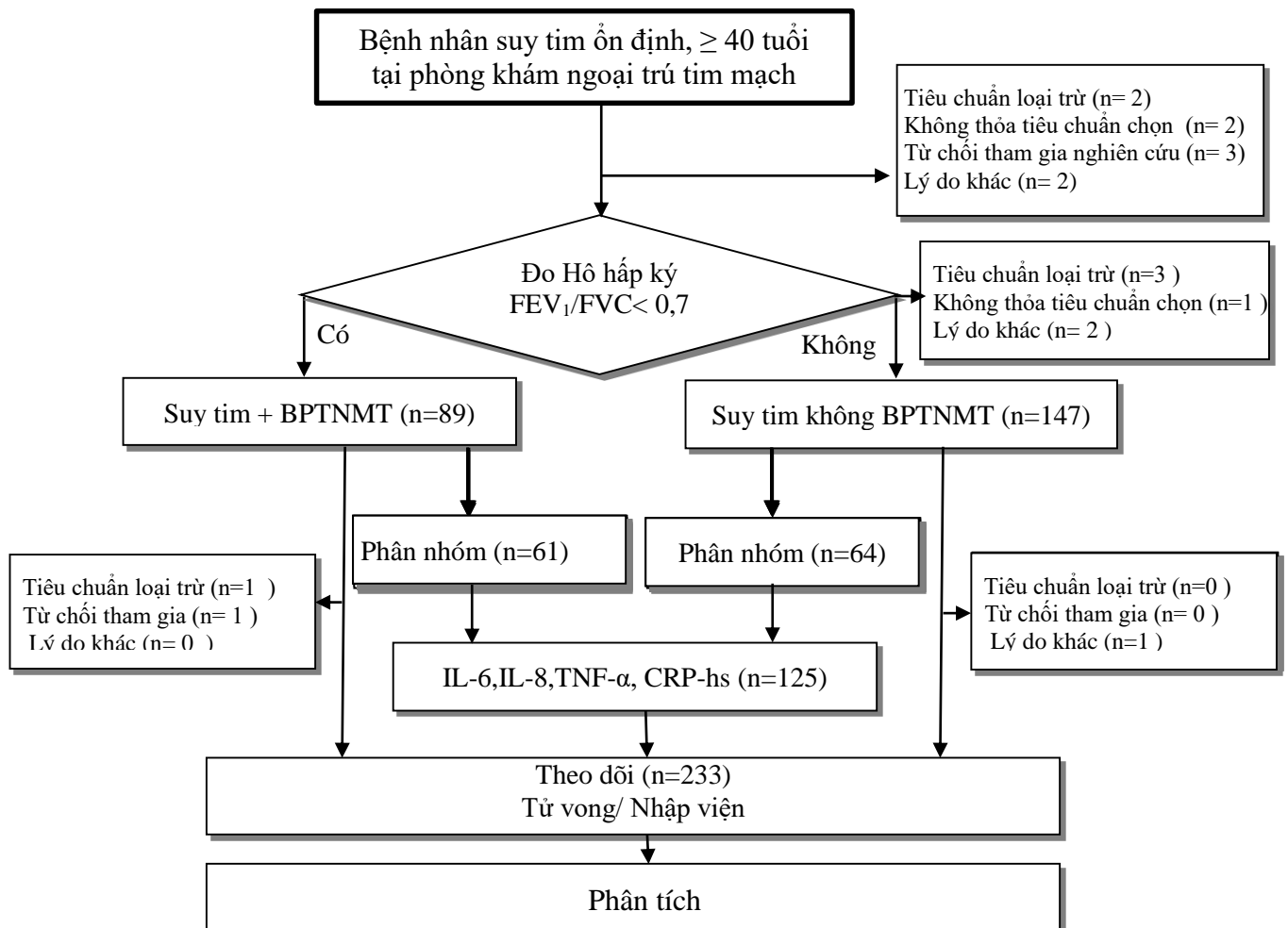
Nghiên cứu này đã được sự chấp thuận của hội đồng xét duyệt đề cương của Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh. Việc tiến hành nghiên cứu có sự đồng ý của Ban Giám đốc bệnh viện Nhân Dân Gia Định và chấp thuận của hội đồng khoa học bệnh viện Nhân Dân Gia Định.

Tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu được giải thích về ý nghĩa, quy trình thực hiện nghiên cứu và họ có quyền tham gia hoặc từ chối tham gia nghiên cứu mà không ảnh hưởng đến điều trị sau này. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu thể hiện bằng chữ ký trên giấy chấp thuận tham gia nghiên cứu. Danh tính của bệnh nhân tham gia nghiên cứu được bảo mật, được nhận diện thông qua mã số nghiên cứu được cấp ban đầu. Các thông tin thu thập được của bệnh nhân chỉ dùng cho mục đích nghiên cứu. Nghiên cứu thực hiện trên bệnh nhân suy tim trong giai đoạn ổn định. Các xét nghiệm đều cần thiết trong việc theo dõi và điều trị bệnh nhân. Tình trạng tim mạch của bệnh nhân được đánh giá độc lập bởi bác sĩ tim mạch để đảm bảo tính an toàn cho bệnh nhân trước khi thực hiện đo hô hấp ký. Nghiên cứu viên tuân thủ chặt chẽ quy trình nghiên cứu, các chống chỉ định đo hô hấp ký và các lưu ý đo hô hấp ký ở bệnh nhân tim mạch. Định lượng cytokine là xét nghiệm mới, chỉ cần 2 ml máu có thể định lượng được nồng độ. Chỉ thực hiện xét nghiệm này khi được sự đồng ý của bệnh nhân. Chi phí xét nghiệm cytokine và CRP-hs đều do nghiên cứu viên chi trả.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 5 năm 2011 đến tháng 8 năm 2014, sau khi sàng lọc và chọn ngẫu nhiên đơn trong số các bệnh nhân suy tim đến khám tại phòng khám tim mạch, chúng tôi thu nhận được 251 bệnh nhân suy tim mạn bước đầu được đưa vào nghiên cứu. Có 4 bệnh nhân đã rút lại sự đồng ý tham gia nghiên cứu và 14 bệnh nhân bị loại khỏi nghiên cứu do một số lý do khác nhau được liệt kê trong *Sơ đồ 3.1*. Kết quả 233 bệnh nhân suy tim mạn còn lại đủ tiêu chuẩn thu nhận và không có tiêu chuẩn loại trừ tham gia vào nghiên cứu.



Sơ đồ 3.1. Sơ đồ nghiên cứu

Bệnh nhân đầu tiên được thu nhận vào nghiên cứu là ngày 17 tháng 5 năm 2011, bệnh nhân cuối cùng thu nhận vào nghiên cứu là ngày 14 tháng 8 năm 2014. Bệnh nhân cuối cùng kết thúc theo dõi và là ngày đóng nghiên cứu là 17 tháng 5 năm 2015. Thời gian theo dõi bệnh nhân trung bình là $24,8 \pm 13,5$ tháng (tương đương 744 ± 405 ngày), thời gian theo dõi ngắn nhất là 9,3 tháng, dài nhất là 48,3 tháng. Trung vị thời gian theo dõi là 23,9 [13,7- 38] tháng.

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA DÂN SỐ NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm dân số học và tiền căn của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm dân số học của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Suy tim đồng mắc BPTNMT N = 87	Suy tim không bị BPTNMT N = 146	p
Tuổi trung bình (năm)	71,2 ± 10,7	63,7 ± 12,1	0,0001
Tỷ lệ BN theo nhóm tuổi (%): 40 – < 65 tuổi ≥ 65 tuổi	26,4 73,6	52,7 47,3	0,0001
Giới nam, n (%)	55 (63,2)	80 (54,8)	0,208
Số lần nhập viện trong 1 năm vừa qua	1,23 ± 1,16	0,67 ± 0,82	0,0001
Số lần (tái) nhập viện	2,7 ± 4,8	1,1 ± 1,7	0,003
BMI (kg/m ²)	21,9 ± 4,6	23,2 ± 4,7	0,031
Hút thuốc lá (đã/đang hút)	58 (66,7)	70 (47,9)	0,005
Lượng thuốc lá tiêu thụ (gói - năm)	18,8 ± 21,3	9,5 ± 14,9	0,001
Tiền căn tiếp xúc biomass, n (%)	34 (39,1)	38 (26)	0,037

Nhận xét:

Bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT có tuổi trung bình, tỷ lệ hút thuốc lá, số lượng thuốc lá tiêu thụ, tiền căn tiếp xúc chất sinh khối, tiền căn nhập viện trong năm vừa qua và số lần tái nhập viện cao hơn đáng kể so với bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT. Chỉ số khối cơ thể (BMI) của bệnh nhân suy tim đồng mắc

BPTNMT thấp hơn bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT. Thời gian được chẩn đoán suy tim, giới tính, đường kính thất phải và phân suất tống máu thất trái không khác biệt giữa bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT.

Bảng 3.2. Bệnh đồng mắc: so sánh giữa nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Bệnh đồng mắc	Suy tim đồng mắc BPTNMT N = 87	Suy tim không bị BPTNMT N = 146	P
Tăng huyết áp, n (%)	64 (73,6)	114 (78,1)	0,43
Đái tháo đường, n (%)	15 (17,2)	32 (21,9)	0,39
Rối loạn chuyển hoá lipid, n (%)	22 (25,3)	50 (34,3)	0,15
NMCT, n (%)	16 (18,4)	26 (17,8)	0,91
BTTMCB, n (%)	70 (80,5)	128 (87,7)	0,14
Đột quỵ não, n (%)	9 (10,3)	10 (6,8)	0,35
Rung nhĩ, n (%)	22 (25,3)	46 (31,5)	0,31
Bệnh van tim, n (%)	5 (5,7)	19 (13)	0,08

Nhận xét:

Tỷ lệ các bệnh đồng mắc giữa nhóm bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT và nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT là không khác biệt.

Bảng 3.3. Thuốc điều trị: so sánh giữa nhóm suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Thuốc điều trị	Suy tim đồng mắc BPTNMT N = 87	Suy tim không mắc BPTNMT N = 146	p
Thuốc điều trị suy tim, n (%)			
Chẹn beta chọn lọc	9 (10,3)	53 (36,3)	0,0001
Digoxin	39 (44,8)	95 (65,1)	0,003
UCMC/UCTT	73 (83,9)	130 (89)	0,258

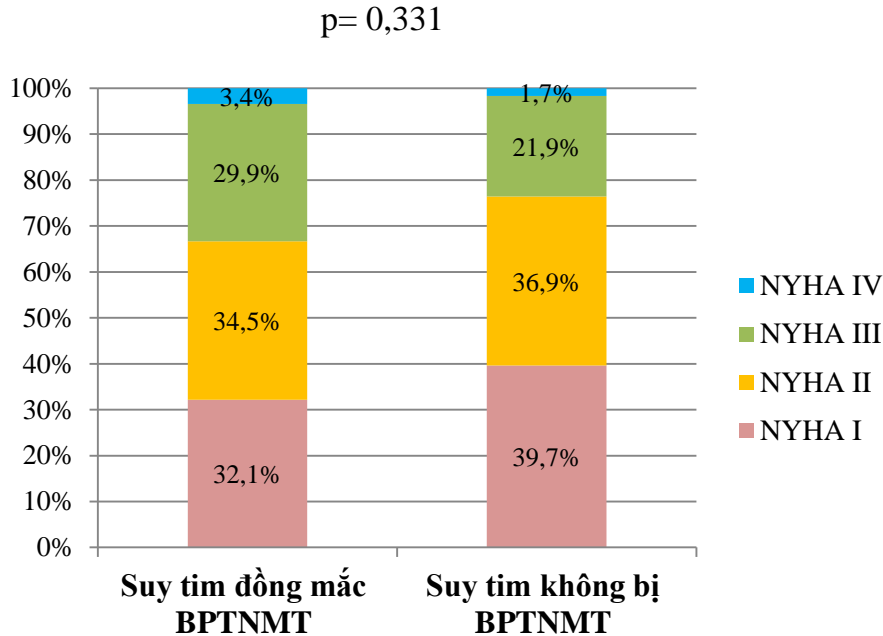
Ức chế kênh canxi	23 (26,4)	21 (14,4)	0,023
Nitrat	55 (63,2)	95 (65,1)	0,864
Lợi tiểu	38 (43,7)	90 (61,6)	0,008
Kháng aldosterone	44 (50,6)	89 (60,9)	0,121
Chống kết tập tiểu cầu	45 (51,7)	84 (57,5)	0,388
Thuốc kháng đông	6 (6,9)	17 (11,6)	0,24
Statin	31 (35,6)	58 (39,7)	0,578
Thuốc điều trị BPTNMT, n (%)			
Đồng vận beta2 tác dụng ngắn	39 (44,8)	6 (4,1)	0,0001
Kháng cholinergic	41 (47)	2 (1,4)	0,0001
Corticosteroid/đồng vận beta2 dài	49 (56,3)	5 (3,4)	0,0001
Methylxanthine	5 (5,7)	1 (0,7)	0,018

Nhận xét:

Không khác biệt giữa bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT trong việc sử dụng các thuốc tim mạch như UCMC/UCTT, nitrat, kháng aldosterone, chống kết tập tiểu cầu, thuốc kháng đông, statin. Tuy nhiên, bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT sử dụng thuốc chẹn beta chọn lọc, digoxin, lợi tiểu (trừ kháng aldosterone) thấp hơn có ý nghĩa thống kê và sử dụng thuốc ức chế kênh canxi nhiều hơn đáng kể so với bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT. Các thuốc điều trị BPTNMT như đồng vận beta 2, corticosteroid kết hợp đồng vận beta 2 tác dụng kéo dài đã được chỉ định ở một số ít bệnh nhân suy tim mặc dù không bị BPTNMT.

Ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT, thuốc điều trị BPTNMT được kê toa nhiều nhất là corticosteroid kết hợp đồng vận beta 2 tác dụng kéo dài (56,3%), kế đó là kháng cholinergic (47%) và đồng vận beta 2 tác dụng ngắn (44,8%), chỉ có 5,7% sử dụng methylxanthine.

3.1.2. Đặc điểm điểm chức năng tim của bệnh nhân nghiên cứu



Biểu đồ 3.1. Phân độ suy tim NYHA của nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân ở các phân độ suy tim NYHA I,II,II và IV không khác biệt giữa nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và nhóm bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT.

Bảng 3.4. Đặc điểm siêu âm tim của nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Đặc điểm	Suy tim đồng mắc BPTNMT N = 87	Suy tim không bị BPTNMT N= 146	P
Phân suất tống máu thất trái bảo tồn, n (%)	42 (48,3)	65 (44,5)	0,578
Phân suất tống máu thất trái (%)	49,1 ± 13,1	47,6 ± 13,9	0,422
Đường kính thất phải (mm)	24,8 ± 9,4	24,9 ± 9,4	0,954
Áp lực động mạch phổi trung bình (mmHg)	42,4 ± 15,9	44,3 ± 17,2	0,465

Nhận xét:

Không khác biệt giữa bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT về các biến số: tỷ lệ bệnh nhân có phân suất tổng máu thất trái bảo tồn, đường kính thất phải, phân suất tổng máu thất trái, áp lực động mạch phổi trung bình.

3.1.3. Đặc điểm hô hấp ký của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.5. Đặc điểm hô hấp ký của nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Kết quả hô hấp ký sau nghiệm pháp giãn phế quản	Toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu N = 233	Suy tim đồng mắc BPTNMT N = 87	Suy tim không bị BPTNMT N = 146	p*
FEV ₁ (L)	1,55 ± 0,64	1,08 ± 0,42	1,83 ± 0,57	0,0010
FEV ₁ % dự đoán	76,7 ± 26,29	58,66 ± 20,75	87,46 ± 23,2	0,0001
FVC (L)	2,15 ± 0,71	1,86 ± 0,61	2,32 ± 0,71	0,0001
FVC % dự đoán	79,69 ± 21,32	73,47 ± 19,4	83,39 ± 21,6	0,0010
FEV ₁ /FVC	0,71 ± 0,13	0,58 ± 0,09	0,79 ± 0,06	0,0001

* So sánh giữa nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và suy tim không bị BPTNMT

Nhận xét:

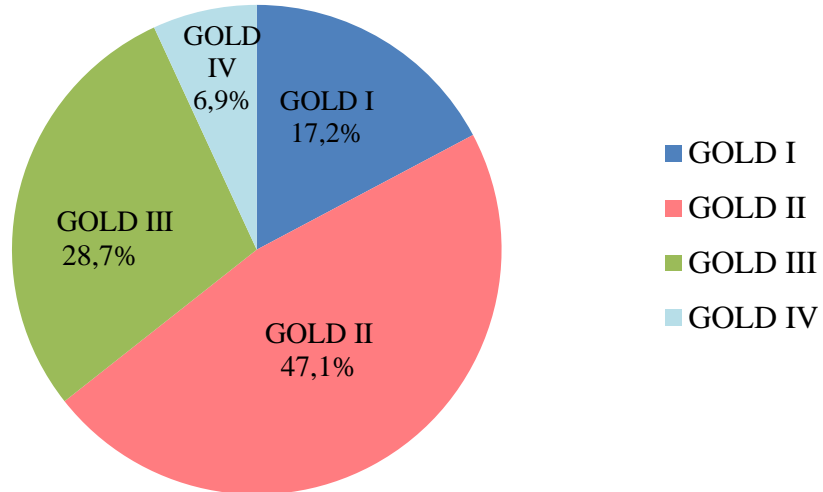
Các chỉ số hô hấp ký của bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT.

+ Trong 146 bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT:

Có 59 (40,4%) bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT có giảm FEV₁.

Với định nghĩa thông khí hạn chế trên hô hấp ký khi FVC dưới 80% giá trị dự đoán và FEV₁/FVC lớn hơn 0,7; nghiên cứu của chúng tôi, có tới 44,5% (65/146) bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT có rối loạn thông khí hạn chế, và 55,5% bệnh nhân không có rối loạn thông khí.

3.1.4. Mức độ nặng của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ở nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính



Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân dựa vào độ nặng bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính theo phân độ tắc nghẽn đường thở GOLD

Nhận xét:

Trong 87 bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT, có độ nặng của BPTNMT theo phân độ tắc nghẽn đường thở GOLD theo thứ tự GOLD I là 15 bệnh nhân (17,2%), GOLD II: 41 bệnh nhân (47,1%), GOLD III: 25 bệnh nhân (28,7%), GOLD IV: 6 bệnh nhân (6,9%). Tỷ lệ bệnh nhân thuộc phân nhóm GOLD II là cao nhất và thuộc phân nhóm GOLD IV là thấp nhất.

3.1.5. Phân tích một số đặc điểm của phân nhóm bệnh nhân được xét nghiệm cytokine, CRP-hs so với toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.6. So sánh đặc điểm lâm sàng của phân nhóm bệnh nhân được xét nghiệm cytokine, CRP-hs so với toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Phân nhóm bệnh nhân được xét nghiệm cytokine, CRP-hs N = 125	Toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu N = 233	p
Tuổi (năm)	68,6 ± 11,5	66,5 ± 12,1	0,114
Giới nam, n (%)	68 (54,4)	135 (57,9)	0,519

BMI (kg/m ²)	22,6 ± 4,9	22,7 ± 4,7	0,810
Phân suất tổng máu thất trái (%)	48,5 ± 13,7	48,2 ± 13,6	0,817

Nhận xét:

Không có sự khác biệt về tuổi, tỷ lệ nam/ nữ, chỉ số khối cơ thể và phân suất tổng máu thất trái giữa phân nhóm bệnh nhân được xét nghiệm cytokine, CRP-hs so với toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu.

3.2. TẦN SUẤT BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH TRÊN BỆNH NHÂN SUY TIM

Tần suất BPTNMT ở bệnh nhân suy tim trong nghiên cứu của chúng tôi là 87/233 = 37,3%.

Bảng 3.7. Tỷ lệ chẩn đoán bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính dưới mức và quá mức ở bệnh nhân suy tim

	BPTNMT (+) N=87	BPTNMT (-) N=146
Tiền căn có BPTNMT, n (%)	47 (54)	16 (11)
Tiền căn không BPTNMT, n (%)	40 (46)	130 (89)

BPTNMT (+): chẩn đoán xác định BPTNMT qua đo hô hấp ký

Nhận xét:

Có 87 (37,3%) bệnh nhân suy tim mạn được chẩn đoán BPTNMT dựa trên đo hô hấp ký, bao gồm 47 bệnh nhân đã có tiền căn BPTNMT. Trong đó, 40 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 46% (40/87) bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT là mới được chẩn đoán qua nghiên cứu này.

Ngược lại, 16 bệnh nhân suy tim có tiền căn từng được bác sĩ chẩn đoán là BPTNMT nhưng khi được đo hô hấp ký trong khi tham gia vào nghiên cứu này đã phát hiện thực sự bệnh nhân không bị BPTNMT. 16 bệnh nhân này chưa từng được thực hiện đánh giá về hô hấp ký, mà được chẩn đoán BPTNMT thông qua triệu chứng lâm sàng, toa thuốc, ...

3.3. ĐẶC ĐIỂM CYTOKINE VÀ CRP-hs TRONG MÁU BỆNH NHÂN BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH VÀ SUY TIM

3.3.1. Đặc điểm nồng độ cytokine và CRP-hs trong máu của bệnh nhân

Bảng 3.8. Định lượng nồng độ CRP-hs và các cytokine trong máu của bệnh nhân

Cytokine (N = 125)	Trung vị	Giá trị tứ phân vị		Giá trị bình thường [3]
		25 th	75 th	
IL-6 (pg/ml)	2,33	1,47	3,76	< 1,23 pg/mL
IL-8 (pg/ml)	9	6,66	14,36	0-159,4 pg/mL
TNF- α (pg/ml)	2,72	1,68	3,72	< 11 pg/mL
CRP-hs (mg/l)	2,47	0,99	6,97	< 1 mg/L

Nhận xét:

Bệnh nhân suy tim có nồng độ của IL-8 và TNF- α trong giới hạn bình thường của phòng xét nghiệm, trong khi có tăng nồng độ trung vị của CRP-hs và IL-6.

Nhóm chứng thu thập từ nghiên cứu của Phan Thị Danh trên người Việt Nam tình nguyện khỏe mạnh [3].

Bảng 3.9. So sánh nồng độ cytokine và CRP-hs ở bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Dấu ấn viêm	Suy tim đồng mắc BPTNMT N = 61	Suy tim không bị BPTNMT N=64	p
	IL-6 (pg/ml)	2,85 [1,72 - 5,64]	
IL-8 (pg/ml)	10,35 [7,09 - 14,55]	8,54 [6,19 - 13,02]	0,116
TNF- α (pg/ml)	2,54 [1,63 - 3,55]	2,89 [1,72 - 3,83]	0,513
CRP-hs (mg/ml)	2,77 [1,30 - 9,61]	1,79 [0,78 - 4,88]	0,015

Nhận xét:

Bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT có tăng nồng độ IL-6, CRP-hs và bạch cầu trong máu, so với bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Trong khi đó, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trung vị

nồng độ IL-8, TNF- α giữa bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và suy tim không bị BPTNMT.

Bảng 3.10. Tỷ lệ bệnh nhân suy tim có nồng độ CRP-hs và cytokine tăng

Dấu ấn viêm	Toàn bộ N=125	Suy tim đồng mắc BPTNMT N =61	Suy tim không bị BPTNMT N=64	p*
IL-6 (pg/ml)	109 (87,2)	57 (93,4)	52 (81,3)	0,041
IL-8 (pg/ml)	5 (4,0)	5 (8,2)	0 (0,0)	0,025
TNF- α (pg/ml)	4 (3,2)	2 (3,3)	2 (3,1)	1,000
CRP-hs (mg/l)	88/115 (76,5)	49/58 (84,5)	39/57 (68,4)	0,042

* So sánh giữa bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và suy tim không bị BPTNMT.

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ CRP-hs và IL-6 trong máu chiếm đa số, kể cả ở bệnh nhân suy tim có hay không đồng mắc BPTNMT. Trong khi đó, phần lớn bệnh nhân có nồng độ IL-8, TNF- α và lượng BCDNTT trong giới hạn bình thường của phòng xét nghiệm, nhưng tỷ lệ bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT g nồng độ IL-8 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT.

3.3.2. Tương quan giữa nồng độ IL-6, IL-8, TNF- α , CRP-hs và mức độ tắc nghẽn đường thở ở bệnh nhân suy tim

Bảng 3.11. Tương quan Spearman giữa nồng độ cytokine với FEV₁, FVC, FEV₁/FVC ở bệnh nhân suy tim

N=125

Chỉ số hô hấp ký	FEV ₁ (% dự đoán)		FVC (% dự đoán)		FEV ₁ /FVC	
	rho	p	rho	p	rho	p
IL-6 (pg/ml)	-0,217*	0,015	-0,208*	0,020	-0,214*	0,017
IL-8 (pg/ml)	-0,114	0,206	-0,060	0,504	-0,151	0,093

TNF- α (pg/ml)	0,040	0,654	0,012	0,896	0,064	0,480
CRP-hs (mg/l)	-0,164	0,077	-0,189*	0,041	-0,149	0,109

*p<0,05

Nhận xét:

Ở bệnh nhân suy tim mạn, không có sự tương quan giữa nồng độ IL-8, TNF- α với các chỉ số hô hấp ký FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, cũng như không có tương quan giữa CRP-hs và FEV₁, FEV₁/FVC. Tuy nhiên, có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ IL-6 với FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, và có tương quan nghịch giữa CRP-hs và FVC, nhưng mức độ tương quan yếu.

Bảng 3.12. Tương quan Spearman giữa nồng độ cytokine với FEV₁, FVC, FEV₁/FVC ở bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

N=61

Chỉ số hô hấp ký Dấu ấn viêm	FEV ₁ (% dự đoán)		FVC(% dự đoán)		FEV ₁ /FVC	
	rho	p	rho	p	rho	p
IL-6 (pg/ml)	-0,155	0,233	-0,238	0,065	0,014	0,916
IL-8 (pg/ml)	-0,078	0,549	-0,014	0,913	-0,124	0,342
TNF- α (pg/ml)	0,084	0,518	0,050	0,705	0,049	0,706
CRP-hs (mg/l)	-0,110	0,409	-0,181	0,173	0,031	0,819

Nhận xét:

Ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT, không có sự tương quan giữa nồng độ các cytokine hoặc CRP-hs với các chỉ số hô hấp ký.

3.3.3. Liên quan giữa nồng độ IL-6, IL-8, TNF- α , CRP-hs và tiên lượng ở bệnh nhân suy tim đồng mắc hay không với bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

3.3.3.1. Liên quan giữa nồng độ IL-6, IL-8, TNF- α , CRP-hs và nhập viện ở bệnh nhân suy tim đồng mắc hay không với bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Bảng 3.13. Diện tích dưới đường cong ROC biểu diễn liên quan giữa nồng độ IL-6, IL-8, TNF- α , CRP-hs và nhập viện ở bệnh nhân suy tim đồng mắc hay không với bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

N=125

Dấu ấn viêm	Diện tích dưới đường cong ROC (KTC 95%)	p
IL-6 (pg/ml)	0,56 (0,45-0,66)	0,290
IL-8 (pg/ml)	0,55 (0,45-0,65)	0,360
TNF- α (pg/ml)	0,46 (0,35-0,57)	0,459
CRP-hs (mg/l)	0,57 (0,48-0,67)	0,152

Nhận xét:

Liên quan đến nhập viện, nồng độ IL-6, IL-8, TNF- α và CRP-hs cao hoặc thấp không có khả năng phân biệt giữa nhập viện hay không ở bệnh nhân suy tim.

3.3.3.2. Liên quan giữa nồng độ IL-6, IL-8, TNF- α , CRP-hs và tử vong ở bệnh nhân suy tim đồng mắc hay không với bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Bảng 3.14. Diện tích dưới đường cong ROC biểu diễn liên quan giữa nồng độ IL-6, IL-8, TNF- α , CRP-hs và tử vong ở bệnh nhân suy tim đồng mắc hay không với bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

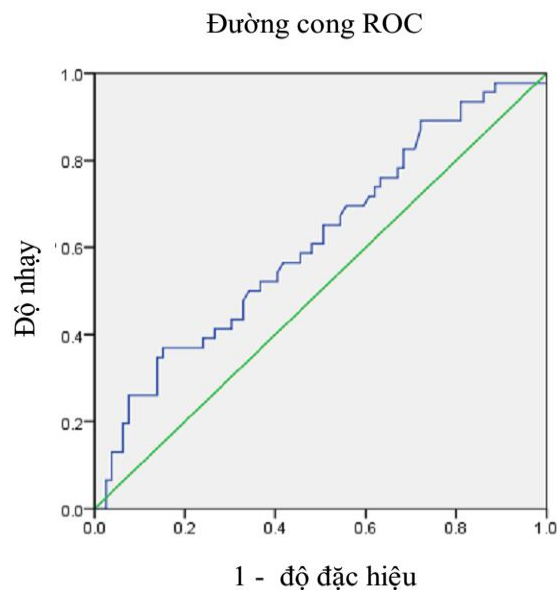
N=125

Dấu ấn viêm	Diện tích dưới đường cong ROC (KTC 95%)	p
IL-6 (pg/ml)	0,61 (0,51-0,72)	0,034
IL-8 (pg/ml)	0,52 (0,41-0,62)	0,780
TNF- α (pg/ml)	0,49 (0,38-0,59)	0,786
CRP-hs (mg/l)	0,49 (0,39-0,59)	0,899

Nhận xét:

Liên quan đến tử vong, nồng độ IL-6 có diện tích dưới đường cong ROC là 0,61 với $p=0,034$, như vậy nồng độ IL-6 cao hoặc thấp có khả năng phân biệt giữa sống còn và tử vong.

Trong khi đó, nồng độ IL-8, TNF- α và CRP-hs cao hoặc thấp không có khả năng phân biệt giữa sống còn và tử vong ở bệnh nhân suy tim.



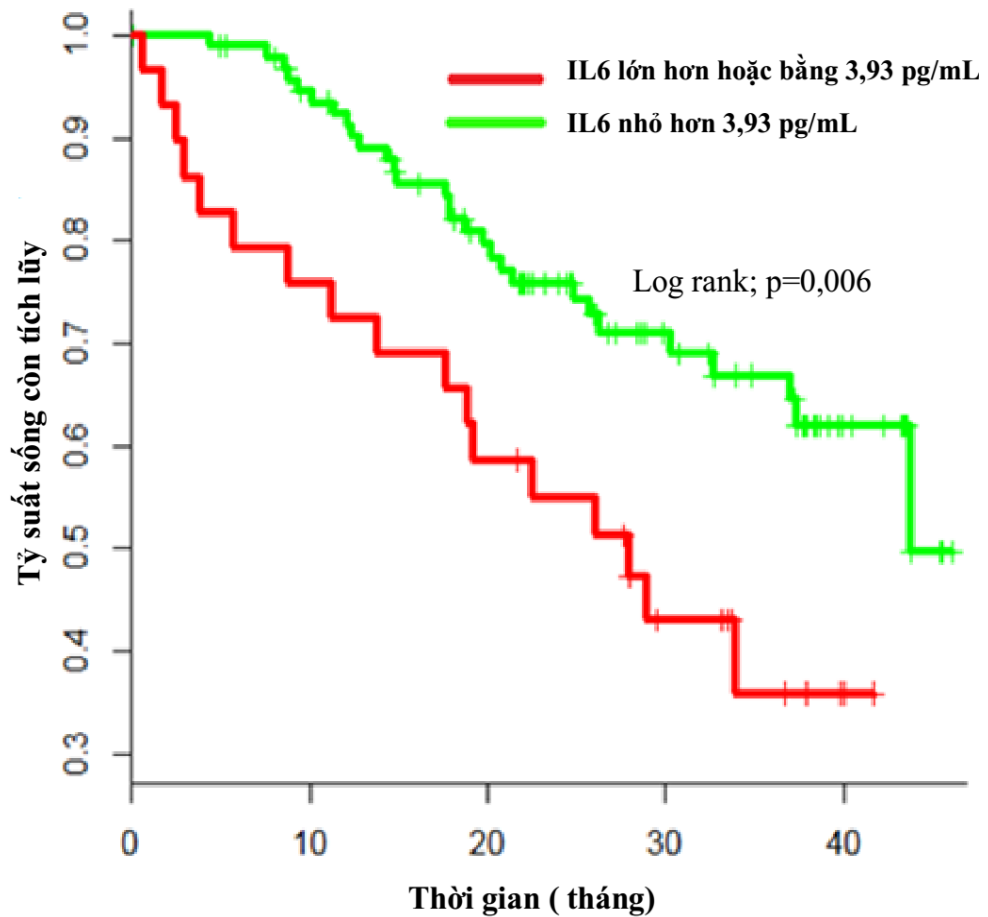
Biểu đồ 3.3. Đường cong ROC biểu diễn liên quan giữa nồng độ IL-6 và tử vong ở bệnh nhân suy tim

Nồng độ IL-6 có diện tích dưới đường cong là 0,61 (KTC 95%: 0,51-0,72); $p=0,034$ có khả năng phân biệt giữa sống còn và tử vong ở bệnh nhân suy tim.

Dùng chỉ số Youden (Youden index) J để xác định nồng độ IL-6 nào có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất. Kết quả phân tích đường cong ROC cho thấy giá trị điểm cắt tối ưu của nồng độ IL-6 trong tiên đoán tử vong là 3,93 pg/ml (AUC=0,61, độ nhạy 37% và độ đặc hiệu 84,8%).

Trong phân tích Kaplan - Meier, đã chứng minh thời gian sống sót ngắn hơn có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân có nồng độ IL-6 trong máu lớn hơn hay bằng 3,93 pg/ml (trung bình $25,2 \pm 2,9$ tháng) khi so sánh với bệnh nhân có nồng độ IL-6 nhỏ hơn 3,93 pg/ml (trung bình $36,1 \pm 1,5$ tháng).

Kiểm định log rank: $\chi^2=7,597$, bậc tự do= 1 và $p=0,006$.



Biểu đồ 3.4. Đường cong sống còn Kaplan - Meier ở bệnh nhân có nồng độ IL-6 $\geq 3,93$ pg/ml và bệnh nhân có nồng độ IL-6 $< 3,93$ pg/ml.

3.4. TIÊN LƯỢNG CỦA BỆNH NHÂN SUY TIM ĐỒNG MẮC BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có thời gian theo dõi từ khi bắt đầu nghiên cứu (ngày 17 tháng 5 năm 2011) đến ngày 17 tháng 5 năm 2015, với trung bình thời gian theo dõi là $24,8 \pm 13,5$ tháng (thời gian theo dõi ngắn nhất là 9,2 tháng, dài nhất là 48,3 tháng). Có 205 bệnh nhân hoàn thành việc theo dõi và 28 trường hợp mất theo dõi (censored) với tỷ lệ 12%.

3.4.1. Nhập viện ở bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Tỷ lệ nhập viện là 54,5% (127/233); 47,9% (70/146) ở bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT, và 65,5% (57/87) ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT.

Bảng ước tính Kaplan-Meier, chúng tôi xác định được tỷ suất nhập viện tích lũy với thời gian theo dõi trung bình là $24,8 \pm 13,5$ tháng, trung vị là 23,9 [13,7- 38] tháng. Trong đó, các mốc thời gian theo dõi quan trọng là 30 ngày, 12 tháng, 36 tháng, 48 tháng và thời gian theo dõi trung bình là 24 tháng.

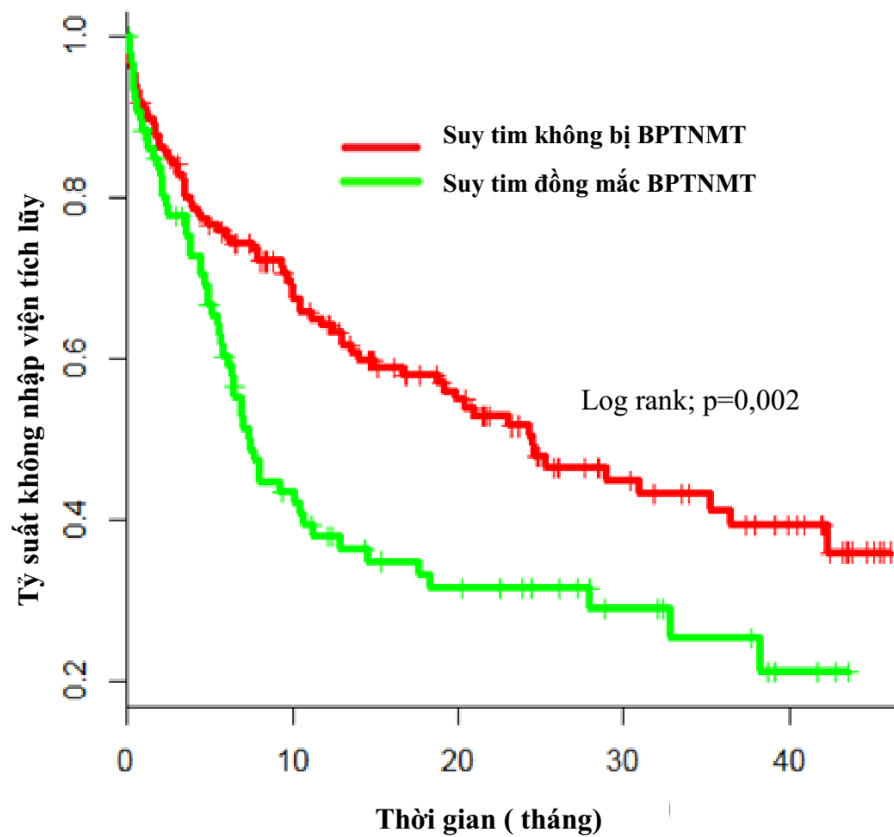
Bảng 3.15. Tỷ suất không nhập viện tích lũy của bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

	Tỷ suất không nhập viện tích lũy theo thời gian (%)				
	1 tháng	12 tháng	24 tháng	36 tháng	48 tháng
Suy tim đồng mắc BPTNMT N= 87	88,5 ± 3,4	42,5 ± 5,3	37,9±5,2	35,6 ± 5,1	35,6±5,1
Suy tim không bị BPTNMT N= 146	91,1 ± 2,4	65,8 ± 3,9	56,8 ± 4,1	52,1 ± 4,1	50,7± 4,1
Giá trị p	0,552	0,001	0,005	0,015	0,026

Nhận xét:

Tỷ suất không có biến cố nhập viện tích lũy giảm dần đều theo thời gian ở cả hai nhóm bệnh nhân suy tim có hay không có BPTNMT. Trong đó, tại thời điểm 12 tháng, trị số này giảm nhanh nhất ở cả hai nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và suy tim không bị BPTNMT. Ngoại trừ thời điểm 1 tháng sau thu nhận, có sự khác biệt về tỷ suất không nhập viện tích lũy tại các thời điểm theo dõi giữa nhóm suy tim đồng mắc BPTNMT và suy tim không bị BPTNMT. Trong đó, tỷ suất không có biến cố nhập viện tích lũy ở nhóm suy tim đồng mắc BPTNMT thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm còn lại.

Nhóm bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT: thời gian dẫn đến nhập viện lần đầu tiên trung bình là $25,4 \pm 1,7$ tháng. Nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT: thời gian dẫn đến nhập viện lần đầu tiên trung bình $16,9 \pm 1,9$ tháng. Kiểm định log rank: $\chi^2 = 9,186$, bậc tự do = 1 và $p = 0,002$. Như vậy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian dẫn đến nhập viện lần đầu tiên giữa 2 nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và suy tim không bị BPTNMT, nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT có thời gian dẫn đến nhập viện lần đầu trung bình ngắn hơn nhóm bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT.



Biểu đồ 3.5. Đường cong Kaplan - Meier biểu diễn nhập viện ở bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Bảng 3.16. Phân tích hồi quy Cox đơn biến trong dự đoán nhập viện do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân suy tim đồng mắc hay không với bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Biến số	Phân tích đơn biến		
	HR	KTC 95%	p
Tuổi (năm)	1,02	1,00-1,03	0,024
Giới (nam)	1,06	0,75-1,51	0,736
Nhập viện trong năm qua (lần)	1,75	1,22-1,81	0,002
Thuốc lá (gói- năm)	1,01	0,99-1,02	0,105
Tiền căn tiếp xúc biomass	0,98	0,68-1,41	0,903
BMI (kg/m ²)	0,99	0,96-1,04	0,893
NYHA	1,23	0,99-1,52	0,053
Phân suất tổng máu thất trái %	0,99	0,98-1,01	0,423
Tăng huyết áp	1,57	0,99-1,46	0,051
Đái tháo đường	0,91	0,59-1,41	0,663
Rối loạn chuyển hoá lipid	1,09	0,76-1,59	0,633
NMCT	0,93	0,58-1,49	0,757
Đột quỵ	1,18	0,65- 2,13	0,594
BTTMCB	1,05	0,65-1,69	0,842
Rung nhĩ	1,13	0,78-1,63	0,526
Bệnh van tim	1,70	0,69-1,65	0,762
Nitrat	0,75	0,53-1,08	0,121
Digoxin	0,96	0,67-1,36	0,798
Thuốc chẹn beta	0,54	0,35-0,83	0,005
Lợi tiểu	0,94	0,66-1,33	0,710
Kháng aldosterone	1,09	0,77-1,55	0,629
UCMC/UCTT	0,79	0,48-1,31	0,360
Chống kết tập tiểu cầu	0,99	0,70-1,40	0,957
Kháng đông	0,88	0, 47-1,63	0,674
BPTNMT	1,71	1,20-2,43	0,003

Nhận xét:

Trong phân tích đơn biến, các biến số như BPTNMT, tuổi, số lần nhập viện trong năm qua, sử dụng thuốc chẹn beta là các yếu tố tiên đoán nhập viện do mọi nguyên nhân.

Bảng 3.17. Phân tích hồi quy Cox đa biến trong dự đoán nhập viện do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân suy tim đồng mắc hay không với bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Biến số	Phân tích đa biến		
	HR hiệu chỉnh	KTC 95%	p
Tuổi (năm)	1,00	0,98-1,02	0,777
Nhập viện trong năm qua	1,49	1,02-2,17	0,038
NYHA	1,09	0,87-1,36	0,462
Tăng huyết áp	1,50	0,94-2,42	0,092
Thuốc chẹn beta	0,66	0,42-1,05	0,080
BPTNMT	1,42	0,97-2,07	0,070

Nhận xét:

(i) Biến số có $p < 0,1$ trong phân tích đơn biến; hay (ii) có ý nghĩa lâm sàng đã biết; và (iii) có hiệp phương sai thấp (covariance) với các biến số khác được chọn đưa vào phân tích hồi quy đa biến là BPTNMT, tuổi, số lần nhập viện trong năm qua, phân độ suy tim NYHA, tăng huyết áp, sử dụng thuốc chẹn beta. Trong phân tích đa biến, chỉ có số lần nhập viện trong năm vừa qua là yếu tố tiên đoán nhập viện tiếp theo với HR hiệu chỉnh là 1,49; KTC 95%: 1,02-2,17; $p = 0,038$. BPTNMT đồng mắc không là yếu tố tiên đoán nhập viện tiếp theo.

Bảng 3.18. Nguyên nhân nhập viện của bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Nguyên nhân nhập viện	Toàn bộ N=233	Suy tim đồng mắc BPTNMT N=87	Suy tim không bị BPTNMT N=146	p
Mọi nguyên nhân	127	57 (65,5%)	70 (47,9%)	0,048
-Nguyên nhân tim mạch	53	15	38	
-Nguyên nhân hô hấp	31	27	4	
-Nguyên nhân khác	43	15	28	

Chi tiết nguyên nhân nhập viện gồm: đợt kịch phát BPTNMT (23 trường hợp), viêm phổi (8 trường hợp), suy tim mất bù cấp (35 trường hợp), nhồi máu cơ tim (5 trường hợp), phẫu thuật tim mạch (4 trường hợp: thay van tim, mổ bắc cầu mạch vành,..), đột quỵ não (6 trường hợp), rối loạn nhịp (3 trường hợp), các nguyên nhân khác (43 trường hợp, bao gồm nhiễm trùng huyết, đái tháo đường, cơn tăng huyết áp, v.. v...).

Nhận xét:

Có 127 bệnh nhân nhập viện, trong đó 53 trường hợp nhập viện do nguyên nhân tim mạch, 31 trường hợp nhập viện do nguyên nhân hô hấp, 43 trường hợp nhập viện do các nguyên nhân khác.

3.4.2. Tử vong ở bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Trong suốt quá trình nghiên cứu, có tổng cộng 75 bệnh nhân trong toàn bộ dân số nghiên cứu tử vong do mọi nguyên nhân, với tỷ lệ tử vong thô là 32,2% (75/233). Trong đó bao gồm 43 bệnh nhân trong nhóm suy tim đồng mắc BPTNMT (43/87=49,4%) và 32 bệnh nhân trong nhóm suy tim không bị BPTNMT (32/146=21,9%), p= 0,0001.

Bằng ước tính Kaplan-Meier, chúng tôi đã xác định được tỷ suất không nhập viện tích lũy trong suốt thời gian nghiên cứu. Trong đó, các mốc thời gian theo dõi quan trọng là 30 ngày, 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng, 48 tháng và thời gian theo dõi trung bình là 24 tháng.

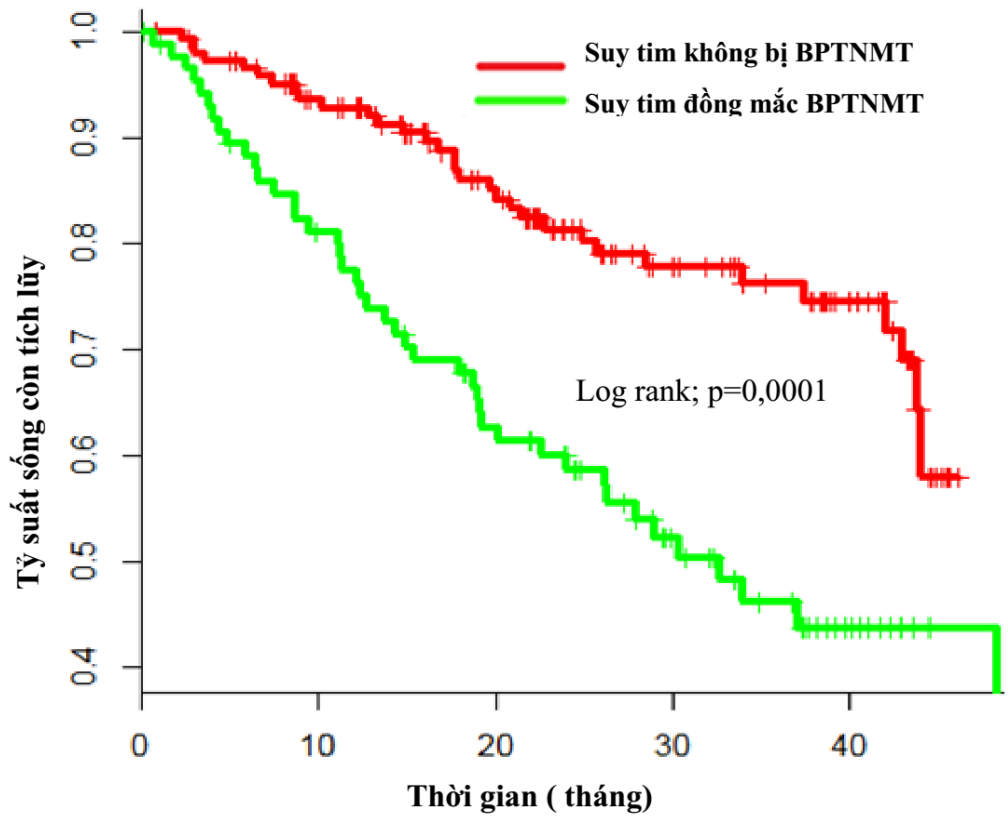
Bảng 3.19. Tỷ suất sống còn tích lũy của bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

	Tỷ suất sống còn tích lũy theo thời gian (%)				
	1 tháng	12 tháng	24 tháng	36 tháng	48 tháng
Suy tim đồng mắc BPTNMT N= 87	98,9 ± 1,1	78,2 ± 4,4	60,9 ± 5,2	52,9 ± 5,4	51,7 ± 5,4
Suy tim không bị BPTNMT N= 146	100	93,2 ± 2,1	84,2 ± 3	81,5 ± 3,2	78,1 ± 3,4
Giá trị p	0,195	0,001	0,0001	0,0001	0,0001

Nhận xét:

Tỷ suất sống còn tích lũy giảm dần theo thời gian ở cả hai nhóm bệnh nhân suy tim có hay không có BPTNMT. Trong đó, tại thời điểm 36 tháng, trị số này giảm nhanh nhất ở nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT. Ngoài trừ thời điểm 1 tháng sau thu nhận, tỷ suất sống còn tích lũy ở nhóm suy tim đồng mắc BPTNMT thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm còn lại.

Nhóm bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT: thời gian sống sót trung bình $38,5 \pm 1,2$ tháng. Nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT: thời gian sống sót trung bình $30,3 \pm 2$ tháng. Kiểm định log rank: $\chi^2 = 17,512$, bậc tự do= 1 và p= 0,0001. Như vậy sự khác biệt về thời gian sống còn giữa 2 nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và suy tim không bị BPTNMT có ý nghĩa thống kê, nhóm bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT có thời gian sống sót trung bình lớn hơn nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT.



Biểu đồ 3.6. Đường cong sống còn Kaplan -Meier ở bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Bảng 3.20. Phân tích hồi quy Cox đơn biến trong dự đoán tử vong do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân suy tim

Biến số	Phân tích đơn biến		
	HR	KTC 95%	p
Tuổi (năm)	1,04	1,02 - 1,07	0,0001
Giới (nam)	1,43	0,9-2,28	0,135
Nhập viện trong năm qua	1,22	0,77-1,94	0,406
Thuốc lá (gói- năm)	1,02	1,00-1,03	0,011
Tiền căn tiếp xúc biomass	0,63	0,50-1,38	0,482
BMI (kg/m ²)	0,96	0,91-1,01	0,109
NYHA	1,21	0,93-1,59	0,162
Phân suất tổng máu thất trái (%)	0,99	0,97-1,00	0,094
Tăng huyết áp	0,84	0,48-1,49	0,555
Đái tháo đường	0,78	0,46-1,31	0,347
Rối loạn chuyển hoá lipid	0,98	0,59-1,61	0,929
NMCT	0,74	0,42-1,30	0,294
Đột quy	1,15	0,49- 2,64	0,750
BTTMCB	0,97	0,52-1,81	0,925
Rung nhĩ	1,29	0,78 -2,14	0,328
Bệnh van tim	2,28	0,83-6,27	0,109
UCMC/UCTT	1,05	0,54-2,04	0,893
Nitrat	1,13	0,70-1,83	0,606
Digoxin	0,98	0,61-1,56	0,916
Chẹn beta	0,30	0,14-0,62	0,001
Lợi tiểu	0,74	0,47-1,16	0,187
Kháng aldosterone	0,83	0,52-1,30	0,411
Chống kết tập tiểu cầu	0,96	0,61-1,52	0,852
Kháng đông	1,37	0,59-3,17	0,457
BPTNMT	2,60	1,63-4,14	0,0001

Nhận xét:

Trong phân tích đơn biến, các biến số như tuổi, lượng thuốc lá tiêu thụ, sử dụng thuốc chẹn beta, BPTNMT là các yếu tố tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân.

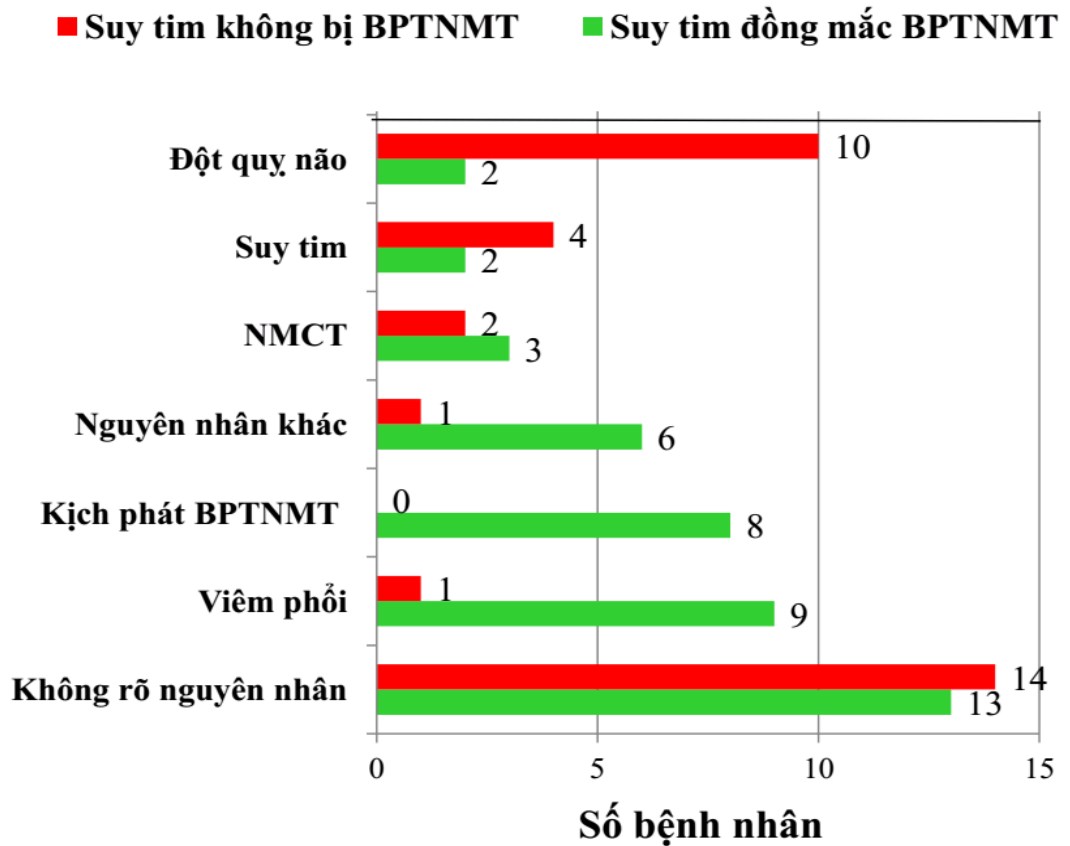
Bảng 3.21. Phân tích hồi quy Cox đa biến trong dự đoán tử vong do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân suy tim đồng mắc hay không với bệnh phổi tắc nghẽn mạn

Tính

Biến số	Phân tích đa biến		
	HR hiệu chỉnh	KTC 95%	p
Tuổi (năm)	1,03	1,01-1,06	0,003
Thuốc lá (gói- năm)	1,01	0,99-1,02	0,150
Phân suất tổng máu thất trái (%)	0,98	0,97-1,00	0,039
Chẹn beta	0,47	0,22-1,01	0,023
BPTNMT	1,81	1,10-2,97	0,019

Nhận xét:

(i) Biến số có $p < 0,1$ trong phân tích đơn biến; hay (ii) có ý nghĩa lâm sàng đã biết; và (iii) có hiệp phương sai thấp (covariance) với các biến số khác sẽ được chọn đưa vào phân tích hồi quy đa biến là tuổi, hút thuốc lá, phân suất tổng máu thất trái, thuốc chẹn beta, BPTNMT. Trong phân tích đa biến, BPTNMT là yếu tố tiên đoán tử vong với HR hiệu chỉnh là 1,81; KTC 95%: 1,10-2,97; $p = 0,019$. Các biến số tiên đoán tử vong của BPTNMT còn lại là tuổi (HR hiệu chỉnh= 1,03; KTC 95%:1,01-1,06; $p = 0,003$), phân suất tổng máu thất trái (HR hiệu chỉnh= 0,98; KTC 95%: 0,97-1,00; $p = 0,039$), sử dụng thuốc chẹn beta (HR hiệu chỉnh= 0,47; KTC 95%: 0,22-1,01; $p = 0,023$).



Biểu đồ 3.7. Nguyên nhân tử vong của bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Nhận xét:

Trong số 75 bệnh nhân tử vong, tử vong do biến cố tim mạch chiếm tỷ lệ 30,7% (23/75), cao hơn tử vong do nguyên nhân hô hấp (18/75= 24%). Nguyên nhân tử vong ở nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT thường gặp là các bệnh lý hô hấp (viêm phổi, kịch phát BPTNMT,...), trong khi nguyên nhân tử vong ở nhóm bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT là các bệnh lý tim mạch: tim mất bù cấp, nhồi máu cơ tim, đột quy não. Ngoài ra ở cả hai nhóm bệnh nhân suy tim có hay không đồng mắc BPTNMT có thể tử vong do các nguyên nhân khác (7 trường hợp, bao gồm nhiễm trùng huyết, thuyên tắc phổi,..), không xác định được nguyên nhân (là 27 trường hợp bệnh nhân tử vong tại nhà).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

Sau khi tầm soát trong thời gian từ 17 tháng 5 năm 2011 đến 17 tháng 5 năm 2014, có 251 bệnh nhân được thu nhận vào nghiên cứu. Có 4 bệnh nhân rút lại sự đồng ý tham gia nghiên cứu và 15 bệnh nhân bị loại trừ khỏi nghiên cứu do một số lý do được nêu trong *Sơ đồ 3.1*. Kết quả 233 bệnh nhân suy tim mạn còn lại đủ tiêu chuẩn thu nhận và không có tiêu chuẩn loại trừ tham gia vào nghiên cứu. Đặc điểm của bệnh nhân được nêu trong *Bảng 3.1, Bảng 3.2, Bảng 3.3, Bảng 3.4, Bảng 3.5*.

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA DÂN SỐ NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm dân số học và tiền căn của bệnh nhân nghiên cứu

4.1.1.1. Tuổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT có tuổi trung bình là $71,2 \pm 10,7$ năm, đặc điểm này phù hợp với y văn, do cả suy tim và BPTNMT thường gặp ở người lớn tuổi [84], [147]. Tuổi trung bình của bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT ($71,2 \pm 10,7$ năm) lớn hơn tuổi trung bình của bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT ($63,7 \pm 12,1$ năm), đặc điểm này tương đồng với báo cáo của các tác giả khác như Testa [206], Griffo [87], Iversen [110], Straburzynska-Migaj [200]. Tuổi là yếu tố ảnh hưởng mạnh đến tần suất BPTNMT trong dân số chung cũng như trong dân số suy tim [110], [135].

4.1.1.2. Giới tính

Nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT có tỷ lệ nam là 63,2%, nhiều hơn so với tỷ lệ nữ là 36,8% (*Bảng 3.1*). Đặc điểm này phù hợp với đặc trưng về giới của bệnh nhân BPTNMT trong ở dân số chung tại Việt Nam. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Xuyên, Đinh Ngọc Sỹ, Nguyễn Việt Nhung cho thấy tần suất BPTNMT ở nữ (1,9%) thấp hơn rõ rệt so với ở nam (7,1%) [13]. Ở Việt Nam, tỷ lệ hút thuốc lá thấp ở nữ (1,4%) và cao ở nam (47,4%) [223] là lý do tạo sự khác biệt. Trong hầu hết các nghiên cứu thực hiện ở trên dân số suy tim cũng cho thấy tỷ lệ nam nhiều hơn nữ khi có đồng mắc BPTNMT [119], [135].

4.1.1.3. Hút thuốc lá

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT thì 47,9% có tiền sử hút thuốc lá và tỷ lệ này tăng đến 66,7% ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT. Lượng thuốc lá tiêu thụ trung bình ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT là $18,8 \pm 21,3$ gói-năm, cao hơn rõ rệt so với bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT với $9,5 \pm 14,9$ gói-năm, $p= 0,007$ (**Bảng 3.1**).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu khác, như nghiên cứu của O’Kelly, gần 50% bệnh nhân suy tim có tiền sử hút thuốc lá và tỷ lệ này tăng lên đến gần 80% ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT [165]. Nghiên cứu của Macchia thì tình trạng hút thuốc lá liên quan với sự hiện diện của BPTNMT ($28,8$ gói-năm ở bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT so với $38,9$ gói-năm ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT; $p < 0,0001$) [136]. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT có tỷ lệ hút thuốc lá cao hơn so với nhóm bệnh nhân chỉ bị suy tim [154], [210]. Hút thuốc lá là nguyên nhân chủ yếu gây ra BPTNMT. Tỷ lệ hút thuốc lá hàng ngày ở người Việt Nam từ 15 tuổi là 19,5% [6].

4.1.1.4. Bệnh đồng mắc

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh đồng mắc ở bệnh nhân suy tim được ghi nhận lại một cách hệ thống dựa theo các bệnh nêu trong chỉ số bệnh đồng mắc Charlson (Charlson comorbidity index). Đây là chỉ số dùng để tiên đoán tử vong bằng cách phân loại hay đánh giá các bệnh đồng mắc, thường được sử dụng trong các nghiên cứu để đo lường gánh nặng bệnh tật hay bệnh phối hợp. Từ khi được công bố năm 1987 [54], bài báo gốc của Charlson được trích dẫn hơn 5.500 lần, và chỉ số Charlson đã được xác nhận về khả năng tiên đoán tử vong trong nhiều nhóm bệnh mạn tính như ung thư, bệnh thận, bệnh gan, BPTNMT, suy tim,...[177].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đa số bệnh nhân suy tim có các bệnh đồng mắc, đồng thời có thể là yếu tố nguy cơ hay nguyên nhân gây suy tim như tăng huyết áp (73,6% ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và 78,1% ở bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT), bệnh tim thiếu máu cục bộ (80,5% ở bệnh nhân suy

tim đồng mắc BPTNMT và 87,7% ở bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT), đái tháo đường (17,2% ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và 21,9% ở bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT). Trong khi nguyên nhân trước đây thường gây suy tim như bệnh van tim hiện nay đã không còn phổ biến (5,7% ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và 13% ở bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT) (**Bảng 3.2.**). Nghiên cứu của Kurzaw ở 110 bệnh nhân suy tim cũng cho tỷ lệ các bệnh đồng mắc tương tự, với tăng huyết áp là 86,4% và đái tháo đường là 20,9% [120]. Trong nghiên cứu của Ruiz-Laiglesia trên 2051 bệnh nhân suy tim, các bệnh đồng mắc thường gặp nhất là đái tháo đường (44,3%), bệnh thận mạn (30,8%) và BPTNMT (27,4%) [182].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT không có sự khác biệt về tỷ lệ của các bệnh đồng mắc. Tương tự, nghiên cứu của Lainscak ở 638 bệnh nhân cũng không có khác biệt về tỷ lệ tăng huyết áp, rung nhĩ, đái tháo đường giữa bệnh nhân suy tim và suy tim đồng mắc BPTNM [122]. Ngược lại, Kaszuba cho thấy ở bệnh nhân suy tim kết hợp BPTNMT thì có số bệnh đồng mắc cao hơn đáng kể so với bệnh nhân chỉ bị suy tim hoặc chỉ bị BPTNMT [115].

Y văn cho thấy bệnh nhân suy tim có tần suất bị các bệnh đồng mắc cao [212]. Nghiên cứu của Deursen và cộng sự trên 3226 bệnh nhân suy tim ngoại trú cho thấy 74% bệnh nhân suy tim có ít nhất một bệnh đồng mắc [212]. Mặc dù bệnh đồng mắc có thể gây ra suy tim, tự bản thân suy tim cũng có thể là một nguyên nhân của nhiều bệnh đồng mắc [211]. Điều này được củng cố bởi phát hiện từ các nghiên cứu trước đây rằng tỷ lệ bệnh đồng mắc liên quan với mức độ nặng của suy tim theo phân độ NYHA [73]. Ngoài những thay đổi thần kinh thể dịch và ảnh hưởng tiêu cực của thuốc điều trị suy tim, yếu tố huyết động cũng có thể đóng một vai trò trong sinh lý bệnh [211], [212].

4.1.1.5. Thuốc điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các thuốc điều trị suy tim được sử dụng ở hai nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc hay không với BPTNMT là tương tự nhau,

ngoại trừ thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu, ức chế kênh canxi và digoxin. Bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT được bác sĩ kê toa sử dụng nhóm thuốc chẹn beta, lợi tiểu và digoxin thấp hơn đáng kể so với bệnh nhân suy tim không kèm BPTNMT (10,3%/36,3%; $p=0,0001$; 43,7%/61,6%; $p=0,008$ và 44,8%/65,1%; $p=0,003$, theo thứ tự), trong khi thuốc ức chế kênh canxi được sử dụng nhiều hơn (26,4%/14,4%; $p=0,023$) (**Bảng 3.3**).

Nghiên cứu của các tác giả khác cũng cho kết quả về tình hình sử dụng các nhóm thuốc điều trị tương tự. Phần lớn nghiên cứu đều cho thấy thuốc chẹn beta được kê toa thấp hơn rõ rệt ở nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT so với nhóm bệnh nhân chỉ bị suy tim [122], [135], [200]. Nghiên cứu của O'Kelly, thuốc chẹn beta chỉ được kê toa ở 22% bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT, trong khi 81% ở bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT ($p < 0,001$); thuốc lợi tiểu được kê toa ở 61% bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT so với 77% bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT, $p < 0,001$) [165], nghiên cứu của Macchia thì tỷ lệ dùng thuốc chẹn beta là 16,2% ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT so với 22% ở bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT [135]. Phân tích dữ liệu của 2670 bệnh nhân suy tim sau khi xuất viện trong thử nghiệm OPTIMIZE-HF, bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT sử dụng thuốc UCMC, UCTT tương tự bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT, tuy nhiên sử dụng thuốc lợi tiểu kháng aldosterone (18% so với 23%; $p=0,02$) và thuốc chẹn beta (70% so với 77%; $p=0,001$), thấp hơn đáng kể bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT [152]. Lý do bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT ít được kê toa thuốc chẹn beta được lý giải là do các bác sĩ lo ngại tác dụng co thắt phế quản. Trong khi đó, về thuốc ức chế kênh canxi thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Menz, bệnh nhân đồng mắc BPTNMT được kê toa nhiều hơn so với bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT 13,4% so với 12,2%; $p=0,04$, theo thứ tự [149]. Valk, O'Kelly thực hiện nghiên cứu trên bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT đã không báo cáo tình hình sử dụng digoxin của bệnh nhân trong nghiên cứu [165], [210]. Nghiên cứu của Straburzynska-Migaj cho thấy không khác biệt trong việc sử dụng digoxin ở bệnh nhân suy tim đồng mắc

BPTNMT so với bệnh nhân không bị BPTNMT: 27,6% so với 30,9%, theo thứ tự [200]. Nghiên cứu của Parissis cho kết quả ngược lại, bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT có tỷ lệ được kê toa digoxin là 13,2% và 10,9%; $p=0,034$, theo thứ tự [170].

Thuốc chủ yếu điều trị BPTNMT trong nghiên cứu của chúng tôi là đồng vận beta 2 tác dụng ngắn (44,8%), kháng cholinergic (47%) và corticosteroid phối hợp đồng vận beta 2 tác dụng kéo dài dạng hít (56,3%). Trong khi đó, chỉ có 5,7% bệnh nhân BPTNMT được kê toa methylxanthine, điều này phù hợp với các hướng dẫn điều trị BPTNMT hiện hành.

Có 11% (16/146) bệnh nhân suy tim được điều trị với các thuốc như đồng vận beta 2, kháng cholinergic, corticosteroid và methylxanthine do từng bị chẩn đoán nhầm là BPTNMT (**Bảng 3.3**). Việc lạm dụng các thuốc đồng vận beta 2 và methylxanthine ở bệnh nhân suy tim mà không bị BPTNMT có thể mang lại các tác dụng bất lợi cho bệnh nhân.

4.1.2. Đặc điểm chức năng tim của bệnh nhân nghiên cứu

+ **Phân độ suy tim NYHA:** Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt phân độ suy tim NYHA ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT với bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT (**Biểu đồ 3.1**).

+ **Phân suất tổng máu thất trái:** không có sự khác biệt ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT ($49,1 \pm 13,1\%$) so với bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT ($47,6 \pm 13,9\%$); $p=0,422$. Ảnh hưởng lên thất phải, thể hiện qua đường kính thất phải cũng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi (**Bảng 3.4**).

Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Macchia đã chứng minh sự hiện diện của BPTNMT không liên quan có ý nghĩa thống kê với các giá trị siêu âm tim [136]. Nghiên cứu của Minasian trên 187 bệnh nhân suy tim cho thấy BPTNMT đồng mắc không tương quan với phân độ suy tim NYHA nặng hơn ($p=0,13$) cũng như không có sự tương quan đáng kể giữa BPTNMT và phân suất tổng máu thất trái ($p=0,401$) [156].

Nghiên cứu của chúng tôi chọn cả bệnh nhân suy tim có chức năng tâm thu thất trái bảo tồn lẫn bệnh nhân suy tim có chức năng tâm thu thất trái giảm. Tại thời điểm bắt đầu thực hiện nghiên cứu (năm 2011), chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn của Hội Tim châu Âu cập nhật đến năm 2008 [65], mọi trường hợp chẩn đoán là suy tim phân suất tổng máu thất trái bảo tồn bắt buộc phải có bằng chứng rối loạn chức năng tâm trương trên siêu âm tim, hoặc có xét nghiệm NT-proBNP tăng phù hợp với bệnh cảnh suy tim được ghi nhận trong dữ liệu hay trong hồ sơ bệnh án của bệnh nhân, điều này để đảm bảo tính khách quan trong chẩn đoán suy tim trong nghiên cứu của chúng tôi. Về cơ bản, tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim của Hội Tim châu Âu năm 2008 không khác biệt nhiều so với tiêu chuẩn năm 2012, và tiêu chuẩn mới công bố năm 2016, với điểm cắt để phân biệt suy tim có phân suất tổng máu thất trái bảo tồn với suy tim phân suất tổng máu thất trái giảm là 50%, cũng như các bằng chứng của các natriuretic peptide tăng trong máu [175]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT, tỷ lệ bệnh nhân có phân suất tổng máu thất trái bảo tồn là 48,3% (42/87) là tương đương với bệnh nhân suy tim phân có suất tổng máu thất trái giảm (51,7% = 45/87) (**Bảng 3.4**), không khác biệt so với các tác giả khác. Trong nghiên cứu của Mascarenhas trên 186 bệnh nhân suy tim ổn định ngoại trú, tỷ lệ bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT có phân suất tổng máu thất trái bảo tồn và phân suất tổng máu thất trái giảm là 49% và 51%, tương ứng [145]. Trong một nghiên cứu khác trên 184 bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT, tỷ lệ bệnh nhân suy tim có phân suất tổng máu thất trái bảo tồn là 53% (98/184) và tỷ lệ bệnh nhân suy tim có phân suất tổng máu thất trái giảm là 47% (86/184) [121]. Mặc dù khác biệt về chức năng tâm thu thất trái, tái cấu trúc và cấu trúc, bệnh nhân suy tim với phân suất tổng máu thất trái bảo tồn có các bất thường về sinh lý bệnh tương tự như của suy tim phân suất tổng máu thất trái giảm, bao gồm suy giảm khả năng gắng sức, hoạt hóa thần kinh thể dịch và giảm chất lượng cuộc sống [121]. Tỷ suất biến chứng tương tự, nhưng y văn ghi nhận bệnh nhân suy tim có phân suất tổng máu thất trái bảo tồn ít nhận được chăm

sóc ban đầu từ bác sĩ tim mạch cũng như cơ hội được tư vấn tim mạch hơn so với bệnh nhân suy tim phân suất tổng máu giảm [121].

+ **Áp lực động mạch phổi:** trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt áp lực động mạch phổi trung bình (**Bảng 3.4**). Kết quả này tương tự như các nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Yoshihisa thì đỉnh áp lực động mạch phổi tâm thu (peak systolic pulmonary artery pressure) ở bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT là $35,1 \pm 15,1$ mmHg, ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT giai đoạn GOLD I là $40,9 \pm 15,3$ và ở suy tim đồng mắc BPTNMT GOLD II là $39,1 \pm 22,5$; $p = 0,313$ [225]. Nghiên cứu của Boschetto trên 118 bệnh nhân suy tim ổn định ngoại trú, áp lực động mạch phổi trung bình của bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT là $37,8 \pm 11,3$ mmHg và áp lực động mạch phổi trung bình của bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT là $33,9 \pm 8,5$ mmHg; $p = 0,19$ [45].

4.1.3. Đặc điểm hô hấp ký

Trong toàn bộ dân số nghiên cứu:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân suy tim có hay không đồng mắc BPTNMT trung bình FEV₁, FVC sau nghiệm pháp giãn phế quản đều giảm nhẹ so với giá trị dự đoán, với giá trị trung bình FEV₁ là $76,7 \pm 26,29\%$ dự đoán. FVC trung bình là $79,69 \pm 21,32\%$ dự đoán (**Bảng 3.5**). Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu của các tác giả khác. Iversen thực hiện nghiên cứu trên 532 bệnh nhân suy tim nhập viện, được thực hiện đo hô hấp ký. Trung bình FEV₁ là 65% giá trị dự đoán (KTC 95%: 63-67%), trung bình FVC là 71% giá trị dự đoán (KTC95%: 69-72%), và FEV₁/FVC là 0,72 (KTC 95%: 0,71-0,73) [111]. Nghiên cứu của Güder cho thấy 25% bệnh nhân suy tim có FEV₁ < 80% giá trị dự đoán trước nghiệm pháp giãn phế quản (FEV₁ 94%; KTC 95%:80-108%), mặc dù FEV₁/FVC ≥ 0,7 trước nghiệm pháp giãn phế quản trong nhóm này [94].

Trong bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 59 (40,4%) bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT có giảm FEV₁. Điều này đã được ghi nhận trong y văn. Nghiên cứu của Güder cho thấy 25% bệnh nhân suy tim có FEV₁% < 80% giá trị dự (FEV₁ 94%;

KTC 95%: 80-108%), mặc dù FEV_1/FVC trước nghiệm pháp giãn phế quản $\geq 0,7$ trong nhóm này [94].

Với định nghĩa thông khí hạn chế trên hô hấp ký khi $FVC < 80\%$ giá trị dự đoán và $FEV_1/FVC > 0,7$; nghiên cứu của chúng tôi có 44,5% (65/146) bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT có rối loạn thông khí hạn chế và 55,5% bệnh nhân không có rối loạn thông khí. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trước, hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy 3 kiểu rối loạn thông khí trên hô hấp ký ở bệnh nhân suy tim. Như nghiên cứu của Andrea trên 66 bệnh nhân suy tim ngoại trú với chức năng tâm thu thất trái bảo tồn, có 39 bệnh nhân (59%) thể hiện bất thường trên hô hấp ký [22]. Tương tự, Agostoni chứng minh chức năng phổi khi nghỉ thường bình thường ở bệnh nhân suy tim trung bình, trong khi hội chứng hạn chế quan sát được ở 50% bệnh nhân suy tim nặng [16]. Đã từ lâu, nghiên cứu Framingham chứng minh VC là một chỉ số hữu ích trong thực hành lâm sàng, không xâm lấn giúp đánh giá suy giảm chức năng thất trái ở bệnh nhân suy tim [114]. Guazzi cho thực hiện nghiệm pháp gắng sức tim phổi và đánh giá chức năng hô hấp ở 67 bệnh nhân suy tim mạn ổn định, kết quả cho thấy bệnh nhân có hội chứng hạn chế nhẹ với $FEV_1 = 85 \pm 15\%$ và $FVC = 75 \pm 13\%$ giá trị bình thường dự đoán [90].

Rối loạn thông khí hạn chế trên hô hấp ký được mô tả là một dấu hiệu thường gặp ở bệnh nhân suy tim mạn. Nguyên nhân gây ra rối loạn thông khí hạn chế là do các yếu tố như tim to, phổi “cứng” (stiffness) do phù mô kẽ hay xơ hóa mạn tính, rối loạn chức năng cơ hô hấp. Nghiên cứu trước đây chứng minh bệnh phổi hạn chế thứ phát sau suy tim nặng đã hồi phục gần như hoàn toàn sau khi ghép tim, với gia tăng FVC, tương quan trực tiếp với giảm khối lượng cơ tim [25].

Lưu ý rằng khi phát hiện rối loạn thông khí hạn chế trên hô hấp ký, cần thực hiện đo tổng dung lượng phổi để xác định chẩn đoán hay loại trừ hội chứng hạn chế phổi thực sự. Tuy nhiên tại Việt Nam hiện nay chỉ có một số rất ít trung tâm hô hấp được trang bị thiết bị đo tổng dung lượng phổi. Trong khi đó hô hấp ký là một phương tiện đơn giản, dễ thực hiện, sẵn có ở nhiều cơ sở y tế của Việt Nam. Hơn

nữa, ngay tại các nước tiên tiến, hô hấp ký còn bị sử dụng dưới mức ngay ở các bệnh nhân đã nghi ngờ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính [61]. Đo hô hấp ký là thử nghiệm chức năng phổi cơ bản để đánh giá cơ học hô hấp. Bất thường hô hấp là một phần của hội chứng suy tim, cả cơ học phổi và trao đổi khí phế nang-mao mạch đều suy giảm. Trong suy tim, bất thường phổi có thể do các bệnh hô hấp đi kèm nhưng cũng có thể do chính bản thân suy tim [25].

4.1.4. Mức độ nặng của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Nghiên cứu của chúng tôi, 87 bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT với độ nặng của BPTNMT theo phân độ tắc nghẽn đường thở GOLD theo thứ tự GOLD I là 15 bệnh nhân (17,2%), GOLD II: 41 bệnh nhân (47,1%), GOLD III: 25 bệnh nhân (28,7%), GOLD IV: 6 bệnh nhân (6,9%) (*Biểu đồ 3.2*).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các tác giả khác, với đa số bệnh nhân có mức độ nặng GOLD II, trong khi đó bệnh nhân có độ nặng GOLD IV chiếm tỷ lệ thấp nhất. Nghiên cứu của Boschetto trên 118 bệnh nhân suy tim ổn định ngoại trú, có 36 bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT với phân độ GOLD I là 20 bệnh nhân (56%), GOLD II là 14 bệnh nhân (39%), GOLD III là 2 bệnh nhân (6%) và GOLD IV là 0 bệnh nhân [45]. Nghiên cứu của Arnaudis trên 348 bệnh nhân suy tim tâm thu, đo hô hấp ký để tầm soát BPTNMT, trong đó có 37,9% bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT với phân bố độ nặng của theo các giai đoạn BPTNMT GOLD I, II, III và IV là 51,5; 37,9; 7,6 và 3% tương ứng [28]. Theo nghiên cứu của Mascarenhas trên 186 bệnh nhân suy tim, có 73 bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT với độ nặng của BPTNMT theo phân độ tắc nghẽn đường thở theo thứ tự là GOLD I: 19 bệnh nhân (10,2%), GOLD II: 37 bệnh nhân (19,9%), GOLD III: 14 bệnh nhân (7,5%), GOLD IV: 3 bệnh nhân (1,6%) [145]. Nghiên cứu của Macchia trên 201 bệnh nhân suy tim, có 75 bệnh nhân đồng mắc BPTNMT trong đó phân nhóm độ nặng theo mức độ tắc nghẽn đường thở với GOLD I là 13 bệnh nhân (6,5%), GOLD II là 36 bệnh nhân (17,9%), GOLD III là 25 bệnh nhân (12,4%) và GOLD IV là 1 bệnh nhân (0,5%) [136].

Từ năm 2011, chiến lược toàn cầu về BPTNMT phân chia mức độ nặng BPTNMT theo nhóm ABCD bao gồm không những mức độ tắc nghẽn đường thở theo GOLD mà còn là độ nặng của triệu chứng (mức độ khó thở mMRC, điểm CAT) và đợt kịch phát BPTNMT. Tuy nhiên, do triệu chứng và mức độ khó thở trong bệnh cảnh suy tim và BPTNMT trùng lặp, nên rất khó phân định mức độ nặng của BPTNMT đồng mắc theo nhóm ABCD trên bệnh nhân suy tim. Trong nghiên cứu của các tác giả trước đây, chỉ duy nhất nghiên cứu của Bektaş phân độ nặng BPTNMT đồng mắc theo nhóm ABCD [41].

Chúng tôi chọn cách phân loại mức độ nặng của BPTNMT trên bệnh nhân suy tim dựa vào mức độ tắc nghẽn đường thở theo GOLD, tương tự như trong các nghiên cứu của đa số các tác giả khác trên nhóm đối tượng này [28], [136], [145].

4.2. TẦN SUẤT BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH TRÊN BỆNH NHÂN SUY TIM

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 37,3% bệnh nhân suy tim đã được phát hiện đồng thời bị BPTNMT thông qua thăm khám và thực hiện đo hô hấp ký trong khi tham gia nghiên cứu, mà một phần khá lớn trong số họ (46%, 40/87 bệnh nhân) đã không được chẩn đoán trước đó. Kết quả này có ý nghĩa lâm sàng bởi vì BPTNMT hiện được xem là bệnh có thể điều trị và phòng ngừa được [84]. Can thiệp điều trị sớm BPTNMT có thể làm chậm tiến triển của BPTNMT, đặc biệt là vấn đề cai thuốc lá (trong nghiên cứu của chúng tôi, có đến 66,7% bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT có hút thuốc lá, với lượng thuốc lá tiêu thụ trung bình là $18,8 \pm 21,3$ gói- năm).

Hiện nay, BPTNMT được một số tác giả xem là một yếu tố nguy cơ tim mạch mới [195]. BPTNMT đồng mắc với suy tim là khá phổ biến. Theo báo cáo của trường môn Tim Hoa kỳ và Hội Tim Hoa kỳ (ACCF/AHA) năm 2013, BPTNMT là một trong 10 bệnh đồng mắc hàng đầu ở bệnh nhân suy tim [224], tần suất BPTNMT ở bệnh nhân suy tim lớn hơn hay bằng 65 tuổi là 30,4% và ở bệnh nhân suy tim dưới 65 tuổi là 33% [224]. Trong một dữ liệu lớn ở Scotland, BPTNMT ở

bệnh nhân suy tim có tần suất cao gấp 7 lần so với tần suất BPTNMT trong dân số chung [101].

Trong các nghiên cứu trước đây, tần suất BPTNMT ở bệnh nhân suy tim rất thay đổi, từ 9% đến 43,8% [100], [198], tùy theo đặc điểm dân số nghiên cứu, tiêu chuẩn chẩn đoán BPTNMT và tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim.

Đến nay, vẫn còn khá ít nghiên cứu dịch tễ học quy mô lớn với thiết kế chặt chẽ về tần suất BPTNMT trên bệnh nhân suy tim (**Bảng 1.3**). Nhiều nghiên cứu xác định tần suất BPTNMT thông qua dữ liệu thống kê bệnh viện (mã ICD), bệnh sử, chẩn đoán lâm sàng, toa thuốc bệnh nhân dùng, v.v mà không thực hiện đo hô hấp ký [62], [100], [135], [149], [150], [151], [165], [184], [197], do đó gánh nặng thật sự của BPTNMT ở bệnh nhân suy tim khó đánh giá chính xác. Nghiên cứu của chúng tôi là một trong số ít nghiên cứu sử dụng tiêu chuẩn hô hấp ký là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán BPTNMT theo khuyến cáo của các hướng dẫn quốc tế về quản lý điều trị BPTNMT hiện hành [84], [162].

Chúng tôi so sánh tần suất BPTNMT ở bệnh nhân suy tim với các nghiên cứu khác có một số đặc điểm tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi như: đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân suy tim giai đoạn ổn định ngoại trú, chẩn đoán suy tim theo tiêu chuẩn của hội Tim châu Âu và chẩn đoán BPTNMT theo tiêu chuẩn của GOLD ($FEV_1/FVC < 0,7$ sau nghiệm pháp giãn phế quản) (**Bảng 4.1**). Tần suất BPTNMT ở bệnh nhân suy tim của chúng tôi là 37,3%, tương đồng với các nghiên cứu này, như nghiên cứu của Mascarenhas trên 186 bệnh nhân suy tim có tần suất BPTNMT là 39,2% [145]; nghiên cứu của Steinacher và cộng sự, cho thấy tần suất tắc nghẽn đường dẫn khí theo tiêu chuẩn GOLD ở bệnh nhân suy tim chiếm tới 43,8% [198].

Bảng 4.1. Tần suất bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trên bệnh nhân suy tim ổn định điều trị ngoại trú trong các nghiên cứu có đo hô hấp kỹ

Tác giả, năm	Dân số nghiên cứu	Cỡ mẫu	Tuổi (năm)	FEV ₁ % dự đoán	Hút thuốc lá	Tần suất BPTNMT
Chúng tôi, 2018	Suy tim	233	71,2± 10,7	76,7 ± 26,29	17,6 ± 22,6 gói-năm	37,3%
Mascarenha, 2008 [145]	Suy tim, EF < 45%	186	67,2 ± 12	--	49,1%	39,2
Apostolovic, 2011 [27]	Suy tim, ≥ 65 tuổi	174	75,6 ± 5,8	-	-	27,6%
Steinacher, 2012 [198]	Suy tim	89	67 (59-75,5)	--	55%	24,7%(ATS/ERS) 43,8% (GOLD)
Boschetto, 2013 [45]	Suy tim, ≥ 65 tuổi	118	72,6 ± 6,8	89,2 ± 20	42,3± 25,5 gói-năm	30
Arnaudis, 2012 [28]	Suy tim, EF ≤ 45%	348	59,9±13,4	2,4±0,8 L	68,1%	37,9
Brenner, 2013 [48]	Suy tim	619	65±12	90 (75-106)	54,4%	23
Minasian, 2013 [154]	Suy tim, EF< 40%	187	69±10	88±21	83%	19,8%(ATS/ERS) 32,1% (GOLD)
Beghe, 2013 [40]	Suy tim, ≥ 50 tuổi, thuốc lá ≥10 gói-năm	124	71,6± 6,9	88,55 ± 20,26	41,8 ± 25,2 gói-năm	34
Minasian, 2014 [156]	Suy tim ổn định, ngoại trú, EF<40%	187	69 ± 10	88 ± 21	82,9% 24 ± 24 gói-năm	32,6
Valk, 2015 [210]	Suy tim ổn định	106	76 ± 11,9	79,6± 22,1	75,5%	28,3
Dalsgaard, 2017 [60]	Suy tim, EF<45%	593	69 ± 11	77,9± 1,7	72%	30% (ATS/ERS) 38%(GOLD)
Bektas, 2017 [41]	Suy tim, >50 tuổi	186	76 (68–82)	94 ± 23	68,8%	37%

Đa số các nghiên cứu về tần suất BPTNMT trên bệnh nhân suy tim đều thực hiện trên bệnh nhân có phân suất tổng máu thất trái giảm, chỉ một số rất ít nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân có chức năng tâm thu thất trái giảm lẫn bảo tồn. Trong nghiên cứu của Mascarenhas, tiêu chuẩn tuyển chọn là các bệnh nhân suy tim tâm thu (phân suất tổng máu < 45% hay giảm chức năng tâm thu đánh giá trên siêu âm tim) và triệu chứng và/ hoặc dấu hiệu của suy tim. Tác giả lý giải chỉ chọn những bệnh nhân suy tim có chức năng tâm thu thất trái giảm do lo ngại việc chẩn đoán quá mức BPTNMT ở bệnh nhân suy tim có chức năng tâm thu thất trái bảo tồn

[145]. Các tác giả khác như Minasian nghiên cứu BPTNMT ở bệnh nhân suy tim, cũng chọn các đối tượng suy tim có chức năng tâm thu thất trái < 40% với cùng lý luận như trên [156]. Tuy nhiên theo ý kiến của chúng tôi thì cách lý giải của các tác giả trên chưa thuyết phục, do việc chẩn đoán quá mức BPTNMT ở bệnh nhân suy tim không bị ảnh hưởng bởi chức năng tâm thu thất trái bảo tồn nếu như tác giả sử dụng tiêu chuẩn khách quan để chẩn đoán suy tim (như tiêu chuẩn của hội Tim châu Âu) hơn là sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim chỉ dựa trên triệu chứng lâm sàng (như tiêu chuẩn của Frammingham).

Nghiên cứu của chúng tôi thu nhận cả bệnh nhân suy tim có chức năng tâm thu thất trái bảo tồn lẫn chức năng tâm thu giảm, điều này có ý nghĩa phù hợp với thực tế lâm sàng hơn. Để tránh nhầm lẫn chẩn đoán suy tim với BPTNMT do các triệu chứng tương tự, chúng tôi đã chọn tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim theo hội Tim châu Âu vì hướng dẫn này không dùng các định nghĩa đơn giản mà ngoài các triệu chứng của suy tim thì chẩn đoán suy tim còn phải dựa trên các bằng chứng khách quan của rối loạn chức năng tim (như siêu âm tim, NT ProBNP, ..).

Để chẩn đoán BPTNMT, chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn $FEV_1/FVC < 0,7$ sau nghiệm pháp giãn phế quản theo như khuyến cáo của GOLD [84] được áp dụng rộng rãi trong các nghiên cứu lớn về BPTNMT trong dân số chung như TORCH [50], UPLIFT [203]..v.v, cũng như trong các nghiên cứu ở bệnh nhân suy tim [40], [145], [198]. Đây là tiêu chí đơn giản, độc lập với các trị số tham khảo, và đã được sử dụng trong nhiều thử nghiệm lâm sàng hình thành bằng chứng mà được trích dẫn trong hầu hết các khuyến cáo điều trị trên thế giới [50], [203]. Đơn giản chẩn đoán và tính nhất quán cũng là khái niệm quan trọng đối với thầy thuốc thực hành [84].

Theo y văn, khi sử dụng tỷ số cố định $FEV_1/FVC < 0,7$ để xác định giới hạn luồng khí dẫn đến chẩn đoán quá mức BPTNMT ở người lớn tuổi [91], và chẩn đoán dưới mức ở người lớn dưới 45 tuổi [52], đặc biệt là bệnh nhẹ, khi so sánh với sử dụng một điểm cắt dựa trên giới hạn dưới của bình thường (LLN) của FEV_1/FVC . Những giá trị LLN này được dựa trên phân phối bình thường và phân loại dưới 5% của dân số khỏe mạnh là bất thường. Tuy nhiên, điều này đòi hỏi một

nghiên cứu về trị số tham khảo cho từng chủng tộc. Trong khi chờ đợi có trị số tham khảo về chức năng thông khí phổi cho người Việt Nam, hiện nay nhiều phòng đo hô hấp ký tại Việt Nam sử dụng LLN lấy từ trị số tham khảo của Hankinson (NHANES - III) [96], [97].

Từ góc độ khoa học, rất khó xác định tiêu chí nào là chính xác hơn để chẩn đoán BPTNMT [160]. Tuy nhiên, giá trị LLN phụ thuộc rất nhiều vào sự lựa chọn phương trình tham chiếu, và chưa có nghiên cứu theo dõi dọc dài hạn xác nhận việc sử dụng LLN cũng như chưa có nghiên cứu sử dụng phương trình tham chiếu trong các quần thể nơi hút thuốc không phải là nguyên nhân chính gây BPTNMT. Nguy cơ chẩn đoán sai và điều trị quá mức bệnh nhân khi sử dụng tỷ số cố định như là một tiêu chí chẩn đoán thì giới hạn, do hô hấp ký là chỉ là một tham số để thiết lập chẩn đoán lâm sàng của BPTNMT, các yếu tố khác là triệu chứng và yếu tố nguy cơ. Một lưu ý quan trọng là phương pháp tiếp cận chẩn đoán BPTNMT bằng LLN cũng có nhiều thiếu sót, chẳng hạn như thiếu nhất quán giữa phương trình LLN khác nhau, độ nhạy thấp hơn trong giai đoạn sớm của BPTNMT, và quan trọng nhất là thiếu sự công nhận ưu điểm hơn so với tiêu chuẩn chẩn đoán của GOLD [91], [143], [222]. Vì thế, cho dù sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán BPTNMT là tỷ lệ cố định FEV₁/FVC hay là LLN, thì chỉ một công cụ chẩn đoán duy nhất là không đủ để xác định hoặc loại trừ chẩn đoán BPTNMT thật sự, mà phải kết hợp tối đa với thông tin lâm sàng như bệnh sử, yếu tố nguy cơ, thăm khám và các thăm dò chức năng hô hấp khác nếu có sẵn như phế thân ký (tổng dung lượng phổi, thể tích khí cặn, khả năng khuếch tán khí qua màng phế nang mao mạch) để đưa ra quyết định. Do bệnh nhân BPTNMT thường kết hợp với tình trạng bẫy khí, căng phòng phổi (tăng tỷ lệ RV/TLC) là một chỉ điểm của BPTNMT thật sự, đặc biệt ở bệnh nhân suy tim có sung huyết phổi [48], [92]. Gần đây, Apostolo và cộng sự còn sử dụng giao điểm (intercept) thông khí cao (VE_{int} ≥ 4,07 L/phút) trong nghiệm pháp vận động tim mạch-hô hấp để dự đoán khả năng đồng mắc BPTNMT ở bệnh nhân suy tim [26].

Thêm một khó khăn đặt ra nữa khi chẩn đoán BPTNMT ở bệnh nhân suy tim là cần trả lời câu hỏi của Brenner: “liệu hội chứng tắc nghẽn đường dẫn khí ở bệnh

nhân suy tim có phải là do BPTNMT hay do tình trạng sung huyết phổi [48]”? Trong nghiên cứu của Brenner, tắc nghẽn đường dẫn khí ban đầu ở 19% bệnh nhân nhập viện vì suy tim sung huyết, tuy nhiên khi lập lại hô hấp ký sáu tháng sau khi xuất viện chỉ còn 9,9% bệnh nhân (27/272) còn rối loạn này. Tác giả đề nghị cần kiểm tra hô hấp ký lập lại để loại trừ ảnh hưởng của tình trạng sung huyết phổi do suy tim để có chẩn đoán BPTNMT chắc chắn [48].

Rối loạn thông khí tắc nghẽn ở bệnh nhân suy tim được giải thích do tình trạng sung huyết phổi [48], [102]. Phù mô kẽ và phế nang gây ra tắc nghẽn đường hô hấp, thêm vào với tình trạng tăng đáp ứng phế quản [102]. Rối loạn thông khí tắc nghẽn là một hiện tượng động học ở bệnh nhân suy tim, có thể giảm hoặc biến mất sau khi được điều trị hoặc khi suy tim mất bù trở về trạng thái ổn định [48], [102]. Vì vậy, cần thận trọng khi đánh giá kết quả này để tránh chẩn đoán sai là có bệnh phổi dẫn đến điều trị không phù hợp.

Trong nghiên cứu của mình, Brenner thực hiện đo hô hấp ký lần đầu ở bệnh nhân trong thời gian còn nằm viện, do đó chức năng hô hấp của bệnh nhân còn chịu ảnh hưởng của tình trạng sung huyết phổi do suy tim. Trong khi nghiên cứu của chúng tôi chỉ chọn bệnh nhân suy tim ngoại trú, trong giai đoạn ổn định và không có bằng chứng của sung huyết phổi (trên thăm khám lâm sàng, hình ảnh học) để giảm thiểu việc chẩn đoán quá mức BPTNMT trên các đối tượng này.

Hơn nữa, mới đây Minasian chứng minh rằng ở bệnh nhân suy tim giai đoạn ổn định và đồng thể tích, đo hô hấp ký lập lại để khẳng định chẩn đoán BPTNMT là không cần thiết, vì không làm thay đổi chẩn đoán BPTNMT mới được phát hiện trong phần lớn bệnh nhân suy tim. Minasian đo hô hấp ký ở 187 bệnh nhân suy tim ổn định ngoại trú và đo hô hấp ký lập lại sau ba tháng để xác nhận chẩn đoán BPTNMT mới lúc ban đầu nhưng đã không làm thay đổi tỷ lệ BPTNMT đáng kể: 32,6% lúc ban đầu so với 32,1% sau ba tháng theo dõi [156].

Để đánh giá ảnh hưởng của suy tim mạn lên chức năng phổi, Lizak so sánh các thông số hô hấp ký trên 29 bệnh nhân suy tim mạn cần ghép tim cho thấy cải thiện các chỉ số FEV₁, FVC, VC một năm sau ghép tim, tuy nhiên tỷ số FEV₁/FVC

không thay đổi. Điều này cho thấy suy tim mạn góp phần giảm FEV₁ đáng kể, hạn chế tính hữu ích của hô hấp ký trong phân loại tắc nghẽn đường dẫn khí. Tuy nhiên tỷ số FEV₁/FVC, tiêu chuẩn chẩn đoán chính của BPTNMT vẫn là một chỉ số độc lập với suy giảm chức năng tim đồng thời [132]. Còn theo Guder, ở bệnh nhân suy tim giai đoạn ổn định, tiêu chuẩn FEV₁/FVC giảm để chẩn đoán BPTNMT vẫn tỏ ra khả thi, vì cả FEV₁ và FVC thường bị giảm ngang nhau trong suy tim [94], trong khi FEV₁ giảm nhanh hơn FVC trong BPTNMT.

Từ các phân tích trên, chúng tôi hoàn toàn đồng thuận ý kiến với các tác giả khác cho rằng chẩn đoán BPTNMT ở bệnh nhân suy tim thực sự vẫn là một khó khăn, không những do sự trùng lặp triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng, mà còn trong việc diễn giải kết quả hô hấp ký, đặc biệt ở bệnh nhân BPTNMT giai đoạn sớm hoặc suy tim có phân suất tổng máu thất trái bảo tồn [102], [175].

Kết quả nghiên cứu chúng tôi và các nghiên cứu khác đặt ra câu hỏi tại sao tần suất BPTNMT gia tăng ở bệnh nhân suy tim. Trong y văn, một số yếu tố có thể giải thích cho sự kết hợp với tần suất cao của BPTNMT và suy tim, bao gồm chia sẻ các yếu tố nguy cơ chung như khối thuốc lá, lớn tuổi, viêm toàn thân, mối liên quan trực tiếp giữa suy giảm chức năng phổi và chức năng tim [102], [127], [139], [169]. Hơn nữa, yếu tố làm tăng áp lực lên hệ thống tim mạch hoặc thúc đẩy các biến cố loạn nhịp tim cũng có thể giải thích sự liên quan giữa BPTNMT và bệnh tim mạch, bao gồm thiếu oxy mô, căng phòng phổi, tăng thông khí, rối loạn thần kinh thể dịch, tăng công thở và tăng tiêu thụ oxy, tăng áp phổi và sử dụng các thuốc hô hấp [137], [140]. Cuối cùng, các yếu tố khác như gánh nặng oxy hóa, rối loạn chức năng nội mô, tăng độ cứng động mạch và suy thoái mô liên kết cũng được xem là có vai trò [137], [140].

Nghiên cứu của chúng tôi, có tới 46% (40/87) bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT mà BPTNMT đã không được chẩn đoán trước đó. Theo Apostolovic, có 27,6% (48/174) bệnh nhân suy tim mạn có kèm BPTNMT mà đã không được ghi nhận trước đó [27], theo Dalsgaard thì tỷ lệ này là 35% [60]. Nghiên cứu của Valk thì có tới 70% (21/30) bệnh nhân suy tim đã bị bỏ sót chẩn đoán BPTNMT đồng

mắc [210]. Điều này cho thấy BPTNMT thường bị bỏ sót ở bệnh nhân sẵn có suy tim, do có các triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng tương tự. Ngược lại, nghiên cứu của chúng tôi có 11% (16/146) bệnh nhân suy tim đã từng bị chẩn đoán nhầm bị BPTNMT, nhưng đo hô hấp ký thì không phát hiện tắc nghẽn đường thở. Nghiên cứu của Minasian cho thấy chẩn đoán quá mức BPTNMT ở bệnh nhân suy tim cũng là vấn đề đáng quan tâm, với 32% (16/50) bệnh nhân có tiền sử bị BPTNMT nhưng không được chứng minh tắc nghẽn đường thở trên hô hấp ký [156].

Rõ ràng, việc chẩn đoán dưới mức hoặc quá mức BPTNMT thường xuyên xảy ra không chỉ là mối quan tâm trong dân số chung, mà còn ở những bệnh nhân được theo dõi thường xuyên tại các phòng khám ngoại trú tim mạch. Do đó, các tác giả như Iversen [110] đưa ra lời khuyên trong thực hành lâm sàng là các thầy thuốc nên xem xét đến sự cần thiết của đánh giá hô hấp ký ở bệnh nhân suy tim vì có thể ảnh hưởng đến chế độ điều trị của bệnh nhân. Một mặt, nếu bất thường hô hấp ký phản ánh rối loạn chức năng tim ở những bệnh nhân này, chúng có thể được sử dụng như là dấu hiệu lâm sàng hướng dẫn điều trị suy tim. Mặt khác, bệnh đường hô hấp đồng thời mà có thể dễ dàng bị bỏ qua vì các triệu chứng được cho là của suy tim, đo hô hấp ký là một phương pháp đơn giản, chi phí-hiệu quả, không xâm lấn, sẵn có và khách quan để chẩn đoán hoặc loại trừ BPTNMT ở bệnh nhân suy tim.

4.3. ĐẶC ĐIỂM CYTOKINE VÀ CRP-hs TRONG MÁU BỆNH NHÂN BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH VÀ SUY TIM

4.3.1. Nồng độ cytokine và CRP-hs của bệnh nhân suy tim trong nghiên cứu

Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có sự gia tăng nồng độ trung vị của CRP-hs và IL-6, trong khi nồng độ trung vị của IL-8 và TNF- α trong giới hạn bình thường của phòng xét nghiệm (**Bảng 3.8**):

- **IL-6**: trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị nồng độ IL-6 là 2,33 pg/ml [1,47-3,76], tăng so với giá trị bình thường của phòng xét nghiệm. Có đến 87,2% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có tăng nồng độ IL-6 trong máu. Nghiên

cứ của Jug trên 201 bệnh nhân suy tim, trung vị nồng độ của IL-6 là 5,1 pg/ml [2,2-7,8] [112]. Nghiên cứu của Fedacko cho thấy nồng độ trung bình của IL-6 của 116 bệnh nhân suy tim mạn là $4,4 \pm 2,1$ pg/ml, cao hơn đáng kể so với ở người khỏe mạnh đối chứng [78].

- **IL-8**: nồng độ trung vị IL-8 là 9 pg/ml [6,66-14,36]. Chỉ 5 trong số 125 bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi có tăng nồng độ IL-8 trong máu so với giá trị bình thường của phòng xét nghiệm, chiếm tỷ lệ 4%.

Trên thế giới, rất ít nghiên cứu khảo sát IL-8 ở bệnh nhân suy tim. Dixon nghiên cứu 30 bệnh nhân suy tim mạn và 21 người khỏe mạnh đối chứng, cho thấy trung vị nồng độ IL-8 là 6 [1-21], trong khi của nhóm đối chứng là 4 [1-12], không có khác biệt về nồng độ IL-8 giữa bệnh nhân suy tim và nhóm đối chứng, $p=0,7$ [67]. Nghiên cứu của Trofimov cho thấy nồng độ IL-8 ở bệnh nhân suy tim mạn cao hơn đáng kể ở người khỏe mạnh đối chứng [207].

- **TNF- α** : nghiên cứu chúng tôi, trung vị nồng độ của TNF- α là 2,72 pg/ml [1,68-3,72]. Giá trị này tuyệt đối không khác biệt so với nghiên cứu của Dunlay với trung vị nồng độ TNF- α là 2,1 pg/ml [1,5-3,1] [72]. Nghiên cứu của Fedacko cho thấy nồng độ trung bình TNF- α của 116 bệnh nhân suy tim mạn là $5,3 \pm 2,5$ pg/ml, cao hơn đáng kể so với ở người khỏe mạnh đối chứng [78].

Trong nghiên cứu chúng tôi, chỉ có 4 bệnh nhân (3,2%), có tăng nồng độ TNF- α hơn so với giá trị bình thường của phòng xét nghiệm. Trong khi nghiên cứu của Dunlay cho thấy tăng TNF- α (cao hơn giá trị bình thường phòng xét nghiệm là 2,8 pg/mL) ở 143 bệnh nhân suy tim, chiếm tỷ lệ 29% [72]. Tuy nhiên, sự so sánh này chỉ tương đối, do hai nghiên cứu sử dụng phương pháp xét nghiệm khác nhau và giá trị tham khảo bình thường của TNF- α có khoảng dao động khác nhau. Dunlay phân tích cytokine bằng phương pháp xét nghiệm miễn dịch liên kết enzyme với giá trị tham khảo TNF- α của phòng xét nghiệm là 0,55 đến 2,816 pg/ml [72]. Trong khi nghiên cứu chúng tôi sử dụng phương pháp dàn trải vi mạch sinh học phát hoá quang tự động với giá trị tham khảo của TNF- α bình thường là < 11 pg/ml. Nghiên cứu của Đồng Khắc Hưng và Tạ Bá Thắng thì nồng độ TNF- α của nhóm đối chứng

là 15 người khỏe mạnh bằng phương pháp phát hóa quang miễn dịch (immuno chemoluminescence assay) là $10,05 \pm 6,12$ pg/ml [5].

Nghiên cứu của chúng tôi sẽ có tính thuyết phục hơn khi so sánh nồng độ TNF- α của bệnh nhân với nồng độ TNF- α của nhóm đối chứng có chung một số đặc điểm tương đồng như nhân trắc học chẳng hạn, hơn là đơn thuần so sánh với giá trị tham khảo của phòng xét nghiệm.

- **CRP-hs:** trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị nồng độ CRP-hs là 2,47 mg/l [0,99-6,97], cao hơn giá trị bình thường của phòng xét nghiệm. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây. Như nghiên cứu của Jug ở 201 bệnh nhân suy tim, trung vị nồng độ CRP-hs là 2,84 mmol/l [1,32-6,9] [112]. Nghiên cứu của Nymo ở 1464 bệnh nhân trên 60 tuổi suy tim mạn do bệnh tim thiếu máu, có trung vị nồng độ CRP-hs là 3,7 mg/dl [1,6-7,7] [164]. Có tới 88 trong 115 bệnh nhân của chúng tôi có tăng nồng độ CRP-hs, chiếm tỷ lệ 76,5%, kết quả này là phù hợp với các tác giả khác. CRP được biết đến như là yếu tố nguy cơ tim mạch, có vai trò trong chẩn đoán và tiên lượng của bệnh tim thiếu máu và hội chứng vành cấp. Trong suy tim, các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài đã chứng minh nồng độ CRP tăng trong máu ở đa số bệnh nhân suy tim cũng như CRP có vai trò trong tiên lượng của bệnh nhân [47].

4.3.2. So sánh nồng độ IL-6, IL-8, TNF- α , CRP-hs ở bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính với bệnh nhân suy tim không bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT có tăng nồng độ IL-6, CRP-hs trong máu có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân suy tim không mắc BPTNMT, trong khi không có sự khác biệt về nồng độ IL-8, TNF- α giữa nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT (**Bảng 3.9**).

- **IL-6:** bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT có nồng độ IL-6 cao hơn bệnh nhân suy tim với trung vị 2,85 pg/ml [1,72-5,64] và 1,78 pg/ml [1,35-3,12], tương ứng, với $p=0,002$). Tỷ lệ bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT tăng nồng độ IL-6

là 93,4% so với 81,3% ở bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT, $p= 0,041$ (**Bảng 3.9** và **Bảng 3.10**).

-IL-8 và TNF- α :

Chúng tôi so sánh nồng độ IL-8, TNF- α giữa nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT thì sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê (**Bảng 3.9**).

Dữ liệu từ một số lượng khiêm tốn các nghiên cứu cho thấy nồng độ cytokine tiền viêm như IL-8 và TNF- α có thể tương tự ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT. Nghiên cứu của Frazier ở 110 bệnh nhân suy tim mạn, bệnh nhân đồng mắc BPTNMT có nồng độ của cytokine tiền viêm (TNF- α , sTNF-R1, sTNF-R2, IL-2, IL-6, IL-8) là tương tự bệnh nhân không bị BPTNMT, trong khi nồng độ các cytokine kháng viêm và thụ thể của chúng (IL-1ra, IL-2, IL-4 và IL-10) thấp hơn đáng kể so với bệnh nhân không bị BPTNMT ($p < 0,05$) [202]. Kazmierczak thực hiện nghiên cứu ở bệnh nhân BPTNMT đồng mắc bệnh tim mạch và bệnh nhân BPTNMT không bị bệnh tim mạch cho thấy nồng độ CRP, IL-8 ở bệnh nhân BPTNMT đồng mắc bệnh tim mạch không cao hơn so với bệnh nhân BPTNMT không bị bệnh tim mạch [116]. Để điều tra các bệnh đồng mắc liên quan đến viêm toàn thân và kết cục của BPTNMT, Miller và cộng sự ghi nhận các bệnh đồng mắc trong nghiên cứu ECLIPSE gồm 2164 bệnh nhân BPTNMT lâm sàng ổn định, 337 người hút thuốc và 245 người không hút thuốc có chức năng phổi bình thường. Nồng độ fibrinogen, IL-6 và IL-8 máu cao hơn ở bệnh nhân BPTNMT kèm bệnh tim mạch, bao gồm suy tim [153].

- CRP-hs:

Kết quả của chúng tôi, bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT có nồng độ CRP-hs trung vị là 2,77 pg/ml [1,3-9,61] cao hơn bệnh nhân suy tim với trung vị 1,79 pg/ml [0,78-4,88], $p= 0,015$). Tỷ lệ bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT tăng đồng độ CRP-hs là 84,5% so với 68,4% ở bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT, $p= 0,042$ (**Bảng 3.9** và **Bảng 3.10**).

Ngày nay, BPTNMT và suy tim đều được xem là bệnh viêm toàn thân và đang nhận được nhiều sự quan tâm [35], [99]. Trên thế giới, ngày càng có nhiều nghiên cứu về đặc điểm viêm toàn thân ở bệnh nhân BPTNMT hoặc suy tim riêng rẽ. BPTNMT có tăng tình trạng viêm toàn thân so với các bệnh mạn tính khác [40], [94], nên theo suy luận thì BPTNMT đồng mắc với một bệnh mạn tính khác như suy tim có thể sẽ làm tăng tình trạng viêm toàn thân vốn có của bệnh nhân. Tuy nhiên hiện nay do rất ít nghiên cứu về viêm toàn thân ở bệnh nhân đồng mắc cả suy tim lẫn BPTNMT, mà hầu hết nghiên cứu chỉ đề cập đến CRP [45], [121], [188], hơn nữa các kết quả thu được trong các nghiên cứu này không thống nhất, nên thông tin về vấn đề này hầu như vẫn còn bỏ ngỏ.

Cho đến nay, có một số bằng chứng cho thấy tắc nghẽn luồng khí có liên quan đến tăng tình trạng viêm toàn thân. Trong một nghiên cứu đoàn hệ lớn (NHANES II), Sin và Man đã chứng minh ở bệnh nhân có tắc nghẽn luồng khí nặng thì tăng gấp 2,74 lần khả năng có CRP cao [194].

Nghiên cứu của Beghé, khi so sánh tình trạng viêm toàn thân thông qua CRP hs với kết quả lần lượt: bệnh nhân chỉ bị BPTNMT là 2,17 mg/l (0,93-4,62), bệnh nhân chỉ bị suy tim là 0,32 mg/l (0,20-0,70), người bình thường hút thuốc lá đối chứng là 0,3 mg/l (0,17-0,55), CRP-hs cao hơn có ý nghĩa thống kê giữa bệnh nhân BPTNMT và bệnh nhân suy tim, giữa bệnh nhân BPTNMT và người bình thường, nhưng không khác biệt giữa bệnh nhân suy tim và người bình thường [40]. Tương tự, phân tích của Staszewsky trên 5010 bệnh nhân suy tim trong thử nghiệm “Valsartan ở bệnh nhân suy tim” (Valsartan Heart Failure Trial) cho thấy các dấu ấn viêm như bạch cầu trung tính (66,9% so với 63,5%; $p < 0,0001$), và CRP (4,85 mg/l [2,03-9,47] so với 3,07 mg/l [1,36-7,27]; $p < 0,0001$) ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT đều cao hơn so với bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT. Đáng tiếc là các bệnh nhân được chẩn đoán BPTNMT không được đo hô hấp ký [197].

Nghiên cứu hồi cứu của Kwon trên 184 bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT ở ngoại trú, có kết quả CRP-hs là $4,4 \pm 6,8$ mg/dl [121]. Trong nghiên cứu của Rutten ở 405 bệnh nhân BPTNMT, nhóm bệnh nhân đồng mắc suy tim có

trung vị CRP là 5 mg/l, trong khi ở bệnh nhân chỉ bị BPTNMT hay chỉ bị suy tim, mức CRP là 3 và 3,1 mg/l, tương ứng [188]. Trong khi đó, nghiên cứu của Boschetto trong đó CRP-hs ở bệnh nhân chỉ bị suy tim là $0,5 \pm 0,7$ mg/mL, CRP-hs ở bệnh nhân suy tim kết hợp BPTNMT là $1,5 \pm 4,4$, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p= 0,17$ [45]. Kết quả lập lại tương tự của Boschetto với nghiên cứu của Yoshihisa trên 378 bệnh nhân suy tim nhập viện, trung vị CRP của nhóm bệnh nhân suy tim không BPTNMT là 0,21mg/dl, suy tim đồng mắc BPTNMT GOLD I là 0,32 mg/dl, suy tim đồng mắc BPTNMT GOLD II là 0,65 mg/dl, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p= 0,121$ [225].

Kết quả CRP-hs của bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT được các tác giả như Boschetto, Kwon trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn [45], [121], nhưng khi quan sát các số liệu này, chúng tôi nhận thấy giá trị độ lệch chuẩn khá lớn, nghĩa là mức độ ổn định của số liệu thấp, dao động quanh giá trị trung bình lớn. Do đó, không thể so sánh kết quả trung vị nồng độ CRP-hs của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi và của bệnh nhân trong nghiên cứu của các tác giả này.

4.3.3. Tương quan giữa nồng độ IL-6, IL-8, TNF- α , CRP-hs với mức độ tắc nghẽn đường thở

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở bệnh nhân 125 bệnh nhân suy tim mạn có thực hiện xét nghiệm cytokine và CRP-hs, có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ IL-6 với FEV₁ ($\rho= -0,217$; $p= 0,015$), IL-6 với FVC ($\rho= -0,208$; $p= 0,020$), IL-6 với FEV₁/FVC ($\rho= -0,214$; $p= 0,017$), và có tương quan nghịch giữa CRP-hs và FVC ($\rho= -0,189$; $p= 0,041$), nhưng mức độ tương quan yếu. Nghiên cứu này không tìm thấy sự tương quan giữa nồng độ IL-8, TNF- α với các chỉ số hô hấp ký FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, cũng như không có tương quan giữa CRP-hs và FEV₁, FEV₁/FVC (**Bảng 3.11**).

Chúng tôi phân tích dữ liệu của 61 bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT thì không tìm thấy tương quan giữa nồng độ các cytokine hoặc CRP-hs với các chỉ số hô hấp ký (**Bảng 3.12**).

Một trong những phát hiện thú vị trong nghiên cứu Framingham Heart là liên quan giữa IL-6 máu và FEV₁ [219]. Trong các nghiên cứu ở bệnh nhân BPTNMT, tương quan giữa cytokine hoặc CRP với các chỉ số hô hấp ký cho các kết quả khác nhau. Trong nghiên cứu của Garcia-Rio, bệnh nhân BPTNMT có nồng độ CRP và IL-6 tương quan nghịch yếu với FEV₁ (% dự đoán) sau nghiệm pháp giãn phế quản: CRP ($r = -0,142$; $p = 0,018$), IL-6 ($r = -0,190$; $p = 0,023$) [83]. Trong nghiên cứu của Wafaa S. El-Shimy, ở bệnh nhân BPTNMT có tương quan nghịch đáng kể giữa IL-6, IL-8, và TNF- α máu và FEV₁, FEV₁/FVC, FEV₁% và FEF 25-75% [218]. Nghiên cứu của Abd El-Maksoud [14] và Attaran [31] ở bệnh nhân BPTNMT cho thấy có tương quan nghịch đáng kể giữa nồng độ IL-6 và FEV₁. Ngược lại, Akbulut [18] không tìm thấy tương quan giữa IL-6 và FEV₁ hay FEV₁/FVC. Tương tự, Zhang [226] và Demirci [64] tìm thấy tương quan nghịch giữa IL-8 và FEV₁. Akbulut [18] không tìm thấy tương quan giữa IL-8 và FEV₁ và FEV₁/FVC. Trong khi đó, Amer [20] tìm thấy tương quan nghịch có ý nghĩa giữa TNF- α và FEV₁. Abd El-Maksoud [14] không tìm thấy tương quan có ý nghĩa giữa TNF- α và FEV₁. Mới đây, tổng quan hệ thống và phân tích gộp của Shahriary trên 3 nghiên cứu về liên quan giữa IL-6, IL-8, CRP và FEV₁ ở bệnh nhân BPTNMT đã cho thấy $r = -0,006$; KTC 95%: $-0,37-0,15$; $p = 0,44$ [192].

Cho tới nay, do rất ít nghiên cứu về dấu ấn viêm ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT, nên hầu như không có thông tin về tương quan giữa dấu ấn viêm và các chỉ số hô hấp ký. Nghiên cứu của Kazmierczak thực hiện nghiên cứu ở 24 bệnh nhân BPTNMT đồng mắc bệnh tim mạch, 20 bệnh nhân BPTNMT không bị bệnh tim mạch và 16 người khỏe mạnh cho thấy CRP máu ở bệnh nhân BPTNMT đồng mắc bệnh tim mạch (bao gồm suy tim) có tương quan nghịch với FEV₁ ($r = -0,36$; $p < 0,05$) và tương quan nghịch với FEV₁/FVC ($r = -0,34$; $p < 0,05$) [116]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Trần Văn Thi trên bệnh nhân BPTNMT có hay không có bệnh mạch vành cho thấy có tương quan nghịch giữa FEV₁ với nồng độ CRP-hs ($r = -0,394$; $p < 0,001$), và FEV₁ với nồng độ TNF- α ($r = -0,503$; $p < 0,001$), nhưng không có số liệu về số bệnh nhân suy tim ở nhóm bệnh mạch vành trong nghiên cứu [11].

4.3.4. Liên quan giữa nồng độ IL-6, IL-8, TNF- α , CRP-hs với nhập viện và tử vong ở bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

- **Liên quan giữa nồng độ IL-6, IL-8, TNF- α , CRP-hs và nhập viện ở bệnh nhân suy tim**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, qua phân tích đường cong ROC cho thấy nồng độ IL-6, IL-8, TNF- α và CRP-hs cao hoặc thấp đều không có khả năng phân biệt giữa nhập viện hay không nhập viện ở bệnh nhân suy tim.

Khá ít nghiên cứu về sự liên quan giữa các dấu ấn viêm và tình trạng nhập viện trên bệnh nhân suy tim và kết quả khá thay đổi giữa các nghiên cứu. Nghiên cứu của Mavrea trên 178 bệnh nhân suy tim cho thấy tăng nồng độ các peptide trong máu là yếu tố dự đoán độc lập nguy cơ nhập viện do suy tim mất bù, trong khi tăng nồng độ các dấu ấn viêm dự đoán nguy cơ nhập viện không do tim mạch. Tăng nồng độ TNF- α > 7,1 pg/mL dự đoán nhập viện do nguyên nhân tim mạch ở bệnh nhân dưới 65 tuổi; p= 0,001, trong khi nồng độ TNF- α > 10 pg/mL dự đoán nhập viện không do nguyên nhân tim mạch, p= 0,003. Trong khi đó tăng nồng độ CRP-hs không dự đoán được bất kỳ kết cục của nghiên cứu này [146]. Nghiên cứu của Nakagomi ở 95 bệnh nhân suy tim mạn, với phân tích hồi quy Cox đa biến đã cho thấy nồng độ TNF- α \geq 4,9 pg/mL [HR= 187,38; KTC 95%: 7,92 - 4434,94; p= 0,001] liên quan độc lập với tỷ lệ biến cố tim mạch bao gồm tử vong do tim mạch và nhập viện do suy tim mất bù [161].

- **Liên quan giữa nồng độ IL-6, IL-8, TNF- α , CRP-hs và tử vong ở bệnh nhân suy tim mạn**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong liên quan đến tử vong ở bệnh nhân suy tim, nồng độ IL-6 có diện tích dưới đường cong ROC là 0,61 (KTC 95%: 0,51-0,72) với p= 0,034, như vậy nồng độ IL-6 cao hoặc thấp có khả năng phân biệt giữa sống còn và tử vong (**Bảng 3.14** và **Biểu đồ 3.3**). Phân tích đường cong ROC cho thấy giá trị điểm cắt tối ưu của nồng độ IL-6 trong tiên đoán tử vong là 3,93 pg/ml (AUC= 0,61, độ nhạy 37%, độ đặc hiệu 84,8%). Chúng tôi chọn điểm cắt tối ưu của nồng độ IL-6 có độ đặc hiệu cao mà không chọn độ nhạy cao, vì bản thân IL-6 có

thể tăng trong nhiều rối loạn bệnh lý khác nhau, trong khi đó chúng tôi mong muốn tìm độ đặc hiệu của IL-6 trong tiên lượng của bệnh nhân suy tim. Nghĩa là nồng độ IL-6 với điểm cắt 3,93 pg/ml tuy ít có giá trị tầm soát nguy cơ tử vong của bệnh nhân suy tim (độ nhạy thấp), nhưng lại rất có ích một khi nồng độ $\geq 3,93$ pg/ml, đồng nghĩa là nhiều khả năng bệnh nhân sẽ tử vong (độ đặc hiệu cao). Trong phân tích Kaplan-Meier, chúng tôi chứng minh được thời gian sống sót ngắn hơn có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân có nồng độ IL-6 $\geq 3,93$ pg/ml khi so sánh với bệnh nhân có nồng độ IL-6 $< 3,93$ pg/ml (**Biểu đồ 3.4**). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả của Jug. Nghiên cứu của Jug ở 201 bệnh nhân suy tim mạn, bệnh nhân có nồng độ trung vị IL-6 là 7,8 mmol/l [4,7-10,3] bị ít nhất một biến cố tử vong hoặc nhập viện do suy tim. Nhóm tác giả đã chứng minh IL-6 là yếu tố tiên lượng độc lập cho tử vong và nhập viện liên quan đến suy tim (HR= 2,74; KTC 95%:1,17-6,43; p= 0,02), tốt hơn CRP-hs [112].

Trong khi đó, đối với IL-8, TNF- α và CRP-hs thì nghiên cứu chúng tôi cho thấy nồng độ trong máu của các dấu ấn viêm này dù cao hoặc thấp đều không có khả năng phân biệt giữa sống còn và tử vong ở bệnh nhân suy tim. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả từ tổng quan hệ thống gồm 28 nghiên cứu đánh giá TNF- α , IL-6, IL-1 β , CRP trong máu ở bệnh nhân suy tim mạn: tử vong ở nhóm bệnh nhân suy tim mạn có tăng nồng độ IL-6 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với tử vong của bệnh nhân suy tim không tăng nồng độ IL-6 với tỷ số chênh OR= 6,73; KTC 95%: 2,39-18,93; p= 0,0003) [130].

Mặc dù dấu ấn viêm đã được xác định là chỉ dấu tiềm năng của suy tim và các biến cố bất lợi trong tương lai [108], kết quả liên quan giữa từng cytokine và tiên lượng của bệnh nhân suy tim có sự khác nhau giữa các nghiên cứu. Nghiên cứu của Savic-Radojevic trên 120 bệnh nhân suy tim mạn, TNF- α liên quan với đợt suy tim mất bù cấp (HR= 8,2; KTC 95%: 1,1-23; p= 0,045). Đối với CRP-hs thì trong phân tích đường cong ROC, nồng độ CRP-hs có điểm cắt tối ưu là 4,76 mg/l (AUC = 0,695, độ nhạy 62,5%, độ đặc hiệu 78,6% trong phân biệt tử vong do mọi nguyên nhân; trong phân tích Kaplan-Meier, sống còn ở bệnh nhân suy tim có nồng độ CRP

hs tăng hơn 4,76 mg/l thì ngắn hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân có nồng độ CRP-hs nhỏ hơn 4,76 mg/l (kiểm định log-rank= 5,052; p= 0,025 [191]. Nymo phân tích sự liên quan giữa các dấu ấn viêm trong máu TNF- α , thụ thể TNF loại I và II, MCP-1, IL-8 với tiên lượng của 1464 bệnh nhân suy tim tâm thu mạn trên 60 tuổi trong nghiên cứu CORONA, sau khi hiệu chỉnh cho các yếu tố độ lọc cầu thận, tỷ lệ ApoB/ApoA-1 và NT-proBNP thì chỉ có IL-8 liên quan với kết cục chính là biến số tổng hợp gồm tử vong tim mạch, đột quỵ tim và não không tử vong [164]. IL-6 trong máu là dấu ấn hữu ích để dự đoán tử vong ở bệnh nhân suy tim mạn [130].

Chúng tôi đã dùng phương pháp ngẫu nhiên đơn để chọn ra các bệnh nhân suy tim được xét nghiệm cytokine và CRP-hs có khả năng đại diện cho toàn bộ dân số nghiên cứu. Để đối chiếu, chúng tôi tiến hành một phân tích dưới nhóm nhằm so sánh một số đặc điểm nhân chủng học và cận lâm sàng của bệnh nhân trong phân nhóm được xét nghiệm cytokine, CRP-hs với toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu. Như dự đoán, kết quả của phân tích dưới nhóm cho thấy không có sự khác biệt về tuổi, chỉ số khối cơ thể và phân suất tổng máu thất trái giữa nhóm bệnh nhân được thực hiện xét nghiệm cytokine, CRP-hs và toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu (**Bảng 3.6**). Do đó, các kết quả phân tích về cytokine và CRP-hs trên đây của phân nhóm bệnh nhân được thực hiện xét nghiệm cytokine, CRP-hs có thể ứng dụng cho toàn dân số nghiên cứu.

4.4. TIÊN LƯỢNG CỦA BỆNH NHÂN SUY TIM ĐỒNG MẮC BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

Nghiên cứu của chúng tôi kéo dài 4 năm từ khi bắt đầu nghiên cứu (ngày 17 tháng 5 năm 2011 đến ngày 17 tháng 5 năm 2015, với trung bình thời gian theo dõi là $24,8 \pm 13,5$; tương đương 744 ± 405 ngày (thời gian theo dõi ngắn nhất là 9,2 tháng, dài nhất là 48,3 tháng). Có 205 bệnh nhân hoàn thành theo dõi và 28 ca mất theo dõi (censored). Tỷ lệ nhập viện là 54,5% (127/233); 47,9% (70/146) ở bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT và 65,5% (57/87) ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT. Tỷ lệ tử vong thô là 32,2% (75/233) trong toàn bộ dân số nghiên cứu; tỷ

lệ này là 21,9% (32/146) ở bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT, và tỷ lệ này là 49,4% (43/87) ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT.

4.4.1. Nhập viện ở bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 127 bệnh nhân nhập viện trong suốt thời gian theo dõi. Trong đó, 57 (65,5%) bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và 70 (47,9%) bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT.

Trong phân tích Kaplan-Meier cho thấy bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT có thời gian không có biến cố nhập viện ($25,4 \pm 1,7$ tháng) dài hơn so với bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT ($16,9 \pm 1,9$ tháng); sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê (**Biểu đồ 3.5**). Tỷ suất không có biến cố nhập viện tích lũy giảm dần đều theo thời gian ở cả hai nhóm bệnh nhân suy tim có hay không có BPTNMT, trị số này giảm nhanh nhất tại thời điểm 12 tháng ở cả hai nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và suy tim không bị BPTNMT. Ngoại trừ thời điểm 1 tháng sau thu nhận, tỷ suất không có biến cố nhập viện tích lũy ở nhóm suy tim đồng mắc BPTNMT thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm còn lại (**Bảng 3.15**).

Phân tích hồi quy Cox đơn biến, các biến số như BPTNMT, tuổi, số lần nhập viện trong năm qua, phân độ suy tim NYHA, tăng huyết áp, sử dụng thuốc chẹn beta là các yếu tố tiên đoán nhập viện do mọi nguyên nhân (**Bảng 3.16**). Tuy nhiên, trong phân tích hồi quy Cox đa biến thì chỉ số lần nhập viện trong năm vừa qua là yếu tố tiên đoán độc lập nhập viện tiếp theo với HR hiệu chỉnh là 1,49; KTC 95%: 1,02-2,17; $p=0,038$. BPTNMT đồng mắc không là yếu tố tiên đoán nhập viện tiếp theo, với HR hiệu chỉnh là 1,42; KTC 95%: 0,97-2,07; $p=0,07$ (**Bảng 3.17**).

Theo y văn, các bệnh đồng mắc làm tăng nguy cơ nhập viện, tái nhập viện, kéo dài thời gian nằm viện và tử vong ở bệnh nhân suy tim. Ở bệnh nhân suy tim, độ khả dĩ (likelihood) của nhập viện do bất kỳ nguyên nhân trong khoảng thời gian một năm là khoảng 70%, mà chỉ khoảng 30% nhập viện là do suy tim mất bù cấp. Khoảng một nửa số trường hợp suy tim nhập viện là do các bệnh đồng mắc, đặc biệt là BPTNMT, suy thận và đái tháo đường [182]. Nghiên cứu của Canepa trên 1533

bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT với thời gian theo dõi trung vị là 3,9 năm, BPTNMT là yếu tố dự đoán độc lập nhập viện do mọi nguyên nhân (HR= 1,23; KTC 95%: 1,14-1,34; $p < 0,0001$), nhập viện do nguyên nhân tim mạch (HR= 1,16; KTC 95%: 1,06-1,27; $p = 0,002$) và nhập viện do suy tim mất bù (HR= 1,27; KTC 95%: 1,14-1,43; $p < 0,0001$) [51]. Sự hiện diện của BPTNMT trên bệnh nhân suy tim liên quan với tăng nguy cơ nhập viện của suy tim (HR= 1,56; KTC 95%: 1,4-2,1; $p < 0,001$) trong nghiên cứu của O’Kelly [165]. Macchia nghiên cứu tiên lượng trên 1020 bệnh nhân suy tim ổn định đã chứng minh BPTNMT đồng mắc làm tăng nguy cơ nhập viện do biến số kết hợp nhồi máu cơ tim, đột quy, tái nhập viện do suy tim (HR= 1,26; KTC 95%: 1,01-1,58) cũng như nhập viện do suy tim (HR= 1,35; KTC 95%: 1-1,82; $p = 0,05$) [135]. Tuy nhiên, Canepa, O’Kelly và Macchia đều đã không thực hiện đo hô hấp ký để khẳng định chẩn đoán BPTNMT trên bệnh nhân suy tim.

Năm 2015, tổng quan hệ thống của Rushton về các bệnh đồng mắc ở bệnh nhân suy tim cho thấy không có nghiên cứu suy tim nào được thiết kế để xác định kết cục chính là liên quan giữa BPTNMT và nhập viện [183]. Chỉ có một nghiên cứu yếu tố tiên lượng chung và một nghiên cứu mô hình tiên lượng bao gồm BPTNMT dùng để khảo sát nhập viện (HR hiệu chỉnh= 1,47; KTC 95%: 1,3-1,7 và OR= 1,14; KTC 95%: 1,1-1,2, tương ứng) [71], [220].

4.4.2. Tử vong ở bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 49,4% bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT tử vong suốt thời gian theo dõi. Trong kiểm định log rank, bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT có thời gian sống sót trung bình ($30,3 \pm 2$ tháng) ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT ($38,5 \pm 1,2$ tháng) (**Biểu đồ 3.6**). Tỷ suất sống còn tích lũy giảm dần theo thời gian ở cả hai nhóm bệnh nhân suy tim có hay không có BPTNMT. Trong đó, tại thời điểm 36 tháng, trị số này giảm nhanh nhất ở nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT. Ngoại trừ thời điểm 1 tháng sau thu nhận, tỷ suất sống còn tích lũy ở nhóm suy tim đồng mắc BPTNMT thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm còn lại (**Bảng 3.19**).

Trong phân tích đơn biến, các biến số như tuổi, lượng thuốc lá tiêu thụ, phân suất tổng máu thất trái, sử dụng thuốc chẹn beta, BPTNMT đồng mắc là các yếu tố tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân suy tim (**Bảng 3.20**).

Trong phân tích đa biến, các yếu tố tiên lượng tử vong độc lập là tuổi, BPTNMT đồng mắc, phân suất tổng máu thất trái, sử dụng thuốc chẹn beta.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có thể nhận thấy tuổi trung bình của bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT lớn hơn đáng kể so với bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT (**Bảng 3.1**). Sự khác biệt về tuổi đã được chúng tôi dùng hồi quy Cox đa biến để hiệu chỉnh (cùng một số yếu tố khác) nhằm tìm hiểu xem có hay không ảnh hưởng độc lập của BPTNMT lên tiên lượng của bệnh nhân suy tim (**Bảng 3.21**). Kết quả tuổi là yếu tố nguy cơ độc lập tử vong ở bệnh nhân nghiên cứu, với HR hiệu chỉnh= 1,03; KTC 95%: 1,01-1,06; p= 0,003. Kết quả này phù hợp với y văn do tuổi là một yếu tố dự báo tử vong đã được xác lập ở bệnh nhân suy tim và các bệnh mạn tính quan trọng khác [59].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thuốc chẹn beta là yếu tố bảo vệ đối với tử vong của bệnh nhân suy tim dù có hay không kèm BPTNMT, với HR hiệu chỉnh là 0,47; KTC 95%: 0,22-1,01; p= 0,023 (**Bảng 3.21**). Kết quả này phù hợp với y văn, chẹn beta đã được chứng minh là cải thiện sống còn của bệnh nhân suy tim [175], ngay cả khi đồng mắc với BPTNMT [69]. Thời điểm nghiên cứu, thuốc chẹn beta được sử dụng tại phòng khám tim mạch bệnh viện Nhân dân Gia Định đều là chẹn chọn lọc beta 1.

Phân suất tổng máu thất trái, từ lâu đã được chứng minh là yếu tố tiên lượng tử vong của bệnh nhân suy tim. Điều này một lần nữa được thể hiện trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, với phân suất tổng máu thất trái có HR hiệu chỉnh là 0,98; KTC 95%: 0,97-1,00; p= 0,039.

Đối với BPTNMT, trong phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox vẫn cho thấy BPTNMT là một yếu tố dự báo độc lập của tử vong ở bệnh nhân suy tim với HR hiệu chỉnh= 1,81; KTC 95%: 1,10-2,97; p= 0,019, sau khi đã được hiệu chỉnh các yếu tố như tuổi, giới tính, BMI, tình trạng hút thuốc lá, các bệnh đồng mắc

khác, độ nặng suy tim theo phân độ NYHA, phân suất tổng máu thất trái, thuốc điều trị (**Bảng 3.21**). Từ kết quả nghiên cứu, BPTNMT là một yếu tố dự báo độc lập của tử vong ở bệnh nhân suy tim, trong thực tế nên lưu ý phát hiện BPTNMT đồng mắc trên bệnh nhân suy tim và can thiệp điều trị đúng mức và toàn diện.

Kết quả của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Macchia trên 1020 bệnh nhân suy tim cho thấy các yếu tố như tuổi, đái tháo đường, bệnh mạch máu ngoại vi, đột quỵ và BPTNMT đồng mắc liên quan đáng kể đến tỷ lệ tử vong trong thời gian theo dõi trong phân tích đơn biến lẫn đa biến, đặc biệt nguy cơ tử vong tăng 6% đối với mỗi năm sống thêm [135].

Đa số các nghiên cứu quan sát đều cho thấy sự hiện diện của BPTNMT liên quan với các kết cục xấu ở bệnh nhân suy tim [165], [183] (**Bảng 1.4**).

Tuy nhiên, khá nhiều trong số các nghiên cứu về ảnh hưởng của BPTNMT ở bệnh nhân suy tim kể trên đã không thực hiện đo hô hấp ký để có chẩn đoán xác định BPTNMT, nên gánh nặng thực sự của BPTNMT đồng mắc ở bệnh nhân suy tim vẫn cần được tiếp tục nghiên cứu. Từ đó, chúng tôi chỉ chọn so sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu có thực hiện đo hô hấp ký để đảm bảo tính chính xác trong chẩn đoán BPTNMT và thực hiện trên các bệnh nhân suy tim ổn định ngoại trú. Kết quả chỉ có 8 nghiên cứu được công bố tính tới nay thỏa mãn điều kiện này. Trong đó, 3 nghiên cứu hồi cứu tìm thấy liên quan giữa BPTNMT với biến cố kết hợp là tử vong, nhập viện, tử vong, hoặc tử vong ở nhóm bệnh nhân BPTNMT giai đoạn nặng [121], [122], [145]; trong khi 3 nghiên cứu tiến cứu đều không tìm thấy mối liên hệ giữa BPTNMT đồng mắc và tăng tỷ lệ tử vong của bệnh nhân suy tim [41], [45], [136]. Năm 2017, Testa công bố kết quả nghiên cứu tiến cứu kéo dài 12 năm trên 1288 bệnh nhân cho thấy có sự liên quan mạnh của BPTNMT đồng mắc lên tử vong của bệnh nhân suy tim, đây cũng là nghiên cứu theo dõi tiên lượng của bệnh nhân suy tim đồng mắc dài nhất cho tới thời điểm hiện tại [206]. Cùng trong năm 2017, Plesner công bố kết quả nghiên cứu trên 590 bệnh nhân suy tim cho thấy BPTNMT đồng mắc làm tăng nguy cơ tử vong nhưng không phải là yếu tố nguy cơ độc lập [174] (**Bảng 4.2**).

Mặc dù sống còn của bệnh nhân suy tim đã được cải thiện với các biện pháp điều trị hiện nay, tỷ lệ tử vong tuyệt đối vẫn còn xấp xỉ 50% trong vòng 5 năm được chẩn đoán [147]. Trong nghiên cứu “Nguy cơ xơ vữa mạch máu trong cộng đồng - Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)”, tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày, trong 1 năm, và trong 5 năm sau khi bệnh nhân suy tim nhập viện tương ứng là 10,4%; 22% và 42,3% [133]. Nghiên cứu Karolinska–Rennes được thực hiện tại Pháp và Thụy Sĩ trên 539 bệnh nhân suy tim có phân suất tống máu thất trái hơn 45% trong thời gian theo dõi 18 tháng, có 106 bệnh nhân tử vong (20%) và 162 bệnh nhân nhập viện (30%) [134]. Tại Trung Quốc, nghiên cứu trên 2154 bệnh nhân suy tim tại 10 bệnh viện với trung vị thời gian theo dõi là 52 tháng, có đến 850 (39,46%) bệnh nhân tử vong [131]. Ở Việt Nam, cho đến nay chúng tôi không tìm thấy nghiên cứu tiên lượng trên bệnh nhân suy tim cũng như nghiên cứu tiên lượng trên bệnh nhân BPTNMT với thời gian theo dõi kéo dài ít nhất 1 năm được công bố.

Đối với BPTNMT, tỷ lệ tử vong hàng năm khoảng 3%. Tỷ lệ này tăng nhanh ở bệnh nhân sau nhập viện khi khoảng ¼ số bệnh nhân tử vong trong vòng một năm [104], [190]. Có sự thay đổi nhất định giữa các nghiên cứu, nhưng dù sao các số liệu ít nhiều phù hợp ở dân số có đặc điểm kinh tế xã hội tương tự.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy BPTNMT đồng mắc làm tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân suy tim, những đối tượng vốn đã tăng nguy cơ tử vong. Kết quả của chúng tôi tương đồng với kết quả của 3 nghiên cứu hồi cứu của Kwon [121], Lainscak [122], Mascarenhas [145] được công bố trước đây (**Bảng 4.2**).

Nghiên cứu hồi cứu của Mascarenhas trên 186 bệnh nhân suy tim tâm thu tại phòng khám ngoại trú có đo hô hấp ký. Thời gian theo dõi trung bình là $14,2 \pm 8,8$ tháng (433 ± 268 ngày). Kết cục chính là biến số gộp gồm tử vong hoặc nhập viện do mọi nguyên nhân xảy ra ở 71 bệnh nhân (38,2%), bao gồm 32 bệnh nhân trong nhóm BPTNMT và 39 bệnh nhân trong nhóm còn lại (43,8% và 34,5%, tương ứng; HR= 1,4; KTC 95%: 0,88-2,24. BPTNMT nặng (GOLD giai đoạn III và IV) liên quan với tử vong hay nhập viện (HR= 2,10, KTC 95%: 1,05-4,22) [145].

Nghiên cứu hồi cứu của Kwon trên 184 bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT. Thời gian theo dõi trung bình là 731 ± 369 ngày. Nhập viện do nguyên nhân tim mạch, hô hấp hay tử vong xảy ra ở 71 bệnh nhân (39%). Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh nhân trong sống còn không biến cố (free-event survival) ($p=0,457$), nhưng sống còn không biến cố thì liên quan độc lập với giai đoạn GOLD (GOLD giai đoạn III so với GOLD giai đoạn I, HR= 3,20, KTC 95%:1,33-7,68) [121]. Nghiên cứu của Lainscak ở 638 bệnh nhân suy tim. Trong thời gian theo dõi, bệnh nhân BPTNMT có tỷ lệ tử vong cao hơn (73% so với 60%; $p=0,016$, HR= 1,48; KTC 95%: 1,15-1,9). Kaplan-Meier (kiểm định log-rank; $p=0,002$) và phân tích hồi quy Cox, hiệu chỉnh theo tuổi, giới tính, hemoglobin, uric acid, và điều trị với thuốc chẹn beta và thuốc lợi tiểu (HR= 1,38; KTC 95%: 1,04-1,83; $p=0,024$) chứng minh tầm quan trọng trong tiên lượng của BPTNMT [122].

Tuy nhiên, các nghiên cứu tiền cứu cho các kết quả không thống nhất. Nghiên cứu của Macchia chứng minh không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh nhân suy tim có hay không có BPTNMT, nguy cơ tử vong hiệu chỉnh của bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT là 0,77; KTC 95%: 0,37-1,58; $p=0,474$ [136]. Nghiên cứu của Boschetto và cộng sự thực hiện trên 118 bệnh nhân suy tim ổn định. Trong khoảng thời gian theo dõi trung bình là 1029 (758-1064) ngày, BPTNMT đồng mắc đã không làm xấu đi tiên lượng của bệnh nhân suy tim, với HR =1,364; KTC 95%: 0,69-2,69; $p=0,369$ [45]. Nghiên cứu của Bektas trên 186 bệnh nhân suy tim trong 2 năm cũng đã không tìm thấy sự khác biệt về tử vong giữa nhóm đồng mắc BPTNMT và không bị BPTNMT với HR= 0,73; KTC 95%: 0,26-2,06; $p=0,54$ [41]. Năm 2017, Plesner công bố kết quả nghiên cứu trên 590 bệnh nhân suy tim cho thấy BPTNMT đồng mắc làm tăng nguy cơ tử vong khi sử dụng cả hai tiêu chuẩn chẩn đoán BPTNMT theo GOLD và ATS/ERS. Tuy nhiên, khi phân tích hồi quy Cox đa biến thì Plesner đã không chứng minh được BPTNMT (chẩn đoán theo tiêu chuẩn GOLD) là yếu tố nguy cơ độc lập cho tử vong của bệnh nhân suy tim, với HR hiệu chỉnh là 1,26; KTC 95%: 1,85-1,87; $p=0,26$) [174]. Các tác giả như Macchia [136], Boschetto [45] và Bektas [41] đã giải thích có thể do

nghiên cứu của họ thiếu sức mạnh thống kê và/hoặc do thời gian theo dõi chưa đủ dài để thấy được ảnh hưởng của BPTNMT đồng mắc lên tiên lượng của bệnh nhân suy tim. Trong khi đó, nghiên cứu tiền cứu kéo dài 12 năm của Testa để đánh giá vai trò của BPTNMT đồng mắc trong nguy cơ tử vong dài hạn của bệnh nhân suy tim thì HR tăng đột biến lên đến 3,73 (KTC 95%: 1,19-6,93; $p < 0,001$) khi phân tích hồi quy Cox đa biến [206].

Bảng 4.2. Tiên lượng bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính qua các nghiên cứu trên bệnh nhân suy tim ổn định

Tác giả, năm công bố	Cỡ mẫu	Tần suất BPTNMT	Trung bình FEV ₁ (%)	Trung bình EF (%)	Thời gian theo dõi	Kết cục	Nguy cơ hiệu chỉnh (\pm KTC 95%)	Thiết kế nghiên cứu
Chúng tôi, 2018	233	37,3	76,7 \pm 26,3	48,2 \pm 13,6	744 \pm 405 ngày	Tử vong Nhập viện	1,81 (1,10-2,97) Không ý nghĩa	Tiền cứu
Mascarenhas, 2008 [145]	186	39,2	--	--	433 \pm 268 ngày	Tử vong hay nhập viện	2,10 (1,05-4,22) (GOLD III-IV)	Hồi cứu
Lainscak, 2009 [122]	638	17	--	43	1062 ngày	Tử vong	1,38 (1,04-1,83)	Hồi cứu
Kwon, 2010 [121]	184	--	--	49	731 \pm 369 ngày	Tử vong	3,20 (1,33-7,68) (GOLDIII).	Hồi cứu
Macchia, 2012 [136]	201	37,3	39 \pm 16	32 \pm 9	575 ngày	Tử vong	Không ý nghĩa	Tiền cứu
Boschetto, 2013 [45]	118	30	89,2 \pm 20	40	1029 ngày (758-1064)	Tử vong	Không ý nghĩa	Tiền cứu
Bektas, 2017 [41]	186	37	94 \pm 23	44	2 năm	Tử vong	Không ý nghĩa	Tiền cứu
Testa, 2017 [206]	1288	37	--	--	12 năm	Tử vong	3,73 (1,19-6,93)	Tiền cứu
Plesner, 2017 [32]	590	39	65,9 \pm 16,3	30 \pm 9,6	4,7 năm	Tử vong	Không ý nghĩa	Tiền cứu

Trong nhiều nghiên cứu lớn, tắc nghẽn đường dẫn khí (FEV₁/FVC < 0,7) liên quan với tăng nguy cơ biến cố và tử vong do tim mạch [77]. Cứ mỗi giảm 10% FEV₁, tỷ lệ tử vong mọi nguyên nhân tăng 14%, tỷ lệ tử vong do tim mạch tăng

28% và tỷ lệ biến cố mạch vành tăng 20%. Liên quan giữa BPTNMT và bệnh tim do mạch vành độc lập với các yếu tố nguy cơ đã biết như tăng cholesterol, tăng huyết áp và BMI, hút thuốc lá [195]. Miniati nghiên cứu tử vong trong 10 năm trên 200 bệnh nhân BPTNMT và 201 bệnh nhân không bị BPTNMT tương đồng về tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc lá, các bệnh đồng mắc. Bệnh nhân BPTNMT có tỷ lệ sống còn ngắn hơn đáng kể so với bệnh nhân mắc các bệnh khác ($p < 0,001$). Đáng lưu ý, 15% bệnh nhân bị bệnh lý khác tử vong trong 10,3 năm từ khi thu nhận vào nghiên cứu; và tỷ lệ tương tự bệnh nhân BPTNMT tử vong tại thời điểm 4,6 năm, tức sớm hơn khoảng 6 năm. Rõ ràng, BPTNMT là yếu tố dự đoán mạnh giảm khả năng sống còn, độc lập với các bệnh tim mạch và chuyển hoá đồng mắc [159]. Ở bệnh nhân suy tim, BPTNMT đồng mắc là một yếu tố tiên đoán độc lập tử vong và nhập viện ở phần lớn các nghiên cứu được công bố [109]. Nghiên cứu của Coles ở bệnh nhân suy tim từng nhập viện thì BPTNMT đồng mắc, lớn tuổi, huyết áp tâm thu < 150 mmHg lúc nhập viện và hạ natri máu là các yếu tố dự đoán tử vong quan trọng 1 năm sau xuất viện [59]. Ather chứng minh các bệnh đồng mắc không phải tim mạch có tác động tương tự trên tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân suy tim, nhưng BPTNMT đồng mắc kết hợp với tăng nguy cơ tử vong cao hơn hẳn ở bệnh nhân suy tim có chức năng tâm thu thất trái bảo tồn [30]. Theo Ruiz-Laiglesia, nếu tỷ lệ tử vong hàng năm do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân suy tim là khoảng 25%, thì BPTNMT và suy thận làm tăng nguy cơ tử vong lên gấp đôi [182]. Theo Lainscak, khi suy tim và BPTNMT cùng tồn tại, nguy cơ tử vong tăng lên tới 39% và thậm chí có thể vượt quá tỷ lệ tử vong của từng bệnh lý riêng biệt gấp ba lần [123]. Yoshihisa và cộng sự tìm thấy ảnh hưởng tiên lượng đáng kể của BPTNMT mức độ trung bình với tỷ lệ tử vong do tim mạch, tử vong không do tim, và tử vong do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân suy tim [225].

Giải thích BPTNMT đồng mắc và tăng biến cố hay tử vong ở bệnh nhân suy tim khả năng do tác động của đa yếu tố. Tiên lượng bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT xấu hơn khả năng do kết hợp của cả hai yếu tố liên quan đến sinh lý bệnh và điều trị:

- Về sinh lý bệnh học:

BPTNMT và suy tim chia sẻ các yếu tố nguy cơ chung, đặc biệt là hút thuốc lá và lớn tuổi. Bệnh nhân suy tim thường bị hạn chế thông khí và sự hiện diện đồng thời của BPTNMT vốn gây ra tắc nghẽn luồng khí đã dẫn đến căng phòng phổi và giảm khả năng đáp ứng thông khí hơn nữa. Suy giảm chức năng phổi (giảm FEV₁, FVC và FEV₁/FVC) ngay khi chưa có triệu chứng lâm sàng có liên quan đến suy giảm chức năng đổ đầy thất trái và cung lượng tim [39].

Ở bệnh nhân BPTNMT nặng hoặc rất nặng, mức độ phá hủy lan rộng từ đường hô hấp tắc nghẽn tới giương mạch máu phổi. Tổn thương mạch máu phổi dẫn đến tăng kháng trở mạch máu phổi và tăng áp phổi ở giai đoạn cuối của bệnh. Những bất thường về huyết động học rõ ràng là có ý nghĩa ở BPTNMT tiến triển. Thất phải ít dung nạp với tăng hậu tải hơn thất trái, và giãn và phì đại thất phải xảy ra và có rối loạn chức năng tâm thu và tâm trương. Giãn thất phải ảnh hưởng đến chức năng thất trái do chuyển động bất thường vách thất và trong sự bó buộc của màng ngoài tim. Sự phụ thuộc lẫn nhau giữa thất phải và thất trái làm ảnh hưởng đến chức năng tim, vì vậy mà thể tích nhát bóp thấp thậm chí với áp lực đổ đầy cao. Tình trạng bất ổn này dễ dàng dẫn đến tim suy trợ với điều trị suy tim chuẩn [109]. Năm 2015, nghiên cứu của Alter ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT đã chứng minh mức độ nặng của tắc nghẽn luồng khí trong BPTNMT tương quan với gia tăng căng thành thất trái. Điều này gợi ý tắc nghẽn hô hấp có liên quan đến tăng áp lực âm trong lồng ngực khi so sánh với chức năng phổi bình thường, được truyền đến tim và tăng chênh áp xuyên thành và do đó gây tác động trên tim. Tăng căng thành tâm thất liên quan với một loạt các kết cục bất lợi, nên được xem xét trong đóng góp làm xấu hơn tiên lượng của bệnh nhân [19].

Tuy nhiên, nghiên cứu của Yoshihisa cho thấy bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT mức độ trung bình có hình thái hoặc chức năng tim tương tự ở bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT [225]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy không khác biệt về phân suất tổng máu thất trái và đường kính thất phải của bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và suy tim không bị BPTNMT (**Bảng 3.4**). Điều này đặt ra

câu hỏi liệu có cơ chế sinh bệnh học nào khác hơn sự thay đổi huyết động dẫn đến kết cục xấu của bệnh nhân ? Cơ chế giả thuyết giải thích cho các kết cục xấu hơn của bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT còn bao gồm viêm toàn thân, thiếu oxy máu, stress oxy hóa, tổn thương cơ tim và tăng độ cứng động mạch ở BPTNMT [44], [149], [225]. Viêm là một dấu ấn nguy cơ tim mạch đã được xác lập trong nghiên cứu Framingham [215]. Viêm toàn thân mạn tính hiện diện cả ở suy tim và BPTNMT thể hiện bằng gia tăng nồng độ dấu ấn viêm như TNF- α , IL-6, IL-18, CRP,..trong máu. Viêm toàn thân được cho là góp phần cho các biểu hiện lâm sàng, tiến trình bệnh BPTNMT và đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh xơ vữa động mạch và bệnh tim mạch [55]. Viêm toàn thân mức độ thấp hiện diện ở bệnh nhân BPTNMT có tắc nghẽn luồng khí trung bình đến nặng và liên quan với tăng nguy cơ tổn thương tim [194]. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng bệnh nhân BPTNMT có tăng độ cứng động mạch so với nhóm chứng cùng độ tuổi và tình trạng hút thuốc lá. Tăng độ cứng động mạch có thể dẫn đến tăng huyết áp và nguy cơ bệnh tim mạch ở bệnh nhân BPTNMT [38]. Tăng độ cứng động mạch có thể phản ánh rối loạn chức năng tế bào nội mô toàn thân như là hậu quả của viêm toàn thân. Gánh nặng oxy hóa là một liên kết chung nữa giữa suy tim và BPTNMT [209]. Rối loạn chức năng tự trị (autonomic dysfunction) là một nguyên nhân gây tử vong và tiên lượng xấu trong một số bệnh như đái tháo đường, NMCT, suy tim và ngày càng được tìm hiểu ở BPTNMT. Rối loạn chức năng tự trị thúc đẩy bệnh nhân vào nguy cơ rối loạn nhịp tim và là một khả năng liên quan giữa BPTNMT và bệnh tim mạch [214].

- Về mặt điều trị:

Y văn ghi nhận BPTNMT không được chẩn đoán ở bệnh nhân suy tim dẫn đến tăng liều lợi tiểu không phù hợp [28]. Trong khi đó, suy tim cùng tồn tại với BPTNMT gây hạn chế trong điều trị tối ưu của cả hai bệnh. Các nghiên cứu trước đây cho thấy nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT thường bị sử dụng dưới mức thuốc chẹn beta [62], [74], [129], [135], [150]. Một số tác giả cho rằng sử dụng dưới mức các thuốc điều trị mà đã được chứng minh là cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân suy tim như thuốc chẹn beta có thể là một nguyên nhân làm xấu đi tiên

lượng của bệnh nhân đồng mắc BPTNMT [119], [129], [205]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, việc sử dụng thuốc chẹn beta làm giảm nguy cơ tử vong qua phân tích đa biến (HR hiệu chỉnh là 0,47; KTC 95%: 0,22-1,01; $p=0,023$) (**Bảng 3.21**).

Trong khi nghiên cứu của De Blois cũng cho thấy mặc dù thuốc chẹn beta được sử dụng thấp hơn rõ rệt ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT (74% so với 84%; $p < 0,001$), nhưng không ảnh hưởng đến kết cục (HR= 0,919; KTC 95%: 0,8-1,056; $p=0,23$) [62]. Kubota phân tích ảnh hưởng của thuốc chẹn beta trên tử vong do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT, tử suất ở bệnh nhân không dùng thuốc chẹn beta cao hơn so với bệnh nhân dùng thuốc chẹn beta (log-rank $p=0,039$). Tuy nhiên, trong phân tích đa biến, chỉ tiền sử bị đợt kịch phát BPTNMT tăng có ý nghĩa nguy cơ tái nhập viện do suy tim và/hoặc đợt kịch phát BPTNMT (HR hiệu chỉnh= 3,11; KTC 95%: 1,47-6,61; $p=0,003$) [119].

Thuốc điều trị BPTNMT: một số nghiên cứu cho rằng bản thân thuốc điều trị BPTNMT có khả năng liên quan với các biến cố tim mạch ở bệnh nhân rối loạn chức năng thất trái [32], nhưng một số nghiên cứu khác đã không cho thấy tăng nguy cơ NMCT cấp và tử vong ở bệnh nhân BPTNMT dùng thuốc đồng vận beta tác dụng ngắn và kéo dài [201]. Về lý thuyết, thuốc đồng vận beta có khả năng làm tăng tỷ lệ mắc và tử vong tim mạch do kích thích giao cảm dẫn đến tăng nhịp tim, tăng lực co bóp, tăng cung lượng tim, thay đổi nồng độ kali và magie huyết thanh gây ảnh hưởng đến con đường dẫn truyền của tim [201]. Tuy nhiên, cơ chế của mối liên quan giữa sử dụng thuốc giãn phế quản dạng hít với tỷ lệ mắc và tử vong của BPTNMT ở bệnh nhân suy tim là ngoài phạm vi nghiên cứu của chúng tôi.

Nguyên nhân tử vong của bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT có tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT (49,4% so với 21,9%, $p=0,0001$). Nguyên nhân tử vong chi tiết: đợt kịch phát BPTNMT (8 trường hợp), suy tim mất bù cấp (6 trường hợp), viêm phổi (10 trường hợp), nhồi máu cơ tim (5 trường hợp), đột quỵ não (12 trường

hợp), các nguyên nhân khác (7 trường hợp, bao gồm nhiễm trùng huyết, thuyên tắc phổi,..), không xác định được nguyên nhân (là 27 trường hợp bệnh nhân tử vong tại nhà) (**Biểu đồ 3.7**). Nhìn chung, tử vong ở nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT thường do nguyên nhân như viêm phổi, đợt kịch phát BPTNMT,...), trong khi tử vong ở nhóm bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT thường do nguyên nhân tim mạch như suy tim mất bù cấp, nhồi máu cơ tim, đột quy não.

Một số tác giả như Fisher [81], De Blois [62] đánh giá tiên lượng của bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT mà không thu thập nguyên nhân tử vong cụ thể. Năm 2017, Testa công bố nghiên cứu về tử vong dài hạn đến 12 năm [206] và Plesner công bố nghiên cứu tử vong trong thời gian trung bình 4,7 năm [32] của bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT, nhưng các tác giả đều không đề cập đến nguyên nhân tử vong cụ thể. Một số tác giả khác khảo sát tiên lượng bằng biến số gộp là tử vong hay nhập viện do nguyên nhân tim mạch hoặc nguyên nhân không tim mạch [145], [151], [205]. Nghiên cứu của chúng tôi là một trong số ít nghiên cứu báo cáo nguyên nhân tử vong cụ thể của bệnh nhân, mặc dù có 27 bệnh nhân tử vong tại nhà nên không đủ dữ liệu để xác định nguyên nhân. Nghiên cứu của Yoshihisa và cộng sự trên 378 bệnh nhân suy tim nhập viện, có đo hô hấp ký, 24 bệnh nhân BPTNMT giai đoạn GOLD II. Tỷ lệ tử vong do tim ($p=0,049$), không do tim ($p=0,001$), và tử vong do mọi nguyên nhân ($p=0,002$) cao hơn ở nhóm BPTNMT GOLD II hơn so với nhóm không bị BPTNMT và BPTNMT GOLD I. Trong phân tích hồi quy Cox đa biến BPTNMT giai đoạn GOLD II là một yếu tố dự báo độc lập tử vong do tim ($p=0,038$), không do tim ($p=0,036$) và tử vong do mọi nguyên nhân ($p=0,015$) ở bệnh nhân suy tim [225]. Nghiên cứu của Kwon, nguyên nhân tử vong ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT gồm suy tim mất bù cấp (35,2%), bệnh tim thiếu máu cục bộ (5,6%), rối loạn nhịp (5,6%), đột quy (2,8%), đợt kịch phát BPTNMT hay viêm phổi (50,7%) [121]. Nghiên cứu của Macchia trên 75 bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT với thời gian theo dõi trung vị là 575 ngày, có 61 bệnh nhân tử vong, trong đó 37 bệnh nhân tử vong do suy tim và 24 bệnh nhân tử vong do nguyên nhân BPTNMT [136].

HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Nghiên cứu của chúng tôi có một số điểm hạn chế như sau:

- Nghiên cứu chỉ được thực hiện ở một trung tâm, nên giá trị ngoại suy (external validity) bị hạn chế.

- Hạn chế trong đánh giá bệnh đồng mắc ở bệnh nhân suy tim: chúng tôi chẩn đoán bệnh đồng mắc căn cứ vào dữ liệu có sẵn trong hồ sơ bệnh án, tiền căn, toa thuốc, các xét nghiệm sẵn có của bệnh nhân và gặp hạn chế trong việc chỉ định các xét nghiệm khác để tầm soát tất cả các bệnh đồng mắc có thể có ở bệnh nhân suy tim khi tham gia nghiên cứu

- Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không áp dụng được cho bệnh nhân suy tim phải do hậu quả của BPTNMT, là những đối tượng loại trừ trong nghiên cứu.

- Phương tiện đánh giá chức năng hô hấp trong nghiên cứu này là hô hấp ký mà không phải là phế thân ký, nên không thể cung cấp thật đầy đủ các thông tin về chức năng hô hấp ở bệnh nhân suy tim. Hơn nữa, tính chính xác trong chẩn đoán BPTNMT có thể tăng khi bổ sung thêm phương pháp phế thân ký, đặc biệt trong trường hợp khi kết quả FEV_1/FVC trên hô hấp ký của bệnh nhân xung quanh điểm cắt quan trọng 0,7 [48], [91]. Do bệnh nhân BPTNMT thường kết hợp với tình trạng bẫy khí, căng phòng phổi (tăng tỷ lệ RV/TLC) là một chỉ điểm của BPTNMT thật sự, đặc biệt ở bệnh nhân suy tim mà có dấu hiệu sung huyết phổi [48], [92]. Tuy nhiên, cho đến nay thì hô hấp ký vẫn là phương tiện sẵn có, rẻ tiền, có tính ứng dụng cao hơn phế thân ký hay các tiếp cận khác trong chẩn đoán BPTNMT và là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán BPTNMT theo “Chiến lược toàn cầu về BPTNMT-GOLD”. Hơn nữa, mục tiêu trong nghiên cứu của chúng tôi là dùng hô hấp ký để chẩn đoán BPTNMT ở bệnh nhân suy tim bằng chỉ số FEV_1/FVC như các khuyến cáo hiện nay và không nghiên cứu sâu về chức năng hô hấp ở bệnh nhân suy tim trong phạm vi nghiên cứu này. Thêm vào đó, chúng tôi thực hiện đo hô hấp ký ở bệnh nhân suy tim giai đoạn ổn định nên hạn chế tình trạng sung huyết phổi có thể dẫn đến chẩn đoán quá mức BPTNMT trên bệnh nhân suy tim.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu tần suất, đặc điểm cytokine, C-reactive protein hs trong máu và tiên lượng BPTNMT trên 233 bệnh nhân suy tim có thiết kế đoàn hệ -tiến cứu và cắt ngang- phân tích, chúng tôi có một số kết luận theo các mục tiêu đã đề ra như sau:

1. Tần suất bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trên bệnh nhân suy tim mạn giai đoạn ổn định là 37,3%.
2. Đặc điểm IL-6, IL-8, TNF- α , CRP-hs trên bệnh nhân suy tim đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính:
 - Nồng độ trung vị IL-6 của bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT là 2,85 pg/ml [1,72-5,64], cao hơn ở bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT (1,78 pg/ml: 1,35-3,12); p= 0,002.
 - Nồng độ trung vị CRP-hs của bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT là 2,77 pg/ml [1,3-9,61], cao hơn ở bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT (1,79 pg/ml :0,78-4,88); p= 0,015.
 - Không khác biệt về nồng độ IL-8, TNF- α giữa nhóm bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT và suy tim không bị BPTNMT.
 - Không tìm thấy tương quan giữa nồng độ các cytokine hoặc CRP-hs với các chỉ số hô hấp ký ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT.
 - Không liên quan giữa nồng độ IL-6, IL-8, TNF- α , CRP-hs và tình trạng nhập viện của bệnh nhân suy tim.
 - Ở bệnh nhân suy tim mạn, nồng độ IL-6 có điểm cắt tối ưu trong tiên đoán tử vong là 3,93 pg/ml (AUC= 0,614, độ nhạy 37%, độ đặc hiệu 84,8%). Thời gian sống sót ngắn hơn ở bệnh nhân có nồng độ IL-6 \geq 3,93 pg/ml ($25,2 \pm 2,9$ tháng) so với bệnh nhân có nồng độ IL-6 < 3,93 pg/ml ($36,1 \pm 1,5$ tháng); log rank: $\chi^2 = 7,597$; bậc tự do= 1; p= 0,006. Không tìm thấy liên quan giữa nồng độ IL-8, TNF- α , CRP-hs và tử vong ở bệnh nhân suy tim.
 - Ở bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT, không tìm thấy tương quan giữa nồng độ IL-8, TNF- α , CRP-hs và tử vong.

3. Liên quan giữa bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và tiên lượng của bệnh nhân suy tim:

Bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT có thời gian không biến cố nhập viện ($16,9 \pm 1,9$ tháng) ngắn hơn so với bệnh nhân suy tim không bị BPTNMT ($25,4 \pm 1,7$ tháng); log rank: $\chi^2 = 9,186$; bậc tự do= 1; $p= 0,002$. Nhưng, BPTNMT đồng mắc không là yếu tố tiên đoán nhập viện tiếp theo (HR hiệu chỉnh là 1,42; KTC 95%: 0,97-2,07; $p= 0,07$).

BPTNMT đồng mắc là yếu tố tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân suy tim (HR hiệu chỉnh là 1,81; KTC 95%: 1,01-2,97; $p= 0,019$).

KIẾN NGHỊ

1. Trong thực hành lâm sàng, các thầy thuốc nên quan tâm:

- BPTNMT và suy tim có thể cùng tồn tại trên một bệnh nhân.

- BPTNMT là một bệnh đồng mắc quan trọng mà ảnh hưởng đến điều trị và tiên lượng của bệnh nhân suy tim.

2. Nên xem xét đo hô hấp ký cho bệnh nhân suy tim trên 40 tuổi, trong giai đoạn ổn định, có triệu chứng và các yếu tố nguy cơ gợi ý BPTNMT như ho hoặc khạc đàm kéo dài không giải thích được, hút thuốc lá, tiếp xúc chất sinh khối

3. Cần thực hiện các nghiên cứu đa trung tâm về vấn đề nghiên cứu để xác nhận lại kết quả.

4. Kết quả của chúng tôi cho mở ra các hướng nghiên cứu tiếp theo về các vấn đề sau đây: 1) Đặc điểm chức năng hô hấp ở bệnh nhân suy tim; 2) Nghiên cứu làm sáng tỏ mối liên quan về sinh bệnh học của suy tim đồng mắc BPTNMT và ngược lại, đặc biệt vai trò của viêm toàn thân trong mối liên quan này; 3) Nghiên cứu xác định bản chất và quản lý điều trị tối ưu bệnh nhân suy tim đồng mắc BPTNMT.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN LUẬN ÁN

1. Lê Thị Thu Hương, Châu Ngọc Hoa (2013). “Khảo sát đặc điểm CRP-hs và các cytokine trong huyết tương của bệnh nhân suy tim mạn“. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, tập 17, số 6, tr. 94-100.
2. Lê Thị Thu Hương, Nguyễn Thị Tố Như, Châu Ngọc Hoa (2015). “Khảo sát đặc điểm thông khí của bệnh nhân suy tim mạn“. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, tập 19, số 5, tr. 48-54.
3. Lê Thị Thu Hương, Châu Ngọc Hoa, Nguyễn Thị Tố Như (2016). “Tần suất và đặc điểm điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trên bệnh nhân suy tim mạn“. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, phụ bản tập 20, số 6, tr. 51 - 59.
4. Lê Thị Thu Hương, Châu Ngọc Hoa, Nguyễn Thị Tố Như (2017). “Giá trị tiên lượng của cytokine và CRP-hs trên bệnh nhân suy tim mạn“. *Y học Việt Nam*, tập 455, số 2, tr. 19-23.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Ngô Quý Châu, Nguyễn Chính Điện (2012), "Nghiên cứu một số biểu hiện bệnh lý tim mạch ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đợt cấp điều trị tại khoa Hô hấp- bệnh viện Bạch Mai", *Y học thực hành*, 813(3), tr. 96- 99.
2. Lê Thị Kim Chi (2013), "Khảo sát vai trò của NT- ProBNP trên bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính", *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, tập 17(số 1), tr. 111 – 115.
3. Phan Thị Danh (2006), "Sử dụng kỹ thuật Biochip trong xét nghiệm và ứng dụng lâm sàng cytokines", *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, tập 10(1), tr. 385- 389.
4. Chu Thị Hạnh, Vũ Văn Giáp, Dương Thị Hoài (2014), "Bệnh tim mạch đồng mắc với bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại đơn vị quản lý bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính - bệnh viện Bạch Mai", *Tạp chí Lao và bệnh phổi*, 17, tr. 34-38.
5. Đồng Khắc Hưng , Tạ Bá Thắng (2010), "Thay đổi nồng độ yếu tố hoại tử u huyết thanh trong đợt bùng phát của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính", *Tạp chí Y dược học quân sự*, 35(1).
6. Lương Ngọc Khuê, Hoàng Văn Minh (2011), "Nghiên cứu tần suất và mức độ người hút thuốc lá ở người Việt Nam", *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 15(2), tr. 94-100.
7. Phạm Kim Liên, Đỗ Quyết (2012), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và biến đổi một số Cytokine ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính* Học viện Quân Y.
8. Phạm Hoàng Phiệt (2006), *Cytokin*, Nhà xuất bản Y học, chi nhánh T.P Hồ Chí Minh.
9. Đặng Vạn Phước, Châu Ngọc Hoa, Trương Quang Bình (2014), *Suy tim trong thực hành lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học.
10. Phan Thu Phương, Ngô Quý Châu, Dương Đình Thiện (2009), "Nghiên cứu dịch tễ học bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong dân cư huyện Lạng Giang tỉnh Bắc Giang", *Y học thực hành*, tập 12 (694), tr. 12-16.
11. Trần Văn Thi, Lê Văn Bằng, Hoàng Thị Thu Hương (2014), "Nghiên cứu nồng độ hs-CRP và TNF- α ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có bệnh mạch vành", *Tạp chí Y Dược học, Trường Đại học Y Dược Huế*, 22+23, tr. 48-56.
12. Nguyễn Ngọc Phương Thư, Nguyễn Thanh Hiền, Dương Hiệp Hồ, Phan Mậu Khánh, Nguyễn Thị Kim Chi, Nguyễn Thị Lệ (2012), "Tỷ lệ

- các loại bệnh lý tim mạch ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính", *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, tập 16(1), tr. 27-32
13. Nguyễn Thị Xuyên, Đinh Ngọc Sỹ, Nguyễn Viết Nhung (2010), "Nghiên cứu tình hình dịch tễ bệnh phổi phế quản tắc nghẽn mạn tính ở Việt nam", *Y học thực hành*, tập 2(704), tr. 3-8.

TIẾNG ANH

14. Abd El-Maksoud MD Samy N, EL Khayyal A (2010), "Clinical utility of biomarkers as predictors of lung function in chronic obstructive pulmonary disease", *N Y Sci J*, 3, pp 25-32.
15. Agarwal S. K., Heiss G., Barr R. G., Chang P. P., Loehr L. R., Chambless L. E., *et al.* (2012), "Airflow obstruction, lung function, and risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study", *Eur J Heart Fail*, 14(4), pp 414-422.
16. Agostoni P., Bussotti M., Cattadori G., Margutti E., Contini M., Muratori M., *et al.* (2006), "Gas diffusion and alveolar-capillary unit in chronic heart failure", *Eur Heart J*, 27(21), pp 2538-2543.
17. Agusti A. (2006), "Thomas a. Neff lecture. Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease", *Proc Am Thorac Soc*, 3(6), pp 478-481.
18. Akublut HH Ozden M, Deveci F, Muz MH (2009), "IL-6 and IL-8 Levels in Patients with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease", *J Clin Diag Res*, 3, pp 1285-1288.
19. Alter P., van de Sand K., Nell C., Figiel J. H., Greulich T., Vogelmeier C. F., *et al.* (2015), "Airflow limitation in COPD is associated with increased left ventricular wall stress in coincident heart failure", *Respir Med*. 109(9), pp 1131-1137
20. Amer M. S., Wahba H. M., Ashmawi S. S., Mabrouk R. R., Sharaf Eldeen A. A., Hamza S. A. (2010), "Proinflammatory cytokines in Egyptian elderly with chronic obstructive pulmonary disease", *Lung India*, 27(4), pp 225-229.
21. American Diabetes Association (2015), "Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers", *Clin Diabetes*, 33(2), pp 97-111.
22. Andrea R., Lopez-Giraldo A., Falces C., Sobradillo P., Sanchis L., Gistau C., *et al.* (2014), "Lung function abnormalities are highly frequent in patients with heart failure and preserved ejection fraction", *Heart Lung Circ*, 23(3), pp 273-279.

23. Andreas S., Haarmann H., Klarner S., Hasenfuss G., Raupach T. (2013), "Increased Sympathetic Nerve Activity in COPD is Associated with Morbidity and Mortality", *Lung*. 192(2), pp 235-241
24. Andreas S., Herrmann-Lingen C., Raupach T., Luthje L., Fabricius J. A., Hruska N., *et al.* (2006), "Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial", *Eur Respir J*, 27(5), pp 972-979.
25. Apostolo A., Giusti G., Gargiulo P., Bussotti M., Agostoni P. (2012), "Lungs in heart failure", *Pulm Med*, 2012, pp 952741.
26. Apostolo A., Laveneziana P., Palange P., Agalbato C., Molle R., Popovic D., *et al.* (2015), "Impact of chronic obstructive pulmonary disease on exercise ventilatory efficiency in heart failure", *Int J Cardiol*, 189, pp 134-140.
27. Apostolovic S., Jankovic-Tomasevic R., Salinger-Martinovic S., Djordjevic-Radojkovic D., Stanojevic D., Pavlovic M., *et al.* (2011), "Frequency and significance of unrecognized chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients with stable heart failure", *Aging Clin Exp Res*, 23(5-6), pp 337-342.
28. Arnaudis B., Lairez O., Escamilla R., Fouilloux A., Fournier P., Monteil B., *et al.* (2012), "Impact of chronic obstructive pulmonary disease severity on symptoms and prognosis in patients with systolic heart failure", *Clin Res Cardiol*, 101(9), pp 717-726.
29. Association The Criteria Committee of the New York Heart. (1994). Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels (9 ed., pp. 253–256) Little, Brown and Company. Boston.
30. Ather S., Chan W., Bozkurt B., Aguilar D., Ramasubbu K., Zachariah A. A., *et al.* (2012), "Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction", *J Am Coll Cardiol*, 59(11), pp 998-1005.
31. Attaran D., Lari S. M., Towhidi M., Marallu H. G., Ayatollahi H., Khajehdaluae M., *et al.* (2010), "Interleukin-6 and airflow limitation in chemical warfare patients with chronic obstructive pulmonary disease", *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 5, pp 335-340.
32. Au D. H., Udris E. M., Fan V. S., Curtis J. R., McDonnell M. B., Fihn S. D. (2003), "Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction", *Chest*, 123(6), pp 1964-1969.

33. Badimon L., Storey R. F., Vilahur G. (2011), "Update on lipids, inflammation and atherothrombosis", *Thromb Haemost*, 105 Suppl 1, S34-42.
34. Barnes P. J. (2008), "The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease", *J Clin Invest*, 118(11), pp 3546-3556.
35. Barnes P. J. (2010), "Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs", *PLoS Med*, 7(3), e1000220.
36. Barnes P. J. (2015), "Identifying Molecular Targets for New Drug Development for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: What Does the Future Hold?", *Semin Respir Crit Care Med*, 36(4), pp 508-522.
37. Barnes P. J. (2016), "Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease", *J Allergy Clin Immunol*, 138(1), pp 16-27.
38. Barnes P. J., Celli B. R. (2009), "Systemic manifestations and comorbidities of COPD", *Eur Respir J*, 33(5), pp 1165-1185.
39. Baum C., Ojeda F. M., Wild P. S., Rzyayeva N., Zeller T., Sinning C. R., *et al.* (2016), "Subclinical impairment of lung function is related to mild cardiac dysfunction and manifest heart failure in the general population", *Int J Cardiol*, 218, pp 298-304.
40. Beghe B., Verduri A., Bottazzi B., Stendardo M., Fucili A., Balduzzi S., *et al.* (2013), "Echocardiography, Spirometry, and Systemic Acute-Phase Inflammatory Proteins in Smokers with COPD or CHF: An Observational Study", *PLoS One*, 8(11), e80166.
41. Bektas S., Franssen F. M. E., van Empel V., Uszko-Lencer N., Boyne J., Knackstedt C., *et al.* (2017), "Impact of airflow limitation in chronic heart failure", *Neth Heart J*, 25(5), pp 335-342.
42. Berton D. C., Barbosa P. B., Takara L. S., Chiappa G. R., Siqueira A. C., Bravo D. M., *et al.* (2010), "Bronchodilators accelerate the dynamics of muscle O₂ delivery and utilisation during exercise in COPD", *Thorax*, 65(7), pp 588-593.
43. Betty R. Kirkwood Jonathan A.C. Sterne (2003), *Essential Medical Statistics* (second edition ed.), Blackwell Science Ltd.
44. Boschetto P., Beghe B., Fabbri L. M., Ceconi C. (2012), "Link between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease: implication for clinical practice", *Respirology*, 17(3), pp 422-431.
45. Boschetto P., Fucili A., Stendardo M., Malagu M., Parrinello G., Casimirri E., *et al.* (2013), "Occurrence and impact of chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients with stable heart failure", *Respirology*, 18(1), pp 125-130.

46. Bouras G., Giannopoulos G., Hatzis G., Alexopoulos D., Leventopoulos G., Deftereos S. (2014), "Inflammation and chronic heart failure: from biomarkers to novel anti-inflammatory therapeutic strategies", *Med Chem*, 10(7), pp 682-699.
47. Bozkurt B., Mann D. L., Deswal A. (2010), "Biomarkers of inflammation in heart failure", *Heart Fail Rev*, 15(4), pp 331-341.
48. Brenner S., Guder G., Berliner D., Deubner N., Frohlich K., Ertl G., *et al.* (2013), "Airway obstruction in systolic heart failure--COPD or congestion?", *Int J Cardiol*, 168(3), pp 1910-1916.
49. Buist A. S., McBurnie M. A., Vollmer W. M., Gillespie S., Burney P., Mannino D. M., *et al.* (2007), "International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study", *Lancet*, 370(9589), pp 741-750.
50. Calverley P. M., Anderson J. A., Celli B., Ferguson G. T., Jenkins C., Jones P. W., *et al.* (2007), "Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease", *N Engl J Med*, 356(8), pp 775-789.
51. Canepa M., Temporelli P. L., Rossi A., Rossi A., Gonzini L., Nicolosi G. L., *et al.* (2016), "Prevalence and Prognostic Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Chronic Heart Failure: Data from the GISSI-HF Trial", *Cardiology*, 136(2), pp 128-137.
52. Cerveri I., Corsico A. G., Accordini S., Niniano R., Ansaldo E., Anto J. M., *et al.* (2008), "Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes", *Thorax*, 63(12), pp 1040-1045.
53. Chandy D., Aronow W. S., Banach M. (2013), "Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease", *Integr Blood Press Control*, 6, pp 101-109.
54. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., MacKenzie C. R. (1987), "A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation", *J Chronic Dis*, 40(5), pp 373-383.
55. Chhabra S. K., Gupta M. (2010), "Coexistent chronic obstructive pulmonary disease-heart failure: mechanisms, diagnostic and therapeutic dilemmas", *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 52(4), pp 225-238.
56. Chow S. L., Maisel A. S., Anand I., Bozkurt B., de Boer R. A., Felker G. M., *et al.* (2017), "Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement

- From the American Heart Association", *Circulation*, 135(22), e1054-e1091.
57. Chung E. S., Packer M., Lo K. H., Fasanmade A. A., Willerson J. T., Anti T. N. F. Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators (2003), "Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial", *Circulation*, 107(25), pp 3133-3140.
 58. Cocco G., Jerie P., Amiet P., Pandolfi S. (2017), "Inflammation in Heart Failure: known knowns and unknown unknowns", *Expert Opin Pharmacother*, 18(12), pp 1225-1233.
 59. Coles A. H., Tisminetzky M., Yarzebski J., Lessard D., Gore J. M., Darling C. E., *et al.* (2015), "Magnitude of and Prognostic Factors Associated With 1-Year Mortality After Hospital Discharge for Acute Decompensated Heart Failure Based on Ejection Fraction Findings", *J Am Heart Assoc*, 4(12). e002303.
 60. Dalsgaard M., Plesner L. L., Schou M., Kjoller E., Vestbo J., Iversen K. (2017), "Prevalence of airflow obstruction in patients with stable systolic heart failure", *BMC Pulm Med*, 17(1), 6.
 61. Damarla M., Celli B. R., Mullerova H. X., Pinto-Plata V. M. (2006), "Discrepancy in the use of confirmatory tests in patients hospitalized with the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure", *Respir Care*, 51(10), pp 1120-1124.
 62. De Blois J., Simard S., Atar D., Agewall S., Norwegian Heart Failure Registry (2010), "COPD predicts mortality in HF: the Norwegian Heart Failure Registry", *J Card Fail*, 16(3), pp 225-229.
 63. de Miguel Diez J., Morgan J. C., Garcia R. J. (2013), "The association between COPD and heart failure risk: a review", *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 8, pp 305-312.
 64. Demirci N Atasever M, Ertürk H, *et al* (2013), "Correlation between high-resolution computed tomography, neutrophilic inflammation, airway obstruction and serum interleukin-8 levels in chronic obstructive pulmonary disease", *J Clin Anal Med*, 4, pp 286–290.
 65. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., McMurray J. J., Ponikowski P., Poole-Wilson P. A., *et al.* (2008), "ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA)

- and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)", *Eur Heart J*, 29(19), pp 2388-2442.
66. Dinarello C. A. (2007), "Historical insights into cytokines", *Eur J Immunol*, 37 Suppl 1, S34-45.
 67. Dixon D. L., Griggs K. M., Bersten A. D., De Pasquale C. G. (2011), "Systemic inflammation and cell activation reflects morbidity in chronic heart failure", *Cytokine*, 56(3), pp 593-599.
 68. Doehner W. (2014), "A direct link between haemodynamic failure and inflammatory activation in heart failure: the simplified approach to heart failure and to creation of life", *Eur Heart J*, 35(7), pp 413-415.
 69. Du Q., Sun Y., Ding N., Lu L., Chen Y. (2014), "Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies", *PLoS One*, 9(11), e113048.
 70. Dumitru L., Iliescu A., Dinu H., Badea R., Savulescu S., Huidu S., *et al.* (2013), "Disability in COPD and Chronic Heart Failure Is the Skeletal Muscle the Final Common Pathway?", *Maedica (Buchar)*, 8(2), pp 206-213.
 71. Dunlay S. M., Redfield M. M., Weston S. A., Therneau T. M., Hall Long K., Shah N. D., *et al.* (2009), "Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective", *J Am Coll Cardiol*, 54(18), pp 1695-1702.
 72. Dunlay S. M., Weston S. A., Redfield M. M., Killian J. M., Roger V. L. (2008), "Tumor necrosis factor-alpha and mortality in heart failure: a community study", *Circulation*, 118(6), pp 625-631.
 73. Edelmann F., Stahrenberg R., Gelbrich G., Durstewitz K., Angermann C. E., Dungen H. D., *et al.* (2011), "Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction", *Clin Res Cardiol*, 100(9), pp 755-764.
 74. Ege M. R., Guray U., Guray Y., Yilmaz M. B., Yucel O., Zorlu A., *et al.* (2012), "Acute heart failure with accompanying chronic obstructive pulmonary disease: should we focus on beta blockers?", *Herz*, 37(7), pp 796-800.
 75. El Desoky E. S. (2011), "Drug therapy of heart failure: an immunologic view", *Am J Ther*, 18(5), pp 416-425.
 76. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm A. J., Kirchhof P., Lip G. Y., Schotten U., *et al.* (2010), "Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)", *Eur Heart J*, 31(19), pp 2369-2429.

77. Feary J. R., Rodrigues L. C., Smith C. J., Hubbard R. B., Gibson J. E. (2010), "Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care", *Thorax*, 65(11), pp 956-962.
78. Fedacko J., Singh R. B., Gupta A., Hristova K., Toda E., Kumar A., *et al.* (2014), "Inflammatory mediators in chronic heart failure in North India", *Acta Cardiol*, 69(4), pp 391-398.
79. Ferrari R., Tanni S. E., Caram L. M., Correa C., Correa C. R., Godoy I. (2013), "Three-year follow-up of Interleukin 6 and C-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease", *Respir Res*, 14, 24.
80. Fihn S. D., Blankenship J. C., Alexander K. P., Bittl J. A., Byrne J. G., Fletcher B. J., *et al.* (2015), "2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons", *J Thorac Cardiovasc Surg*, 149(3), e5-23.
81. Fisher K. A., Stefan M. S., Darling C., Lessard D., Goldberg R. J. (2015), "Impact of COPD on the mortality and treatment of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: the Worcester Heart Failure Study", *Chest*, 147(3), pp 637-645.
82. Forfia P. R., Vaidya A., Wiegers S. E. (2013), "Pulmonary heart disease: The heart-lung interaction and its impact on patient phenotypes", *Pulm Circ*, 3(1), pp 5-19.
83. Garcia-Rio F., Miravittles M., Soriano J. B., Munoz L., Duran-Tauleria E., Sanchez G., *et al.* (2010), "Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study", *Respir Res*, 11, 63.
84. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2018), "Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease".
85. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2011), "Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease".
86. Go A. S., Mozaffarian D., Roger V. L., Benjamin E. J., Berry J. D., Blaha M. J., *et al.* (2014), "Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association", *Circulation*, 129(3), e28-e292.

87. Griffo R., Spanevello A., Temporelli P. L., Faggiano P., Carone M., Magni G., *et al.* (2017), "Frequent coexistence of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in respiratory and cardiac outpatients: Evidence from SUSPIRIUM, a multicentre Italian survey", *Eur J Prev Cardiol*, 2047487316687425.
88. Guazzi M. (2003), "Alveolar-capillary membrane dysfunction in heart failure: evidence of a pathophysiologic role", *Chest*, 124(3), pp 1090-1102.
89. Guazzi M., Myers J., Vicenzi M., Bensimhon D., Chase P., Pinkstaff S., *et al.* (2010), "Cardiopulmonary exercise testing characteristics in heart failure patients with and without concomitant chronic obstructive pulmonary disease", *Am Heart J*, 160(5), pp 900-905.
90. Guazzi M., Reina G., Tumminello G., Guazzi M. D. (2005), "Alveolar-capillary membrane conductance is the best pulmonary function correlate of exercise ventilation efficiency in heart failure patients", *Eur J Heart Fail*, 7(6), pp 1017-1022.
91. Guder G., Brenner S., Angermann C. E., Ertl G., Held M., Sachs A. P., *et al.* (2012), "'GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study'", *Respir Res*, 13(1), 13.
92. Guder G., Brenner S., Stork S., Hoes A., Rutten F. H. (2014), "Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: accurate diagnosis and treatment", *Eur J Heart Fail*, 16(12), pp 1273-1282.
93. Guder G., Rutten F. H. (2014), "Comorbidity of heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: more than coincidence", *Curr Heart Fail Rep*, 11(3), pp 337-346.
94. Guder G., Rutten F. H., Brenner S., Angermann C. E., Berliner D., Ertl G., *et al.* (2012), "The impact of heart failure on the classification of COPD severity", *J Card Fail*, 18(8), pp 637-644.
95. Gullestad L., Ueland T., Vinge L. E., Finsen A., Yndestad A., Aukrust P. (2012), "Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers", *Cardiology*, 122(1), pp 23-35.
96. Hankinson J. L., Kawut S. M., Shahar E., Smith L. J., Stukovsky K. H., Barr R. G. (2010), "Performance of American Thoracic Society-recommended spirometry reference values in a multiethnic sample of adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) lung study", *Chest*, 137(1), pp 138-145.

97. Hankinson J. L., Odencrantz J. R., Fedan K. B. (1999), "Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population", *Am J Respir Crit Care Med*, 159(1), pp 179-187.
98. Hannink J. D., van Helvoort H. A., Dekhuijzen P. N., Heijdra Y. F. (2010), "Heart failure and COPD: partners in crime?", *Respirology*, 15(6), pp 895-901.
99. Hartupee J., Mann D. L. (2013), "Positioning of inflammatory biomarkers in the heart failure landscape", *J Cardiovasc Transl Res*, 6(4), pp 485-492.
100. Hawkins N. M., Huang Z., Pieper K. S., Solomon S. D., Kober L., Velazquez E. J., *et al.* (2009), "Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT)", *Eur J Heart Fail*, 11(3), pp 292-298.
101. Hawkins N. M., Jhund P. S., Simpson C. R., Petrie M. C., Macdonald M. R., Dunn F. G., *et al.* (2010), "Primary care burden and treatment of patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in Scotland", *Eur J Heart Fail*, 12(1), pp 17-24.
102. Hawkins N. M., Petrie M. C., Jhund P. S., Chalmers G. W., Dunn F. G., McMurray J. J. (2009), "Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology", *Eur J Heart Fail*, 11(2), pp 130-139.
103. Hawkins N. M., Petrie M. C., Macdonald M. R., Jhund P. S., Fabbri L. M., Wikstrand J., *et al.* (2011), "Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease the quandary of Beta-blockers and Beta-agonists", *J Am Coll Cardiol*, 57(21), pp 2127-2138.
104. Hawkins N. M., Virani S., Ceconi C. (2013), "Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services", *Eur Heart J*, 34(36), pp 2795-2803.
105. He J. Q., Foreman M. G., Shumansky K., Zhang X., Akhabir L., Sin D. D., *et al.* (2009), "Associations of IL6 polymorphisms with lung function decline and COPD", *Thorax*, 64(8), pp 698-704.
106. Hsieh F. Y., Lavori P. W. (2000), "Sample-size calculations for the Cox proportional hazards regression model with nonbinary covariates", *Control Clin Trials*, 21(6), pp 552-560.
107. Huynh K., Van Tassell B., Chow S. L. (2015), "Predicting therapeutic response in patients with heart failure: the story of C-reactive protein", *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 13(2), pp 153-161.

108. Iqbal N., Wentworth B., Choudhary R., Landa Ade L., Kipper B., Fard A., *et al.* (2012), "Cardiac biomarkers: new tools for heart failure management", *Cardiovasc Diagn Ther*, 2(2), pp 147-164.
109. Ishizu T. (2014), "Chronic obstructive pulmonary disease: pathophysiological impact on heart failure in real clinical situation", *J Cardiol*, 64(4), pp 250-252.
110. Iversen K. K., Kjaergaard J., Akkan D., Kober L., Torp-Pedersen C., Hassager C., *et al.* (2008), "Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure", *J Intern Med*, 264(4), pp 361-369.
111. Iversen K. K., Kjaergaard J., Akkan D., Kober L., Torp-Pedersen C., Hassager C., *et al.* (2010), "The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure", *Eur J Heart Fail*, 12(7), pp 685-691.
112. Jug B., Salobir B. G., Vene N., Sebestjen M., Sabovic M., Keber I. (2009), "Interleukin-6 is a stronger prognostic predictor than high-sensitive C-reactive protein in patients with chronic stable heart failure", *Heart Vessels*, 24(4), pp 271-276.
113. Kalogeropoulos A. P., Tang W. H., Hsu A., Felker G. M., Hernandez A. F., Troughton R. W., *et al.* (2014), "High sensitivity C-reactive protein in acute heart failure: Insights from the ASCEND-HF trial", *J Card Fail*.
114. Kannel W. B., Seidman J. M., Fercho W., Castelli W. P. (1974), "Vital capacity and congestive heart failure. The Framingham study", *Circulation*, 49(6), pp 1160-1166.
115. Kaszuba E., Odeberg H., Rastam L., Halling A. (2016), "Heart failure and levels of other comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a Swedish population: a register-based study", *BMC Res Notes*, 9(1), 215.
116. Kazmierczak M., Ciebiada M., Pekala-Wojciechowska A., Pawlowski M., Nielepkowicz-Gozdzińska A., Antczak A. (2015), "Evaluation of Markers of Inflammation and Oxidative Stress in COPD Patients with or without Cardiovascular Comorbidities", *Heart Lung Circ*, 24(8), pp 817-823.
117. Kent B. D., Mitchell P. D., McNicholas W. T. (2011), "Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression", *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 6, pp 199-208.
118. Kim V., Rogers T. J., Criner G. J. (2008), "New concepts in the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease", *Proc Am Thorac Soc*, 5(4), pp 478-485.

119. Kubota Y., Asai K., Furuse E., Nakamura S., Murai K., Tsukada Y. T., *et al.* (2015), "Impact of beta-blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease", *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 10, pp 515-523.
120. Kurzawa R., Baron T., Grodzicki T. (2007), "Pulmonary function test abnormalities in the elderly with systolic heart failure", *Kardiol Pol*, 65(8), pp 875-880; discussion 881-872.
121. Kwon B. J., Kim D. B., Jang S. W., Yoo K. D., Moon K. W., Shim B. J., *et al.* (2010), "Prognosis of heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction and coexistent chronic obstructive pulmonary disease", *Eur J Heart Fail*, 12(12), pp 1339-1344.
122. Lainscak M., Hodoscek L. M., Dungen H. D., Rauchhaus M., Doehner W., Anker S. D., *et al.* (2009), "The burden of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized with heart failure", *Wien Klin Wochenschr*, 121(9-10), pp 309-313.
123. Lainscak M. , Anker S. D. (2015), "Heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma: numbers, facts, and challenges", *ESC Heart Failure*, 2, pp 103–107.
124. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., *et al.* (2015), "Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging", *J Am Soc Echocardiogr*, 28(1), 1-39 e14.
125. Latini R., Gullestad L., Masson S., Nymo S. H., Ueland T., Cuccovillo I., *et al.* (2012), "Pentraxin-3 in chronic heart failure: the CORONA and GISSI-HF trials", *Eur J Heart Fail*, 14(9), pp 992-999.
126. Laveneziana P., Valli G., Onorati P., Paoletti P., Ferrazza A. M., Palange P. (2011), "Effect of heliox on heart rate kinetics and dynamic hyperinflation during high-intensity exercise in COPD", *Eur J Appl Physiol*, 111(2), pp 225-234.
127. Le Jemtel T. H., Padeletti M., Jelic S. (2007), "Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure", *J Am Coll Cardiol*, 49(2), pp 171-180.
128. Ling Y., Saleem W., Shee C. D. (2008), "Concomitant use of beta-blockers and beta2-agonists", *Eur Respir J*, 31(4), pp 905-906.
129. Lipworth B., Skinner D., Devereux G., Thomas V., Ling Zhi Jie J., Martin J., *et al.* (2016), "Underuse of beta-blockers in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease", *Heart*. 102(23),pp 1909-1914.

130. Liu M., Chen J., Huang D., Ke J., Wu W. (2014), "A meta-analysis of proinflammatory cytokines in chronic heart failure", *Heart Asia*, 6(1), pp 130-136.
131. Liu X., Yu H., Pei J., Chu J., Pu J., Zhang S. (2014), "Clinical characteristics and long-term prognosis in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction in China", *Heart Lung Circ*, 23(9), pp 818-826.
132. Lizak M. K., Zakliczynski M., Jarosz A., Zembala M. (2009), "The influence of chronic heart failure on pulmonary function tests in patients undergoing orthotopic heart transplantation", *Transplant Proc*, 41(8), pp 3194-3197.
133. Loehr L. R., Rosamond W. D., Chang P. P., Folsom A. R., Chambless L. E. (2008), "Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study)", *Am J Cardiol*, 101(7), pp 1016-1022.
134. Lund L. H., Donal E., Oger E., Hage C., Persson H., Haugen-Lofman I., *et al.* (2014), "Association between cardiovascular vs. non-cardiovascular co-morbidities and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction", *Eur J Heart Fail*, 16(9), pp 992-1001.
135. Macchia A., Monte S., Romero M., D'Ettorre A., Tognoni G. (2007), "The prognostic influence of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalised for chronic heart failure", *Eur J Heart Fail*, 9(9), pp 942-948.
136. Macchia A., Rodriguez Moncalvo J. J., Kleinert M., Comignani P. D., Gimeno G., Arakaki D., *et al.* (2012), "Unrecognised ventricular dysfunction in COPD", *Eur Respir J*, 39(1), pp 51-58.
137. Macnee W., Maclay J., McAllister D. (2008), "Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease", *Proc Am Thorac Soc*, 5(8), pp 824-833.
138. Mahler D. A., Wells C. K. (1988), "Evaluation of clinical methods for rating dyspnea", *Chest*, 93(3), pp 580-586.
139. Malerba M., Ragnoli B., Salameh M., Sennino G., Sorlini M. L., Radaeli A., *et al.* (2011), "Sub-clinical left ventricular diastolic dysfunction in early stage of chronic obstructive pulmonary disease", *J Biol Regul Homeost Agents*, 25(3), pp 443-451.
140. Malerba M., Romanelli G. (2009), "Early cardiovascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease", *Monaldi Arch Chest Dis*, 71(2), pp 59-65.

141. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M., *et al.* (2014), "2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension", *Blood Press*, 23(1), pp 3-16.
142. Mann D. L., McMurray J. J., Packer M., Swedberg K., Borer J. S., Colucci W. S., *et al.* (2004), "Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL)", *Circulation*, 109(13), pp 1594-1602.
143. Marks G. B. (2012), "Are reference equations for spirometry an appropriate criterion for diagnosing disease and predicting prognosis?", *Thorax*, 67(1), pp 85-87.
144. Mascarenhas J., Azevedo A., Bettencourt P. (2010), "Coexisting chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: implications for treatment, course and mortality", *Curr Opin Pulm Med*, 16(2), pp 106-111.
145. Mascarenhas J., Lourenco P., Lopes R., Azevedo A., Bettencourt P. (2008), "Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications", *Am Heart J*, 155(3), pp 521-525.
146. Mavrea A. M., Dragomir T., Bordejevic D. A., Tomescu M. C., Ancusa O., Marincu I. (2015), "Causes and predictors of hospital readmissions in patients older than 65 years hospitalized for heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in western Romania", *Clin Interv Aging*, 10, pp 979-990.
147. McMurray J. J., Adamopoulos S., Anker S. D., Auricchio A., Bohm M., Dickstein K., *et al.* (2012), "ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC", *Eur J Heart Fail*, 14(8), pp 803-869.
148. Members Nacb Lmpg Committee, Myers G. L., Christenson R. H., Cushman M., Ballantyne C. M., Cooper G. R., *et al.* (2009), "National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease", *Clin Chem*, 55(2), pp 378-384.
149. Mentz R. J., Fiuzat M., Wojdyla D. M., Chiswell K., Gheorghide M., Fonarow G. C., *et al.* (2012), "Clinical characteristics and outcomes of hospitalized heart failure patients with systolic dysfunction and chronic

- obstructive pulmonary disease: findings from OPTIMIZE-HF", *Eur J Heart Fail*, 14(4), pp 395-403.
150. Mentz R. J., Schmidt P. H., Kwasny M. J., Ambrosy A. P., O'Connor C. M., Konstam M. A., *et al.* (2012), "The impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST Trial", *J Card Fail*, 18(7), pp 515-523.
 151. Mentz R. J., Schulte P. J., Fleg J. L., Fiuzat M., Kraus W. E., Pina I. L., *et al.* (2013), "Clinical characteristics, response to exercise training, and outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: findings from Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION)", *Am Heart J*, 165(2), pp 193-199.
 152. Mentz R. J., Wojdyla D., Fiuzat M., Chiswell K., Fonarow G. C., O'Connor C. M. (2013), "Association of beta-blocker use and selectivity with outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease (from OPTIMIZE-HF)", *Am J Cardiol*, 111(4), pp 582-587.
 153. Miller J., Edwards L. D., Agusti A., Bakke P., Calverley P. M., Celli B., *et al.* (2013), "Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort", *Respir Med*, 107(9), 1376-1384.
 154. Minasian A. G., van den Elshout F. J., Dekhuijzen P. N., Vos P. J., Willems F. F., van den Bergh P. J., *et al.* (2013), "COPD in chronic heart failure: less common than previously thought?", *Heart Lung*, 42(5), pp 365-371.
 155. Minasian A. G., van den Elshout F. J., Dekhuijzen P. N., Vos P. J., Willems F. F., van den Bergh P. J., *et al.* (2014), "Pulmonary function impairment in patients with chronic heart failure: lower limit of normal versus conventional cutoff values", *Heart Lung*, 43(4), pp 311-316.
 156. Minasian A. G., van den Elshout F. J., Dekhuijzen P. R., Vos P. J., Willems F. F., van den Bergh P. J., *et al.* (2014), "Serial pulmonary function tests to diagnose COPD in chronic heart failure", *Transl Respir Med*, 2(1), 12.
 157. Miniati M., Monti S., Bottai M., Passino C., Emdin M., Poletti R. (2013), "Forced expiratory volume in one second: prognostic value in systolic heart failure", *Int J Cardiol*, 168(2), pp 1573-1574.
 158. Miniati M., Monti S., Bottai M., Pavlickova I., Passino C., Emdin M., *et al.* (2013), "Prognostic value of alveolar volume in systolic heart failure: a prospective observational study", *BMC Pulm Med*, 13, 69.

159. Miniati M., Monti S., Pavlickova I., Bottai M. (2014), "Survival in COPD: Impact of Lung Dysfunction and Comorbidities", *Medicine (Baltimore)*, 93(12), e76.
160. Mohamed Hoesein F. A., Zanen P., Lammers J. W. (2011), "Lower limit of normal or FEV1/FVC < 0.70 in diagnosing COPD: an evidence-based review", *Respir Med*, 105(6), pp 907-915.
161. Nakagomi A., Seino Y., Noma S., Kohashi K., Kosugi M., Kato K., *et al.* (2014), "Relationships between the serum cholesterol levels, production of monocyte proinflammatory cytokines and long-term prognosis in patients with chronic heart failure", *Intern Med*, 53(21), pp 2415-2424.
162. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (2010), *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care*, London.
163. Nishida K., Otsu K. (2017), "Sterile Inflammation and Degradation Systems in Heart Failure", *Circ J*, 81(5), pp 622-628.
164. Nymo S. H., Hulthe J., Ueland T., McMurray J., Wikstrand J., Askevold E. T., *et al.* (2014), "Inflammatory cytokines in chronic heart failure: interleukin-8 is associated with adverse outcome. Results from CORONA", *Eur J Heart Fail*, 16(1), pp 68-75.
165. O'Kelly N., Robertson W., Smith J., Dexter J., Carroll-Hawkins C., Ghosh S. (2012), "Short-term outcomes in heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the community", *World J Cardiol*, 4(3), pp 66-71.
166. Ogawa R., Stachnik J. M., Echizen H. (2013), "Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: an update (part 1, drugs administered intravenously)", *Clin Pharmacokinet*, 52(3), pp 169-185.
167. Oikonomou E., Tousoulis D., Siasos G., Zaromitidou M., Papavassiliou A. G., Stefanadis C. (2011), "The role of inflammation in heart failure: new therapeutic approaches", *Hellenic J Cardiol*, 52(1), pp 30-40.
168. Onishi K. (2017), "Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease", *J Cardiol*, 70(2), pp 128-134.
169. Padeletti M., Jelic S., LeJemtel T. H. (2008), "Coexistent chronic obstructive pulmonary disease and heart failure in the elderly", *Int J Cardiol*, 125(2), pp 209-215.
170. Parissis J. T., Andreoli C., Kadoglou N., Ikonomidis I., Farmakis D., Dimopoulou I., *et al.* (2014), "Differences in clinical characteristics, management and short-term outcome between acute heart failure

- patients chronic obstructive pulmonary disease and those without this co-morbidity", *Clin Res Cardiol*, 103(9), pp 733-741.
171. Patel C., Deoghare S. (2015), "Heart failure: novel therapeutic approaches", *J Postgrad Med*, 61(2), pp 101-108.
 172. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R. O., Burgos F., Casaburi R., *et al.* (2005), "Interpretative strategies for lung function tests", *Eur Respir J*, 26(5), pp 948-968.
 173. Pellicori P., Salekin D., Pan D., Clark A. L. (2017), "This patient is not breathing properly: is this COPD, heart failure, or neither?", *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 15(5), pp 389-396.
 174. Plesner L. L., Dalsgaard M., Schou M., Kober L., Vestbo J., Kjoller E., *et al.* (2017), "The prognostic significance of lung function in stable heart failure outpatients", *Clin Cardiol*. 40(11), pp 1145-1151
 175. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., Bueno H., Cleland J. G., Coats A. J., *et al.* (2016), "2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC", *Eur Heart J*.
 176. Portillo K., Abad-Capa J., Ruiz-Manzano J. (2015), "Chronic obstructive pulmonary disease and left ventricle", *Arch Bronconeumol*, 51(5), pp 227-234.
 177. Quan H., Li B., Couris C. M., Fushimi K., Graham P., Hider P., *et al.* (2011), "Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries", *Am J Epidemiol*, 173(6), pp 676-682.
 178. Rajendiran K. S., Ananthanarayanan R. H., Satheesh S., Rajappa M. (2014), "Elevated levels of serum sialic acid and high-sensitivity C-reactive protein: markers of systemic inflammation in patients with chronic heart failure", *Br J Biomed Sci*, 71(1), pp 29-32.
 179. Regional Copd Working Group (2003), "COPD prevalence in 12 Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model", *Respirology*, 8(2), pp 192-198.
 180. Roblek T., Trobec K., Mrhar A., Lainscak M. (2014), "Potential drug-drug interactions in hospitalized patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease", *Arch Med Sci*, 10(5), pp 920-932.
 181. Rodriguez L. A., Wallander M. A., Martin-Merino E., Johansson S. (2010), "Heart failure, myocardial infarction, lung cancer and death in

- COPD patients: a UK primary care study", *Respir Med*, 104(11), pp 1691-1699.
182. Ruiz-Laiglesia F. J., Sanchez-Marteles M., Perez-Calvo J. I., Formiga F., Bartolome-Satue J. A., Armengou-Arxe A., *et al.* (2014), "Comorbidity in heart failure. Results of the Spanish RICA Registry", *QJM*, 107(12), pp 989-994.
 183. Rushton C. A., Satchithananda D. K., Jones P. W., Kadam U. T. (2015), "Non-cardiovascular comorbidity, severity and prognosis in non-selected heart failure populations: A systematic review and meta-analysis", *Int J Cardiol*, 196, pp 98-106.
 184. Rusinaru D., Saaidi I., Godard S., Mahjoub H., Battle C., Tribouilloy C. (2008), "Impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term outcome of patients hospitalized for heart failure", *Am J Cardiol*, 101(3), pp 353-358.
 185. Rutten F. H. (2013), "Diagnosis and management of heart failure in COPD", *Eur Respir Monogr* 59, pp 50-63.
 186. Rutten F. H., Cramer M. J., Grobbee D. E., Sachs A. P., Kirkels J. H., Lammers J. W., *et al.* (2005), "Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease", *Eur Heart J*, 26(18), pp 1887-1894.
 187. Rutten F. H., Cramer M. J., Lammers J. W., Grobbee D. E., Hoes A. W. (2006), "Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination?", *Eur J Heart Fail*, 8(7), pp 706-711.
 188. Rutten F. H., Moons K. G., Cramer M. J., Grobbee D. E., Zuithoff N. P., Lammers J. W., *et al.* (2005), "Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study", *BMJ*, 331(7529), pp 1379.
 189. Rutten FH Lammers J-WJ, Cramer M-JM, Zanen P, Sachs APE, Grobbee DE, Hoes AW (2005), *Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: common mechanisms and possible interactions*, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht.
 190. Sarc I., Jeric T., Zihelr K., Suskovic S., Kosnik M., Anker S. D., *et al.* (2011), "Adherence to treatment guidelines and long-term survival in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease", *J Eval Clin Pract*, 17(4), pp 737-743.
 191. Savic-Radojevic A., Radovanovic S., Pekmezovic T., Pljesa-Ercegovac M., Simic D., Djukic T., *et al.* (2013), "The role of serum VCAM-1 and TNF-alpha as predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure", *J Clin Lab Anal*, 27(2), pp 105-112.

192. Shahriary A., Panahi Y., Shirali S., Rahmani H. (2017), "Relationship of serum levels of interleukin 6, interleukin 8, and C-reactive protein with forced expiratory volume in first second in patients with mustard lung and chronic obstructive pulmonary diseases: systematic review and meta-analysis", *Postepy Dermatol Alergol*, 34(3), pp 192-198.
193. Shirazi L. F., Bissett J., Romeo F., Mehta J. L. (2017), "Role of Inflammation in Heart Failure", *Curr Atheroscler Rep*, 19(6), 27.
194. Sin D. D., Man S. F. (2003), "Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease", *Circulation*, 107(11), pp 1514-1519.
195. Sin D. D., Man S. F. (2005), "Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality", *Proc Am Thorac Soc*, 2(1), pp 8-11.
196. Sinden N. J., Stockley R. A. (2010), "Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence", *Thorax*, 65(10), pp 930-936.
197. Staszewsky L., Wong M., Masson S., Barlera S., Carretta E., Maggioni A. P., *et al.* (2007), "Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure: data from the Val-HeFT heart failure trial", *J Card Fail*, 13(10), pp 797-804.
198. Steinacher R., Parissis J. T., Strohmmer B., Eichinger J., Rottlaender D., Hoppe U. C., *et al.* (2012), "Comparison between ATS/ERS age- and gender-adjusted criteria and GOLD criteria for the detection of irreversible airway obstruction in chronic heart failure", *Clin Res Cardiol*, 101(8), pp 637-645.
199. Stone N. J., Robinson J. G., Lichtenstein A. H., Bairey Merz C. N., Blum C. B., Eckel R. H., *et al.* (2014), "2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines", *Circulation*, 129(25 Suppl 2), S1-45.
200. Straburzynska-Migaj E., Kaluzna-Oleksy M., Maggioni A. P., Grajek S., Opolski G., Ponikowski P., *et al.* (2015), "Patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease participating in the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) - Polish population", *Arch Med Sci*, 11(4), pp 743-750.

201. Suissa S., Assimes T., Ernst P. (2003), "Inhaled short acting beta agonist use in COPD and the risk of acute myocardial infarction", *Thorax*, 58(1), pp 43-46.
202. Susan K. Frazier Terry A. Lennie, David M. Mannino, Misook L. Chung, Seongkum Heo, Debra K. Moser (2007), "Inflammatory Profiles Are Different in Heart Failure Patients with and without COPD", *J Card Fail*, 13(6 Suppl), S104.
203. Tashkin D. P., Celli B., Senn S., Burkhart D., Kesten S., Menjoge S., *et al.* (2008), "A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease", *N Engl J Med*, 359(15), pp 1543-1554.
204. Tashkin D. P., Leimer I., Metzdorf N., Decramer M. (2015), "Cardiac safety of tiotropium in patients with cardiac events: a retrospective analysis of the UPLIFT(R) trial", *Respir Res*, 16, 65.
205. Tavazzi L., Swedberg K., Komajda M., Bohm M., Borer J. S., Lainscak M., *et al.* (2013), "Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An efficacy and safety analysis of SHIFT study", *Int J Cardiol*, 170(2), pp 182-188.
206. Testa G., Cacciatore F., Bianco A., Della-Morte D., Mazzella F., Galizia G., *et al.* (2017), "Chronic obstructive pulmonary disease and long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure", *Aging Clin Exp Res*. 29(6), pp 1157-1164
207. Trofimov E. S., Poskrebysheva A. S. (2015), "Study on activity of inflammatory factors in patients with chronic heart failure depending on the stage of the disease and NYHA class", *Bull Exp Biol Med*, 158(5), pp 614-616.
208. Tuttolomondo A., Di Raimondo D., Pecoraro R., Arnao V., Pinto A., Licata G. (2012), "Atherosclerosis as an inflammatory disease", *Curr Pharm Des*, 18(28), pp 4266-4288.
209. Ukena C., Mahfoud F., Kindermann M., Kindermann I., Bals R., Voors A. A., *et al.* (2010), "The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as 'common soil' of heart and lung disease", *Int J Cardiol*, 145(2), pp 172-176.
210. Valk M. J., Broekhuizen B. D., Mosterd A., Zuithoff N. P., Hoes A. W., Rutten F. H. (2015), "COPD in patients with stable heart failure in the primary care setting", *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 10, pp 1219-1224.
211. van Deursen V. M., Damman K., van der Meer P., Wijkstra P. J., Luijckx G. J., van Beek A., *et al.* (2014), "Co-morbidities in heart failure", *Heart Fail Rev*, 19(2), pp 163-172.

212. van Deursen V. M., Urso R., Laroche C., Damman K., Dahlstrom U., Tavazzi L., *et al.* (2014), "Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey", *Eur J Heart Fail*, 16(1), pp 103-111.
213. van Eeden S. F., Sin D. D. (2008), "Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease", *Respiration*, 75(2), pp 224-238.
214. van Gestel A. J., Kohler M., Clarenbach C. F. (2012), "Sympathetic overactivity and cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)", *Discov Med*, 14(79), pp 359-368.
215. Vasan R. S., Sullivan L. M., Roubenoff R., Dinarello C. A., Harris T., Benjamin E. J., *et al.* (2003), "Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study", *Circulation*, 107(11), pp 1486-1491.
216. Vassaux C., Torre-Bouscoulet L., Zeineldine S., Cortopassi F., Paz-Diaz H., Celli B. R., *et al.* (2008), "Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD", *Eur Respir J*, 32(5), pp 1275-1282.
217. Vestbo J., Anderson J. A., Brook R. D., Calverley P. M., Celli B. R., Crim C., *et al.* (2016), "Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial", *Lancet*, 387(10030), pp 1817-1826.
218. Wafaa S. El-Shimy Ayman S. El-Dib, Hala M. Nagy, Wael Sabry (2014), "A study of IL-6, IL-8, and TNF- α s inflammatory markers in COPD patients", *Egyptian Journal of Bronchology*, 8, pp 91-99.
219. Walter R. E., Wilk J. B., Larson M. G., Vasan R. S., Keaney J. F., Jr., Lipinska I., *et al.* (2008), "Systemic inflammation and COPD: the Framingham Heart Study", *Chest*, 133(1), pp 19-25.
220. Wang L., Porter B., Maynard C., Bryson C., Sun H., Lowy E., *et al.* (2012), "Predicting risk of hospitalization or death among patients with heart failure in the veterans health administration", *Am J Cardiol*, 110(9), pp 1342-1349.
221. Wannamethee S. G., Shaper A. G., Papacosta O., Lennon L., Welsh P., Whincup P. H. (2016), "Lung function and airway obstruction: associations with circulating markers of cardiac function and incident heart failure in older men-the British Regional Heart Study", *Thorax*. 71(6),pp 526-34

222. Wollmer P., Engstrom G. (2013), "Fixed ratio or lower limit of normal as cut-off value for FEV1/VC: an outcome study", *Respir Med*, 107(9), pp 1460-1462.
223. World Health Organization Center for disease control and prevention. (2010). Global Adult Tobacco Survey (GATS) Viet Nam.
224. Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D. E., Jr., Drazner M. H., *et al.* (2013), "2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines", *Circulation*, 128(16), pp 1810-1852.
225. Yoshihisa A., Takiguchi M., Shimizu T., Nakamura Y., Yamauchi H., Iwaya S., *et al.* (2014), "Cardiovascular function and prognosis of patients with heart failure coexistent with chronic obstructive pulmonary disease", *J Cardiol*, 64(4), pp 256-264.
226. Zhang J., Wu L., Qu J. M., Bai C. X., Merrilees M. J., Black P. N. (2012), "Pro-inflammatory phenotype of COPD fibroblasts not compatible with repair in COPD lung", *J Cell Mol Med*, 16(7), pp 1522-1532.