

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN XUÂN THỦY

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA CHỈ SỐ ABI
VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA
TICAGRELOR TRÊN CÁC BỆNH NHÂN BỊ
BỆNH ĐỘNG MẠCH CHI DƯỚI**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN XUÂN THỦY

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA CHỈ SỐ ABI
VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA TICAGRELOR
TRÊN CÁC BỆNH NHÂN BỊ BỆNH
ĐỘNG MẠCH CHI DƯỚI**

Chuyên ngành: Nội - Tim mạch

Mã số : 62720141

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1.PGS.TS: Đinh Thị Thu Hương

2.TS: Viêm Văn Đoàn

HÀ NỘI - 2021

LỜI CẢM ƠN

Trước tiên, cho phép tôi được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc và lời cảm ơn chân thành tới **PGS.TS. Đinh Thị Thu Hương** và **TS. Viên Văn Đoàn** - hai người thầy đã tận tình hướng dẫn tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Xin trân trọng cảm ơn các thầy cô trong Ban giám hiệu, các thầy cô ở Bộ môn Nội - Tim mạch và Phòng đào tạo sau đại học Trường đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt thời gian học tập và nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn lãnh đạo, các bác sỹ, điều dưỡng của Viện Tim mạch Trung ương - Bệnh viện Bạch Mai và khoa Mạch máu - Bệnh viện Chợ Rẫy đã giúp đỡ và tạo điều kiện cho tôi trong quá trình nghiên cứu.

Tôi cũng xin chân thành cảm ơn lãnh đạo trường Đại học Y dược Thái Bình, bộ môn Nội trường Đại học Y dược Thái Bình, các anh chị đồng nghiệp đã giúp đỡ và tạo điều kiện cho tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Cuối cùng, tôi xin cảm ơn gia đình, người thân và bạn bè đã luôn bên cạnh, động viên, là chỗ dựa vững chắc để tôi vượt qua mọi khó khăn thử thách và hoàn thành luận án.

Hà Nội, ngày tháng năm 2021

Nghiên cứu sinh

Trần Xuân Thủy

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Trần Xuân Thủy**, nghiên cứu sinh khóa 32 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nội Tim mạch, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của **PGS.TS. Đinh Thị Thu Hương** và **TS. Viên Văn Đoàn**.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày tháng năm 2021

Người viết cam đoan

Trần Xuân Thủy

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ABI	: Ankle- Brachial Index (Chỉ số huyết áp tâm thu cổ Chân – cánh tay).
ACC	: American college of Cardiology (Trường môn tim mạch Hoa Kỳ).
ADA	: American Diabetes Association (Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ).
AHA	: American Heart Association (Hiệp hội tim mạch Hoa Kỳ).
BDMCD	: Bệnh động mạch chi dưới
BMV	: Bệnh mạch vành
ĐM	: Động mạch
ĐTĐ	: Đái tháo đường
MSCT	: Multislice computer tomography (chụp cắt lớp vi tính đa dãy)
NMCT	: Nhồi máu cơ tim
NMN	: Nhồi máu não
TASC II	: Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (Đồng hiệp hội xuyên Đại Tây Dương)
THA	: Tăng huyết áp
TVTĐ	: Tử vong do tim mạch
RLCHLP	: Rối loạn chuyển hóa Lipid

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. BỆNH ĐỘNG MẠCH CHI DƯỚI.....	3
1.1.1. Sơ lược giải phẫu hệ động mạch chi dưới	3
1.1.2. Khái niệm và dịch tễ học bệnh động mạch chi dưới.....	5
1.1.3. Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh động mạch chi dưới. ...	10
1.1.4. Điều trị bệnh động mạch chi dưới.	18
1.2. PHƯƠNG PHÁP ĐO CHỈ SỐ HUYẾT ÁP TÂM THU CỔ CHÂN-CÁNH TAY (ABI) TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH ĐỘNG MẠCH CHI DƯỚI.....	22
1.2.1. Khái niệm về chỉ số ABI.....	23
1.2.2. Khuyến cáo đo chỉ số ABI trong chẩn đoán bệnh động mạch chi dưới. ..	23
1.2.3. Kỹ thuật đo chỉ số ABI.	24
1.2.4. Diễn giải kết quả đo chỉ số ABI.....	25
1.2.5. Giá trị của chỉ số ABI trong chẩn đoán BDMCD.....	26
1.2.6. Nghiên cứu về chỉ số ABI.....	27
1.3. ĐIỀU TRỊ THUỐC KHÁNG KẾT TẬP TIỂU CẦU Ở BỆNH NHÂN BỊ BỆNH ĐỘNG MẠCH CHI DƯỚI.....	30
1.3.1. Cơ chế tác dụng và phân nhóm các thuốc kháng kết tập tiểu cầu. ..	30
1.3.2. Tầm quan trọng của thuốc kháng kết tập tiểu cầu trong điều trị bệnh động mạch chi dưới.....	31
1.3.3. Khuyến cáo về thuốc kháng kết tập tiểu cầu ở bệnh nhân bị BDMCD. ..	32
1.3.4. Hiệu quả lâm sàng của thuốc kháng kết tập tiểu cầu ở bệnh nhân bị BDMCD.....	33
1.4. THUỐC TICAGRELOR.	35
1.4.1. Giới thiệu về ticagrelor.	35
1.4.2. Nghiên cứu lâm sàng về hiệu quả của ticagrelor.	40

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	45
2.1. ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU.....	45
2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	45
2.2.1. Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 1.....	45
2.2.2. Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 2.....	46
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	47
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.....	47
2.3.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu.....	47
2.3.3. Quy trình nghiên cứu.....	48
2.4. XỬ LÝ SỐ LIỆU.....	66
2.5. CÁC BIỆN PHÁP KHẮC PHỤC SAI SỐ.....	68
2.6. CÁC VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU.....	69
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	70
3.1. GIÁ TRỊ CỦA CHỈ SỐ HUYẾT ÁP TÂM THU CỔ CHÂN - CÁNH TAY (ABI) VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH ĐỘNG MẠCH CHI DƯỚI QUA ĐỐI CHIẾU VỚI CHỤP MSCT ĐỘNG MẠCH CHI DƯỚI.....	70
3.1.1. Đặc điểm về giới và tuổi của nhóm nghiên cứu.....	70
3.1.2. Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở nhóm nghiên cứu. ...	71
3.1.3. Tỷ lệ chi dưới bị BDMCD qua chụp MSCT động mạch chi dưới.	72
3.1.4. Đặc điểm tổn thương động mạch chi dưới ở những chi có BDMCD trên phim chụp MSCT động mạch chi dưới.....	73
3.1.5. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng ở nhóm chi bị bệnh.....	76
3.1.6. Giá trị chẩn đoán bệnh động mạch chi dưới của chỉ số ABI khi đối chiếu với phương pháp chụp MSCT.....	77
3.1.7. Một số yếu tố liên quan tới chỉ số ABI.....	80

3.2. SO SÁNH KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG BIẾN CỐ TIM MẠCH CỦA TICAGRELOR VỚI CLOPIDOGREL TRÊN CÁC BỆNH NHÂN BỊ BỆNH ĐỘNG MẠCH CHI DƯỚI.	91
3.2.1. Đặc điểm tuổi, giới của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.	91
3.2.2. Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ tim mạch và tiền sử các bệnh mạch máu của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.	92
3.2.3. Đặc điểm lâm sàng và một số chỉ số sinh hóa trước thời điểm dùng thuốc của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.	94
3.2.4. So sánh tỷ lệ biến cố tim mạch gộp ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng. .	95
3.2.5. So sánh tỷ lệ từng loại biến cố tim mạch ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.	97
3.2.6. So sánh tỷ lệ tử vong ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.	98
3.2.7. So sánh hiệu quả điều trị của ticagrelor với clopidogrel trên tiến triển bệnh lý tại chi dưới.	99
3.2.8. So sánh độ an toàn của ticagrelor với clopidogrel.	104
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.	108
4.1. GIÁ TRỊ CỦA CHỈ SỐ HUYẾT ÁP TÂM THU CỔ CHÂN/CÁNH TAY (ABI) VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH ĐỘNG MẠCH CHI DƯỚI QUA SO SÁNH VỚI CHỤP MSCT ĐỘNG MẠCH CHI DƯỚI.	108
4.1.1. Đặc điểm tuổi, giới của nhóm nghiên cứu.	108
4.1.2. Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ của nhóm nghiên cứu.	109
4.1.3. Đặc điểm tổn thương mạch máu chi dưới trên phim chụp MSCT động mạch chi dưới.	112
4.1.4. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng ở nhóm chi bị bệnh.	115
4.1.5. Giá trị của phương pháp đo chỉ số ABI so với phương pháp chụp MSCT trong chẩn đoán bệnh động mạch chi dưới.	116
4.1.6. Một số yếu tố liên quan tới chỉ số ABI.	118

4.2. SO SÁNH HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG BIẾN CỐ TIM MẠCH CỦA TICAGRELOR VỚI CLOPIDOGREL TRÊN CÁC BỆNH NHÂN BỊ BỆNH ĐỘNG MẠCH CHI DƯỚI.	122
4.2.1. Đặc điểm tuổi, giới của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.....	123
4.2.2. Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ, tiền sử bệnh mạch máu của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.	124
4.2.3. Đặc điểm lâm sàng, ABI và xét nghiệm ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.....	126
4.2.4. So sánh hiệu quả phòng ngừa biến cố tim mạch của ticagrelor với clopidogrel trên đối tượng bệnh nhân bị bệnh động mạch chi dưới. .	128
4.2.5. So sánh tỷ lệ tử vong chung của nhóm dùng ticagrelor với nhóm dùng clopidogrel.	131
4.2.6. So sánh hiệu quả điều trị của ticagrelor so với clopidogrel trên các biến cố ở chi dưới.....	131
4.2.7. So sánh độ an toàn của ticagrelor với clopidogrel.....	133
KẾT LUẬN	136
KIẾN NGHỊ	138
DANH MỤC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Phân loại lâm sàng theo Fontaine và Rhutherford.....	11
Bảng 1.2.	Tiêu chuẩn đánh giá hẹp ĐMCD trên phim chụp MSCT.....	17
Bảng 1.3:	Bệnh nhân có nguy cơ bị bệnh động mạch ngoại biên.....	23
Bảng 1.4:	Khuyến cáo đo ABI lúc nghỉ để chẩn đoán bệnh ĐM ngoại biên..	24
Bảng 3.1:	Phân bố bệnh nhân theo giới.....	70
Bảng 3.2:	Tỷ lệ chi dưới bị BDMCD trên chụp MSCT động mạch chi dưới..	72
Bảng 3.3:	Vị trí động mạch tổn thương.....	73
Bảng 3.4:	Đặc điểm phân bố tổn thương theo số lượng động mạch, số lượng tầng mạch và mức độ hẹp tắc lòng động mạch.	75
Bảng 3.5:	Đặc điểm triệu chứng lâm sàng ở nhóm chi bị bệnh.	77
Bảng 3.6:	Độ nhạy, độ đặc hiệu, tỷ lệ âm tính và dương tính giả của chỉ số ABI trong chẩn đoán BDMCD.	78
Bảng 3.7:	Phân bố mức độ hẹp lòng mạch theo chỉ số ABI	80
Bảng 3.8:	Phân bố số tầng mạch tổn thương theo chỉ số ABI.	81
Bảng 3.9:	Phân bố triệu chứng đau chi dưới theo chỉ số ABI.....	81
Bảng 3.10:	So sánh chỉ số ABI theo triệu chứng đau và bắt mạch chi dưới. 84	
Bảng 3.11:	So sánh trị số trung bình của chỉ số ABI ở nhóm chi có tổn thương một động mạch với nhóm chi tổn thương nhiều động mạch.....	86
Bảng 3.12:	So sánh trị số trung bình của chỉ số ABI ở nhóm có tổn thương một tầng động mạch với nhóm tổn thương nhiều tầng động mạch.....	88
Bảng 3.13:	So sánh trị số trung bình của chỉ số ABI ở nhóm hẹp động mạch với nhóm tắc động mạch.	90
Bảng 3.14:	So sánh tuổi trung bình và tỷ lệ giới của nhóm nghiên cứu với nhóm chứng.	91
Bảng 3.15:	So sánh tỷ lệ một số yếu tố nguy cơ của nhóm nghiên cứu với nhóm chứng.	92
Bảng 3.16:	So sánh tiền sử một số bệnh mạch máu ở nhóm nghiên cứu với nhóm chứng.	93
Bảng 3.17.	So sánh một số đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của nhóm nghiên cứu với nhóm chứng.	94

Bảng 3.18:	Tỷ lệ biến cố tim mạch gộp (gộp các biến cố NMCT, NMN và TVTM) ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng qua mô hình Kaplan- Meier.	95
Bảng 3.19:	So sánh tỷ lệ nhồi máu cơ tim, nhồi máu não và tử vong tim mạch ở nhóm nghiên cứu với nhóm chứng qua mô hình Kaplan- Meier.	97
Bảng 3.20:	So sánh tỷ lệ tử vong của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng qua mô hình Kaplan-Meier.	98
Bảng 3.21:	So sánh tỷ lệ còn triệu chứng đau chi dưới ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.....	100
Bảng 3.22.	So sánh chỉ số ABI của nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng khi kết thúc nghiên cứu.....	100
Bảng 3.23:	So sánh tỷ lệ nhập viện vì triệu chứng thiếu máu chi dưới trầm trọng ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng qua mô hình Kaplan – Meier.	101
Bảng 3.24.	So sánh tỷ lệ tái tưới máu chi dưới ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng qua mô hình Kaplan – Meier.	102
Bảng 3.25:	So sánh tỷ lệ biến cố cắt cụt chi và thời gian trung bình từ khi điều trị đến khi xảy ra biến cố cắt cụt chi của nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng.....	103
Bảng 3.26:	So sánh tỷ lệ chảy máu ở nhóm nghiên cứu với nhóm chứng..	104
Bảng 3.27:	So sánh tỷ lệ một số biến cố chảy máu ở nhóm nghiên cứu với nhóm chứng.	105
Bảng 3.28:	So sánh một số chỉ số huyết học, hóa sinh ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng sau khi kết thúc điều trị.....	106
Bảng 3.29:	So sánh thời gian dùng thuốc trung bình và tỷ lệ bỏ thuốc ở nhóm nghiên cứu với nhóm chứng.	107
Bảng 4.1.	So sánh tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi với một số tác giả khác.....	108

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Phân bố bệnh nhân theo tuổi.....	71
Biểu đồ 3.2:	Phân bố một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở nhóm nghiên cứu..	71
Biểu đồ 3.3:	Phân bố tầng mạch máu bị tổn thương.	74
Biểu đồ 3.4:	trị diện tích dưới đường cong ROC của chỉ số ABI so với phương pháp chụp MSCT động mạch chi dưới.	79
Biểu đồ 3.5:	Tương quan giữa chỉ số ABI với triệu chứng đau chi dưới....	82
Biểu đồ 3.6:	Tương quan giữa chỉ số ABI với mức độ mạch náy.	83
Biểu đồ 3.7:	Tương quan giữa ABI với số lượng động mạch tổn thương. .	85
Biểu đồ 3.8:	Tương quan giữa ABI với số tầng mạch tổn thương.....	87
Biểu đồ 3.9:	Tương quan giữa chỉ số ABI với mức độ hẹp tắc đường kính lòng động mạch.....	89
Biểu đồ 3.10:	So sánh tỷ lệ biến cố tim mạch gộp ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng qua mô hình phân tích hồi quy COX.....	96
Biểu đồ 3.11:	So sánh tỷ lệ tử vong chung của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng qua mô hình phân tích hồi quy COX.	99

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1:	Sơ đồ hệ động mạch chi dưới	3
Hình 1.2:	Công thức hóa học của ticagrelor	36
Hình 1.3:	Cơ chế tác dụng của ticagrelor theo Van Giezen jj	37
Hình 1.4:	Chuyển hóa các thuốc ức chế P2Y12 tại gan	38
Hình 2.1:	Phương tiện đo ABI tại Viện Tim Mạch Trung Ương.	50
Hình 2.2:	Minh họa đo chỉ số ABI.....	51
Hình 2.3:	Minh họa hệ thống máy chụp MSCT 64 dãy.....	54
Hình 2.4:	Hình ảnh xơ vữa động mạch chậu và động mạch đùi hai bên và hẹp khít ĐM đùi nông bên phải đoạn 1/3 giữa	54
Hình 2.5:	minh họa thuốc ticagrelor.	65
Hình 2.6:	Hình minh họa thuốc clopidogrel.	65

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh động mạch chi dưới (BĐMCD) là bệnh lý xơ vữa các động mạch cấp máu cho chi dưới và các nhánh chính của nó dẫn đến giảm lượng máu tới các mô mà động mạch chi phối [1].

Mặc dù tỷ lệ bị bệnh đang tăng nhanh, số ca mắc trên toàn cầu năm 2010 cao hơn 25% so với năm 2000 [2], và làm tăng nguy cơ tử vong (HR= 2,4; $p < 0,0001$), trong đó tử vong tim mạch chiếm tới 75% [3], song BĐMCD tiến triển âm thầm, triệu chứng không điển hình nên dễ bị bỏ sót[4]. Vì vậy cần có một phương pháp chẩn đoán bệnh sớm để điều trị bệnh kịp thời, giúp cải thiện tiên lượng và nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

Hiện nay có nhiều phương pháp chẩn đoán hình ảnh không xâm lấn để chẩn đoán, đặc biệt là phương pháp chụp MSCT có độ chính xác cao ngang bằng với phương pháp chụp động mạch xâm lấn và đang trở thành tiêu chuẩn vàng chẩn đoán BĐMCD[5]. Tuy nhiên, do phương tiện kỹ thuật phức tạp nên phương pháp này không thích hợp để sàng lọc và chẩn đoán sớm bệnh.

Chỉ số huyết áp tâm thu cổ chân - cánh tay (ABI) là tỷ số của huyết áp tâm thu ở cổ chân chia cho huyết áp tâm thu cánh tay. Hiện nay kỹ thuật đo ABI rất đơn giản và được thực hiện bằng phương tiện nhỏ gọn. Nghiên cứu của Lijmer J. G cho thấy phương pháp này có giá trị chẩn đoán cao, với diện tích dưới đường cong ROC đạt tới giá trị 0,95[6]. Vì vậy phương pháp này rất phù hợp để sàng lọc và chẩn đoán sớm BĐMCD.

Về điều trị BĐMCD, nghiên cứu cho thấy thuốc kháng kết tập tiểu cầu giúp làm giảm 23% các biến cố tim mạch [7], vì vậy nhóm thuốc này được Hiệp Hội Tim Mạch Hoa Kỳ khuyến cáo để phòng ngừa biến cố tim mạch ở bệnh nhân bị BĐMCD[8]. Hiện nay clopidogrel là thuốc được chỉ định và sử

dụng phổ biến hàng đầu [8] [9], tuy nhiên nghiên cứu cho thấy đột biến gene CYP2C19 làm suy giảm hiệu quả kháng kết tập tiểu cầu của clopidogrel và làm gia tăng các biến cố tim mạch [10]. Xuất phát từ hạn chế này của clopidogrel, việc nghiên cứu nhằm tìm ra những thuốc kháng kết tập tiểu cầu mới tốt hơn để điều trị các bệnh lý mạch máu do xơ vữa là cần thiết.

Ticagrelor là thuốc kháng kết tập tiểu cầu mới, với ưu điểm là không phải chuyển hóa qua gan thành dạng có tác dụng dược lý như clopidogrel. Nghiên cứu PLATO [11] trên bệnh động mạch vành cho thấy ticagrelor có hiệu quả hơn clopidogrel trong phòng ngừa các biến cố tim mạch (HR= 0,84; p= 0,0003) mà không làm tăng nguy cơ chảy máu. Phân tích nhóm bệnh nhân có kèm theo BDMCD trong nghiên cứu này cũng cho thấy kết quả tương tự, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê [12]. Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào tiến hành trên bệnh nhân bị BDMCD để khẳng định xem liệu ticagrelor có thực sự ưu thế hơn so với clopidogrel trong phòng ngừa biến cố tim mạch trên đối tượng bệnh nhân này hay không?

Với mục đích đánh giá giá trị chẩn đoán của phương pháp đo chỉ số ABI và hiệu quả phòng ngừa biến cố tim mạch của ticagrelor so với clopidogrel trên bệnh nhân bị BDMCD chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với hai mục tiêu sau:

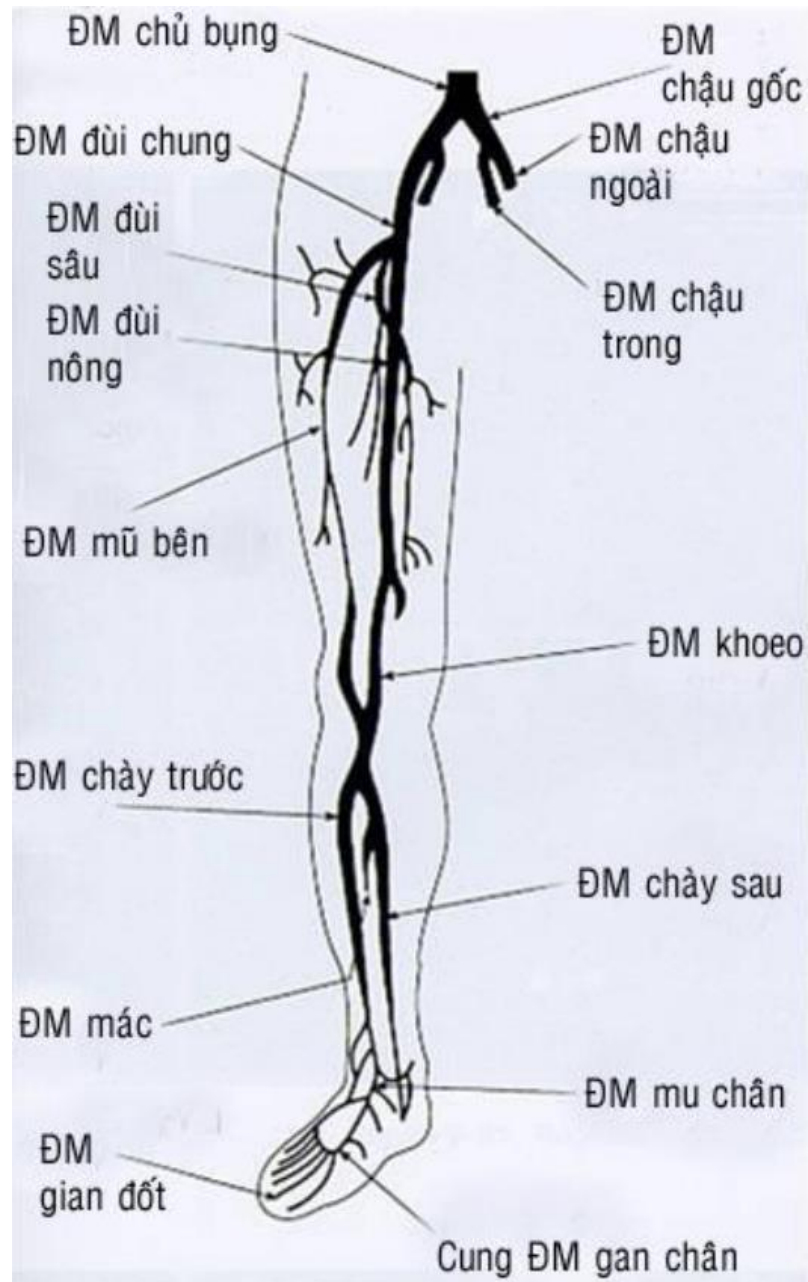
- 1. Đánh giá giá trị của chỉ số ABI và một số yếu tố liên quan trong chẩn đoán bệnh động mạch chi dưới có đối chiếu với phương pháp chụp MSCT.***
- 2. So sánh kết quả điều trị dự phòng biến cố tim mạch của ticagrelor với clopidogrel trên các bệnh nhân bị bệnh động mạch chi dưới.***

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. BỆNH ĐỘNG MẠCH CHI DƯỚI.

1.1.1. Sơ lược giải phẫu hệ động mạch chi dưới [13].



Hình 1.1: Sơ đồ hệ động mạch chi dưới [13].

- Động mạch (ĐM) chậu gốc: ĐM chủ bụng chạy đến ngang đốt sống thắt lưng 4 - 5 thì chia thành hai ĐM chậu gốc. ĐM chậu gốc chạy dài khoảng 5 - 6 cm thì chia thành ĐM chậu ngoài và ĐM chậu trong.
- ĐM chậu trong: chia ra các nhánh cung cấp máu cho các tạng ở khung chậu và góp phần tạo nên bàng hệ trong trường hợp bệnh lý.
- ĐM chậu ngoài: tiếp theo ĐM chậu gốc, chạy xuống dọc theo cơ thắt lưng lớn, tới sau điểm giữa dây chằng bẹn thì đổi tên thành ĐM đùi chung.
- ĐM đùi chung: tiếp tục chạy xuống theo hướng hơi chệch ra ngoài. Đến khoảng 4cm dưới dây chằng bẹn thì chia thành ĐM đùi nông và ĐM đùi sâu.
- ĐM đùi sâu: là nhánh lớn nhất đóng vai trò chính trong cấp máu cho vùng đùi.
- ĐM đùi nông: tiếp theo ĐM đùi chung ở dưới dây chằng bẹn 4 - 5 cm và chạy tiếp theo trục của ĐM đùi chung xuống tới lỗ gân cơ khép thì đổi tên thành ĐM khoeo.
- ĐM khoeo: tiếp theo ĐM đùi nông, bắt đầu từ lỗ gân cơ khép tới bờ dưới cơ khoeo thì chia hai nhánh là ĐM chày trước và thân chày mác.
- ĐM chày trước: là nhánh đầu tiên bắt nguồn từ ĐM khoeo. Bắt đầu từ bờ dưới cơ khoeo đi qua bờ trên màng gian cốt ra khu cẳng chân trước, tiếp tục đi xuống tới giữa hai mắt cá rồi chui qua mạc hãm giữa các gân duỗi, đổi tên thành ĐM mu chân.
- ĐM chày sau: là nhánh tận chính tách ra từ thân chày mác, tiếp tục đi xuống đến 1/3 dưới cẳng chân thì hơi chệch vào trong để vào rãnh cơ gấp dài ngón cái ở mặt trong xương gót chia làm hai nhánh tận là ĐM gan chân trong và ĐM gan chân ngoài.
- ĐM mác: tách từ thân chày mác độ 2 - 3 cm dưới cơ khoeo rồi chạy song song với ĐM chày sau, tận hết cho các nhánh tới cổ chân và gót.

1.1.2. Khái niệm và dịch tễ học bệnh động mạch chi dưới.

1.1.2.1. Khái niệm bệnh động mạch chi dưới.

Bệnh động mạch chi dưới được định nghĩa là bệnh lý xơ vữa các động mạch cấp máu cho chi dưới, bao gồm một trong các động mạch sau: động mạch chậu, động mạch đùi, động mạch khoeo, động mạch chày, động mạch mác và các nhánh chính của nó [1][14].

1.1.2.2. Tỷ lệ mắc bệnh.

- Tỷ lệ bị mắc bệnh.
 - Tỷ lệ bệnh nhân bị BDMCD chiếm từ 3- 12% tùy theo từng quần thể dân số nghiên cứu [15], [16].
 - Nghiên cứu dịch tễ trên phạm vi toàn cầu mới cập nhật năm 2019 cho thấy: tỷ lệ bị bệnh ở độ tuổi 25- 29 là 2,65%; ở độ tuổi 45- 49 là 4,89%; ở độ tuổi 65- 69 là 9,65%; tăng lên tới tỷ lệ 19,28% ở độ tuổi 85- 89 và 24,65% ở tuổi trên 90 [17].
 - Tỷ lệ bệnh cao hơn ở nam giới, chủng tộc gốc Phi Châu, những gia đình có tiền sử bệnh tim mạch và ở những người có nhiều yếu tố nguy cơ xơ vữa[17].
- Về số lượng bệnh nhân:
 - Theo nghiên cứu của Fowkes FG, Rudan D và CS: năm 2010 số bệnh nhân bị BDMCD trên toàn cầu là 202 triệu, ở khu vực Đông Nam Châu Á có 54,8 triệu[2].
 - Các nghiên cứu dịch tễ khác cho thấy: năm 2010 số lượng bệnh nhân ở châu Âu và Bắc Mỹ là 27 triệu người, riêng Hoa Kỳ là xấp xỉ 8,5 triệu người [18].
 - Trong vòng một thập kỷ từ năm 2000 đến năm 2010 số lượng bệnh nhân trên toàn thế giới đã tăng lên 25%, trong đó tỷ lệ tăng ở các quốc

gia có thu nhập thấp và trung bình là 28,7%; so với các nước có thu nhập cao là 13,1% [2].

- Kết quả phân tích cập nhật năm 2019 của Peige Song và CS cho thấy trên toàn cầu có 236,2 triệu người bị BDMCD vào năm 2015. Trong đó 72,9% số bệnh nhân nằm ở các nước có thu nhập thấp[17]

1.1.2.3. Các yếu tố nguy cơ của bệnh động mạch chi dưới.

- BDMCD cũng có các yếu tố nguy cơ tương tự như các bệnh tim mạch do xơ vữa khác. Trong số các yếu tố nguy cơ đó thì đái tháo đường và hút thuốc lá là hai yếu tố nguy cơ gây BDMCD mạnh mẽ nhất.
- Đái tháo đường (ĐTĐ): Kết quả từ nghiên cứu NHANES cho thấy bệnh đái tháo đường làm tăng nguy cơ bệnh động mạch chi dưới với OR= 2,71 (95% CI: 1,03- 7,12) [19]. ĐTĐ cũng làm tăng tỷ lệ đau cách hồi, tăng tỷ lệ cắt cụt chi và tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân bị BDMCD [20], [21].
- Hút thuốc lá: Hút thuốc lá làm tăng hủy hoại tế bào nội mạc, tăng sinh cơ trơn, tăng viêm, tăng kết tập tiểu cầu, tăng trương lực mạch máu, do đó làm tăng tiến triển xơ vữa động mạch. Đây là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất của nhóm BDMCD. Theo nghiên cứu NHANES thì hút thuốc lá làm tăng nguy cơ bệnh động mạch chi dưới với OR= 3,39 (95% CI: 2,58-4,46) [19]. Nghiên cứu FRAMINGHAM chỉ ra rằng khi số thuốc lá bệnh nhân hút tăng lên 10 điếu/ ngày thì nguy cơ đau cách hồi lên 1,4 lần [20].
- Tăng huyết áp (THA): THA là một trong những yếu tố nguy cơ chính của bệnh lý xơ vữa động mạch nói chung và BDMCD nói riêng. Tỷ lệ THA ở bệnh nhân bị BDMCD là 60% [22], cao gấp 2 lần tỷ lệ này ở quần thể dân số người trưởng thành (30%) [23]. Ngược lại: theo NHANES thì THA làm tăng nguy cơ BDMCD với OR= 1,75 [16], còn theo nghiên cứu FRAMINGHAM thì THA làm tăng nguy cơ BDMCD lên gấp đôi [20].

- Rối loạn lipid máu (RLLP): Nghiên cứu FRAMINGHAM cho thấy những người có cholesterol toàn phần trên 7 mmol/l làm tăng nguy cơ bị đau cách hồi lên 2 lần [20]; còn theo NHANES thì RLLP làm tăng nguy cơ BDMCD với OR= 1,68 [19]. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng tỷ số giữa cholesterol toàn phần/ HDL cholesterol là một yếu tố dự báo độc lập mạnh mẽ nhất của BDMCD [24].
- Hội chứng chuyển hóa (HCCH): Một nghiên cứu cắt ngang cho thấy 60% bệnh nhân bị BDMCD có hội chứng chuyển hóa, nhưng mức độ nặng của hội chứng chuyển hóa không tương quan với mức độ nặng của BDMCD [25]. Một nghiên cứu thuần tập theo dõi 27.111 phụ nữ ban đầu không có bệnh mạch máu trong 13,3 năm cho thấy phụ nữ bị HCCH có nguy cơ bị BDMCD cao hơn 62% so với người không có hội chứng này [26].
- Tăng homocystein máu: Homocystein được cho là làm tăng sinh tế bào cơ trơn, thúc đẩy viêm thành mạch máu, làm tăng nồng độ của chất ức chế hoạt hóa plasminogen và ức chế giải phóng nitro oxid từ tế bào nội mạch, do đó tăng tạo huyết khối và hẹp mạch máu, tăng tiến triển của BDMCD [27]. Ở chiều ngược lại thì tỷ lệ bệnh nhân bị BDMCD có tăng nồng độ homocystein lên tới 41% [28].

1.1.2.4. Nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân bị bệnh động mạch chi dưới.

1.1.2.4.1. Sự kết hợp BDMCD với các bệnh mạch máu khác.

Vì bệnh ĐMCD, bệnh động mạch vành, bệnh động mạch não là những biểu hiện khác nhau của tình trạng xơ vữa động mạch nên trên lâm sàng ba bệnh lý này thường đi cùng với nhau.

- Sự kết hợp BDMCD với bệnh động mạch vành.
 - Theo TASC II (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus II) thì 40- 60% bệnh nhân bị BDMCD có kèm theo bệnh động mạch vành [29]. Nghiên

cứu PARTNERS sàng lọc trên 6.979 bệnh nhân trên 50 tuổi có nguy cơ tim mạch cho thấy: tỷ lệ bệnh nhân bị BDMCD là 29% và trong số bệnh nhân bị BDMCD này có tới 60% có kèm theo bệnh ĐMV [4].

- Ngược lại trên bệnh nhân bị bệnh ĐMV: Kết quả của tác giả Lee JY và cộng sự sàng lọc trên 2.543 bệnh nhân bị bệnh ĐMV cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có kèm theo BDMCD là 15,9% [30]. Theo nghiên cứu của Ness J thì 2% bệnh nhân bị bệnh ĐMV có kèm theo BDMCD [31]. Còn theo TASCII thì tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh ĐMV có kèm theo BDMCD là từ 10- 30% [29].
- Sự phối hợp BDMCD với bệnh động mạch não và động mạch thận.
 - Theo TASCII thì có 25- 50% bệnh nhân đau cách hồi có kèm theo bệnh động mạch cảnh [29]. Còn theo kết quả của Kurvers H.A và CS sàng lọc trên 2.274 bệnh nhân nguy cơ xơ vữa động mạch thì tỷ lệ bệnh nhân có hẹp động mạch cảnh trong ở nhóm bệnh nhân bị BDMCD là 12,5%; tỷ lệ này cao hơn nhiều so với nhóm bệnh nhân bị bệnh ĐMV (3,1%) [32]. Ở chiều ngược lại, theo tác giả Ness J và CS thì tỷ lệ bệnh nhân đột quy não có kèm theo BDMCD là 28% [31].
 - Leetouwre T.C nghiên cứu trên 386 bệnh nhân có can thiệp tái tưới máu động mạch chi dưới, kết quả cho thấy có 126 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 33%) có kèm theo hẹp động mạch thận trên 50% [33]. Còn theo TASC II thì tỷ lệ hẹp động mạch thận ở quần thể dân số THA chỉ là 3%, tuy nhiên trên quần thể bệnh nhân bị BDMCD thì tỷ lệ này lên tới 23- 42%. Ở chiều ngược lại, các nghiên cứu chỉ ra rằng hẹp động mạch thận làm tăng nguy cơ BDMCD lên 2- 3 lần [29].

1.1.2.4.2. Nguy cơ biến cố tim mạch và tử vong ở bệnh nhân bị BDMCD.

Nguy cơ các biến cố tim mạch và tử vong ở bệnh nhân bị BDMCD phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh và giá trị của chỉ số ABI. Theo nghiên cứu của Cea Soriano L và CS thì BDMCD làm tăng nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân với HR= 1,43 (95% CI: 1,41- 1,68); tăng nguy cơ biến cố tim mạch (NMCT, NMN, TVTM) với HR= 1,71 (95% CI: 1,65- 1,77) [33].

- Ở nhóm bệnh nhân đau cách hồi và không có triệu chứng.
 - Tỷ lệ biến cố tim mạch (gồm nhồi máu cơ tim, nhồi máu não và tử vong tim mạch) là 5- 7%/ năm. Tỷ lệ nhồi máu không gây tử vong hàng năm là 2- 3% và nguy cơ đau thắt ngực ở bệnh nhân bị BDMCD cao hơn 2- 3 lần so với những người cùng độ tuổi.
 - Tỷ lệ tử vong sau 5 năm là 30%, tỷ lệ này lên tới 70% sau 15 năm theo dõi. Nguyên nhân tử vong do tim mạch chiếm tới 75% (40- 60% do bệnh ĐMV; 10- 20% do nhồi máu não, do phình động mạch chủ khoảng 10%) và chỉ có 20- 30% tử vong ở BDMCD là không phải do nguyên nhân mạch máu [29].
- Ở bệnh nhân thiếu máu chi mức độ trầm trọng.

Tiên lượng tại chỗ và toàn thân sau một năm của bệnh động mạch chi dưới giai đoạn thiếu máu trầm trọng như sau [34]:

- Tỷ lệ cắt cụt chi: 25%.
- Tỷ lệ tử vong tim mạch: 25%.
- Tỷ lệ bệnh nhân sống với 2 chi còn nguyên vẹn: 50%.

1.1.3. Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh động mạch chi dưới.

1.1.3.1. Triệu chứng cơ năng.

- Biểu hiện triệu chứng cơ năng của BDMCD phụ thuộc vào vị trí, mức độ hẹp tắc của động mạch cũng như sự phát triển của tuần hoàn bàng hệ. Bệnh nhân có thể không có biểu hiện đau, đau không điển hình, đau cách hồi điển hình hoặc biểu hiện thiếu máu chi dưới nặng và hoại tử.
- Theo AHA/ACC năm 2005 [35] thì tỷ lệ các biểu hiện lâm sàng của BDMCD tại thời điểm chẩn đoán như sau: không có biểu hiện lâm sàng: 20- 50%, đau chân không điển hình: 40- 50%, đau cách hồi điển hình: 10- 35% và tỷ lệ thiếu máu chi dưới trầm trọng là 1- 2%.

1.1.3.1.1. Đau cách hồi.

- Đặc điểm đau cách hồi do mạch máu: cảm giác co rút hoặc đau ở vị trí hông, đùi hoặc cẳng chân khởi phát thường do đi bộ, với khoảng cách đi bộ gây đau thường khá cố định và triệu chứng đỡ khi nghỉ ngơi [29].
- Vị trí đau cách hồi có thể là ở hông, đùi, bắp chân, bàn chân, hay kết hợp tùy theo vị trí mạch máu tổn thương. Đau ở hông thường do tổn thương động mạch chủ - chậu, đau ở đùi thường do tổn thương động mạch đùi chung, đau bắp chân do tổn thương động mạch đùi nông hoặc động mạch khoeo, còn đau bàn chân thường có tổn thương động mạch chày hoặc mác.
- Mức độ đau của bệnh nhân cũng rất thay đổi. Đau cách hồi nhẹ với khoảng cách đi được ≥ 500 m, đau vừa đến nặng với khoảng cách đi được ≤ 200 m. Những bệnh nhân thiếu máu chi dưới mức độ trầm trọng sẽ có biểu hiện đau cả khi nghỉ, đau tăng lên khi đi lại, khi gác chân cao, về đêm, đau giảm ở tư thế ngồi thõng chân. Kèm với đau có thể thấy chân bị bệnh nhỏ, rụng lông, tím, lạnh, mất mạch, loét lâu lành, hoặc hoại tử khô đầu chi.

Bảng 1.1. Phân loại lâm sàng theo Fontaine và Rutherford

Fontaine		Rutherford		
Giai đoạn	Lâm sàng	Độ	Loại	
I	Không triệu chứng	0	0	Không triệu chứng
IIa	Đau cách hồi nhẹ	I	1	Đau cách hồi nhẹ
IIb	Đau cách hồi vừa đến nặng	I	2	Đau cách hồi vừa
		I	3	Đau cách hồi nặng
III	Đau chi khi nghỉ	II	4	Đau chi khi nghỉ
IV	Loét hoặc hoại tử chi	III	5	Mất tổ chức ít
		III	6	Mất tổ chức nhiều

1.1.3.1.2. Đau chi không điển hình.

- Triệu chứng đau chi dưới không điển hình thường do bệnh nhân ít hoạt động thể lực hoặc có bệnh lý phối hợp như bệnh ĐTĐ, bệnh lý thần kinh, cột sống, cơ xương khớp.
- Bệnh nhân đau cách hồi điển hình thường đau khi đi lại, cơn đau làm bệnh nhân buộc phải ngừng đi và triệu chứng sẽ giảm khi nghỉ khoảng 10 phút. Bệnh nhân đau không điển hình có thể cũng đau khi đi lại nhưng đau không làm bệnh nhân phải dừng lại nghỉ hoặc bệnh đau làm bệnh nhân phải dừng lại nghỉ nhưng triệu chứng không đỡ khi nghỉ trên 10 phút hoặc bệnh nhân có những lần khởi phát đau cả trong lúc nghỉ ngơi[29],[35] .
- Bệnh nhân đau chi dưới không điển hình do BDMCD cần phân biệt với đau do nhóm bệnh lý cơ xương khớp, thần kinh, hoặc các nguyên nhân mạch máu khác như: huyết khối do phình mạch, bóc tách động mạch,

thuyên tắc động mạch cấp, viêm tắc mạch, các u chèn ép từ bên ngoài... [4], [36].

1.1.3.2. Khám lâm sàng chi dưới.

- Những người có nguy cơ cao bị BDMCD gồm: Người trên 65 tuổi; người 50- 60 tuổi có một yếu tố nguy cơ xơ vữa động mạch như ĐTĐ, THA, RLLP máu, ĐTĐ và một yếu tố nguy cơ tim mạch khác cần được thăm khám lâm sàng chi dưới cẩn thận. Tuy nhiên nhiều bệnh nhân bị BDMCD không có biểu hiện lâm sàng rõ ràng [37], [38], [39]. Có thể phát hiện các triệu chứng sau khi thăm khám:
- Nhìn có thể phát hiện các triệu chứng: teo cơ làm chi bị bệnh nhỏ hơn chi lành, rụng lông, biến dạng móng. Khi thiếu máu chi trầm trọng thấy da tím, có thể có hoại tử khô ở đầu chi.
- Sờ có thể thấy chi bị bệnh lạnh hơn. Bắt mạch để phát hiện mạch yếu hoặc mất mạch ở bẹn, khoeo, chày trước, chày sau.
- Nghe có thể phát hiện tiếng thổi tại vị trí động mạch đùi hoặc khoeo.

1.1.3.3. Một số phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng.

1.1.3.3.1. Đo chỉ số huyết áp tâm thu cổ chân – cánh tay (chúng tôi xin trình bày kỹ trong mục 1.2).

- Chỉ số huyết áp tâm thu cổ chân cánh tay ABI (Ankle- Brachial Index) là tỷ lệ giữa huyết áp tâm thu cao nhất đo ở cổ chân (ĐM mu chân hoặc ĐM chày sau) với huyết áp tâm thu cao nhất đo ở cánh tay [40].
- Do kỹ thuật đơn giản và có độ chính xác cao nên đo chỉ số ABI được ACC/AHA khuyến cáo đầu tiên trong sàng lọc ở người có nguy cơ cao hoặc có triệu chứng nghi ngờ bị bệnh động mạch chi dưới [8].

1.1.3.3.2. Siêu âm động mạch chi dưới.

- Hiện nay sử dụng kỹ thuật siêu âm triplex. Kỹ thuật này là sự kết hợp của cả 3 kỹ thuật siêu âm trong cùng một hệ thống, bao gồm: siêu âm hai chiều, siêu âm doppler màu, siêu âm doppler xung. Kỹ thuật này không những được chỉ định trong chẩn đoán bệnh mà còn có giá trị cao trong theo dõi sau can thiệp mạch và bắc cầu nối [41], [42].
- Đánh giá trên siêu âm 2D: vị trí, hình thái mảng xơ, vôi hóa, loét trên mảng xơ; đánh giá tình trạng hẹp (so với bên lành), tắc toàn bộ lòng động mạch, huyết khối trong lòng động mạch, phình động mạch, tuần hoàn bàng hệ thay thế.
- Trên siêu âm doppler màu và doppler xung: cung cấp những thông tin quan trọng về dòng chảy và huyết động.

1.1.3.3.3. Chụp cộng hưởng từ động mạch (MRI).

- Các kỹ thuật chụp cộng hưởng từ trong chẩn đoán bệnh động mạch chi dưới gồm kỹ thuật 2D, 3D có hoặc không bơm thuốc đối quang từ.
- Khi so sánh với chụp mạch cản quang trong phát hiện hẹp tắc động mạch chi dưới thì độ nhạy và độ đặc hiệu của chụp cộng hưởng từ mạch là 93% và 100% tương ứng[43]
- Khi so sánh với chụp cắt lớp vi tính thì chụp MRI có độ phân giải thấp hơn, dễ bị nhiễu ảnh do các vật nhân tạo như clip, stent và không chụp được những bệnh nhân có máy tạo nhịp, máy phá rung hay van cơ học.
- Phương pháp này được chỉ định thay thế chụp cắt lớp vi tính ở những bệnh nhân dị ứng thuốc cản quang iode.

1.1.3.3.4. Chụp cắt lớp vi tính đa dãy động mạch (MSCT: Multi-Slide Computer Tomography).

- Giới thiệu về chụp cắt lớp vi tính đa dãy[44][45].

Hệ thống chụp cắt lớp vi tính do Hounsfield phát minh gồm một hệ thống phát tia XQ và nhiều đầu dò đặt đối diện với bóng XQ. Hệ thống này quay quanh một đường tròn của một mặt phẳng vuông góc với trục cơ thể. Chùm tia XQ đi qua một cửa sổ hẹp (vài milimet) qua cơ thể bị hấp thụ một phần, phần còn lại sẽ được đầu dò ghi lại. Kết quả ghi được ở rất nhiều vị trí khác nhau trên cùng một lớp cắt cơ thể sẽ được chuyển vào bộ nhớ của một máy vi tính để phân tích và cho hình ảnh. Phương pháp này cho phép phân biệt các cấu trúc trên cùng một mặt phẳng có độ chênh lệch tỷ trọng 0,5%.

Từ khi hệ thống chụp cắt lớp đầu tiên ra đời năm 1971, kỹ thuật này liên tục được phát triển với nhiều thế hệ máy ra đời để tạo chất lượng hình ảnh tốt hơn và thời gian chụp nhanh hơn.

Máy chụp cắt lớp đa dãy (MSCT: Multi Slide Computer Tomography) ra đời từ những năm 1990 cho phép chụp đồng thời nhiều lớp cắt khác nhau. Với bề dày của lớp cắt mỏng hơn và thời gian chụp rất ngắn, phương pháp chụp này cho chất lượng hình ảnh tốt với độ phân giải cao và có thể dựng hình với những cơ quan hoạt động nhanh như chụp động mạch vành.

Chụp mạch máu bằng máy MSCT có tiêm thuốc cản quang đường tĩnh mạch: Hình ảnh mạch máu có thể được thể hiện trên từng lát cắt hoặc có thể được tái tạo trong không gian ba chiều (có thể bao gồm hoặc xóa khung xương và các tạng trong hình ảnh tái tạo) cho phép nhìn mạch máu dưới nhiều góc độ khác nhau. Phương pháp chụp cắt lớp mạch máu đa dãy với độ dày lớp cắt rất mỏng cho phép đánh giá chi tiết giải phẫu mạch máu như: khẩu kính mạch máu, độ dài tổn thương, mảng xơ vữa, huyết khối, phình mạch, giả

phình, bẫy trám khoeo, cung cấp những thông tin quan trọng để định hướng chiến lược tái tưới máu.

Các kỹ thuật xử lý ảnh trong chụp cắt lớp vi tính đa dãy:

- MPR (multiplanar reformation): là kỹ thuật tái tạo đa mặt cắt bằng cách chồng các lát cắt lại với nhau. Phần mềm này sẽ giúp cắt khối thể tích đó theo các hướng khác nhau và tạo hình ảnh.
 - MIP (maximum intensity projection): là kỹ thuật dùng hiển thị cường độ cao nhất từ các thể tích khối của lát cắt theo các hướng chiếu khác nhau. Kỹ thuật này sử dụng chủ yếu cho hình ảnh mạch máu.
 - VRT (volume rendering technigue): là kỹ thuật cho phép hiển thị tốt nhất thể tích vật thể dưới dạng bản trong suốt, các vật thể khác nhau vẫn thấy được và không bị chồng mất nhau trên hình.
- Khuyến cáo chụp MSCT động mạch chi dưới ở bệnh nhân bị BDMCD.
 - Chỉ định chụp MSCT để đánh giá hình thái và giải phẫu tổn thương động mạch chi dưới nhằm đưa ra chiến lược và lựa chọn phương pháp tái tưới máu khi bệnh nhân có chỉ định tái tưới máu chi dưới[8]. Những trường hợp có chỉ định tái tưới máu chi dưới bao gồm:
 - Đau cách hồi mức độ nặng làm mất khả năng thực hiện các hoạt động sinh hoạt thông thường và các hoạt động khác quan trọng với bệnh nhân.
 - Đau cách hồi không đáp ứng với điều trị nội khoa.
 - Bệnh nhân có triệu chứng thiếu máu chi trầm trọng.
 - Hình ảnh xơ vữa động mạch trên phim chụp MSCT chi dưới[46].

Các hình ảnh được xử lý, phân tích bằng phần mềm chuyên dụng phân tích xơ vữa. Các phần mềm này nhận biết được cả các mảng xơ vữa và thành

động mạch trên hình ảnh chụp. Tỷ trọng các tổ chức khác nhau được hiển thị bằng các màu sắc khác nhau. Tổ chức mỡ (tỷ trọng: -100- 29H) hiển thị màu đỏ, tổ chức xơ (tỷ trọng 30- 189H) hiển thị màu xanh da trời, tổ chức canxi hóa (tỷ trọng: 350- 1000H) hiển thị màu vàng, lòng mạch (tỷ trọng 190- 349H) hiển thị màu xanh lá cây, thành động mạch thông thường hiển thị màu da cam. Tiêu chuẩn chẩn đoán mảng xơ vữa dựa trên đo tỷ trọng trên phim chụp MSCT động mạch như sau:

- Mảng mỡ đơn thuần: tỷ trọng < 30 đơn vị HU.
 - Mảng xơ: tỷ trọng 30- 150 đơn vị HU.
 - Mảng xơ vữa hỗn hợp (thành phần canxi chiếm < 50%): tỷ trọng 150- 220 HU.
 - Mảng xơ vữa vôi hóa nhiều (thành phần canxi chiếm > 50%): tỷ trọng > 220 HU.
- Đánh giá hẹp tắc động mạch chi dưới qua chụp MSCT.
 - Hình ảnh tổn thương trên chụp MSCT của hẹp tắc động mạch chi dưới là hình giảm khẩu kính đột ngột của động mạch hay mất liên tục của động mạch trên một đoạn nhất định[47][48].
 - Đánh giá mức độ hẹp tắc động mạch dựa vào tiêu chuẩn NASCET và CORMIER [49].
 - ✓ Xác định tỷ lệ hẹp % theo phương pháp NASCET:
 - d = đường kính chỗ hẹp nhất.
 - D = đường kính động mạch bình thường.
 - $\% \text{ hẹp} = [1 - (d/D)] \times 100\%$

- ✓ Phương pháp so sánh diện tích theo CORMIER:

S1: Diện tích lòng mạch còn lại tại vị trí hẹp nhất.

S2: Diện tích của lòng động mạch.

$$\% \text{ hẹp} = [1 - (S1/S2)] \times 100\%$$

- ✓ Tiêu chuẩn đánh giá hẹp động mạch chi dưới trên phim chụp MSCT.

Bảng 1.2. Tiêu chuẩn đánh giá hẹp ĐMCD trên phim chụp MSCT.

Tiêu chuẩn hẹp	Nhẹ	Vừa	Nặng
% hẹp theo NASCET		50- 70%	> 70%
% hẹp theo CORMIER	< 75%	75- 91%	> 91%

- Giá trị của chụp MSCT động mạch chi dưới.
 - Ngoài đánh giá hẹp, tắc động mạch thì chụp cắt lớp vi tính đa dãy mạch máu còn cho phép đánh giá các tổ chức xung quanh mạch máu, qua đó phát hiện nguyên nhân gây hẹp tắc như: phình động mạch, bẫy khoeo, nang lớp áo ngoài [50].
 - Phương pháp này có giá trị tương đương với chụp động mạch có tiêm thuốc cản quang trong phát hiện tổn thương hẹp tắc trên 50% động mạch với độ nhạy và độ đặc hiệu là 99,2% và 99,1% tương ứng [51][52] [53].
 - Tuy nhiên chụp cắt lớp vi tính đa dãy mạch máu có chống chỉ định khi bệnh nhân suy thận hoặc dị ứng với thuốc cản quang iode.

1.1.3.3.5. Chụp động mạch tiêm thuốc cản quang qua đường động mạch (DSA).

- Chụp động mạch cản quang động mạch chi dưới là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán bệnh động mạch chi dưới.

- Phương pháp này đánh giá cả về giải phẫu và huyết động như: vị trí của tổn thương, số lượng tổn thương, mức độ lan rộng của các tổn thương, tình trạng thành mạch cũng như đặc điểm của hẹp ĐM. Ngoài ra còn cho phép xác định tuần hoàn phụ, tình trạng của hệ mạch ở phía sau chỗ tổn thương, tổn thương do VXĐM hay không? Qua đó hướng dẫn chiến lược tái tưới máu bằng can thiệp mạch hay mổ bắc cầu nối động mạch [53].
- Tuy nhiên, do đây là phương pháp chẩn đoán xâm nhập và có nhiều phương pháp ghi hình không xâm lấn khác có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nên chụp mạch chi dưới DSA không được chỉ định để chẩn đoán và đánh giá giải phẫu động mạch ở bệnh nhân không có triệu chứng mà chỉ được chỉ định ở những bệnh nhân bị BDMCD có chỉ định can thiệp tái tưới máu [54], [55].

1.1.4. Điều trị bệnh động mạch chi dưới.

1.1.4.1. Thay đổi lối sống, kiểm soát các yếu tố nguy cơ.

Bệnh nhân bị BDMCD cần tích cực thay đổi lối sống, tăng vận động thể chất, bỏ thuốc lá, kiểm soát đường máu, điều trị THA để phòng ngừa các biến cố tim mạch.

- Ngừng hút thuốc lá: Các nghiên cứu chỉ ra rằng ngừng hút thuốc lá làm giảm tiến triển mảng xơ vữa ở động mạch chi dưới tổn thương và giảm nguy cơ các biến cố tim mạch [56], [57], [58].
- Kiểm soát đái tháo đường và tăng huyết áp: ĐTĐ và THA là các yếu tố nguy cơ chính của BDMCD. Các nghiên cứu cho thấy kiểm soát tốt đường huyết và tình trạng THA làm giảm biến cố ở chi dưới ở bệnh nhân bị BDMCD [59][60][61][62].

- Thuốc hạ lipid máu (statin): Statin được chỉ định cho tất cả mọi bệnh nhân bị BDMCD với mức khuyến cáo IA [8]. Thuốc statin không những có lợi ích phòng ngừa biến cố tim mạch mà còn làm giảm tiến triển của mảng xơ vữa động mạch chi bị bệnh và làm giảm nhẹ triệu chứng ở chi [63], [64], [65]. Mục tiêu là LDL - cholesterol < 100 mg/dl (2,6 mmol/l). Ở những bệnh nhân nguy cơ rất cao (kèm theo nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch, không kiểm soát được các yếu tố nguy cơ, có hội chứng động mạch vành cấp) thì cần đạt mức LDL - cholesterol < 70 mmg/dl (1,8 mmol/l) [35].
- Thuốc kháng kết tập tiểu cầu: Thuốc kháng kết tập tiểu cầu có vai trò quan trọng trong việc ngăn ngừa các biến cố tim mạch ở bệnh nhân bị BDMCD (chúng tôi xin trình bày cụ thể trong mục 1.3)
- Tập luyện phục hồi chức năng chi dưới: Việc tập luyện làm tăng tuần hoàn bàng hệ, cải thiện chức năng tế bào nội mạc, tăng cường chuyển hóa của hệ cơ xương, cải thiện độ nhớt máu, nâng cao khả năng lấy oxy của mô, giảm đáp ứng viêm [66], do đó làm giảm nguy cơ các biến cố tim mạch và cải thiện rõ các triệu chứng đau cách hồi [67], [68], [69], [70].

1.1.4.2. Các thuốc điều trị nội khoa ở bệnh nhân bị BDMCD.

1.1.4.2.1. Cilostazol

- Cilostazol là một chất ức chế men phosphodiesterase type III. Chất này có tác dụng giãn trực tiếp động mạch, ngoài ra còn có tác dụng kháng ngưng tập tiểu cầu, tăng nhẹ HDL - cholesterol, giảm nhẹ triglycerid và ức chế tăng sinh của tế bào nội mạc mạch máu [71].
- Đây là nhóm thuốc được lựa chọn hàng đầu để giảm triệu chứng cho bệnh nhân đau cách hồi.

- Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy cilostazol ưu thế hơn so với pentoxifylline và làm cải thiện triệu chứng đau chi dưới, làm tăng quãng đường đi bộ không đau ở bệnh nhân bị BDMCD có triệu chứng [72], [73].

1.1.4.2.2. Pentoxifylline:

- Pentoxifylline là một dẫn xuất của nhóm methylxanthine. Cơ chế tác dụng của thuốc là làm tăng khả năng mềm mại của hồng cầu, cải thiện độ nhớt máu, giảm nồng độ fibrinogen huyết tương và giảm kết tập tiểu cầu.
- Các nghiên cứu lâm sàng hiện nay cho thấy pentoxifylline không có hiệu quả trong điều trị đau cách hồi [72][74], nên thuốc này không được ACC/AHA 2016 khuyến cáo trong điều trị đau cách hồi [81].

1.1.4.2.3. Prostaglandin E1

- Là một chất giãn mạch và chống ngưng tập tiểu cầu. Tuy nhiên thuốc này nhanh chóng mất tác dụng tại phổi và phải dùng đường tĩnh mạch với liều cao.
- AHA/ACC khuyến cáo dùng prostaglandin E1 đường truyền tĩnh mạch trong 7- 28 ngày để giảm đau và tăng liền vết thương ở bệnh nhân thiếu máu chi trọng với mức chỉ định nhóm IIb[35].
- Hiệu quả điều trị của prostaglandin E được đánh giá qua một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trên 1.560 bệnh nhân bị bệnh động mạch chi dưới mạn tính có thiếu máu chi trầm trọng được điều trị liệu trình 28 ngày. Sau khi ra viện nhóm được điều trị bằng prostaglandin E1 có tỷ lệ (tử vong, cắt cụt, nhồi máu cơ tim, không đỡ đau, đột quy) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (64% so với 75%). Tuy nhiên, sau điều trị 6 tháng thì sự khác biệt là không có ý nghĩa (53% so với 58%) [75].

1.1.4.3. Điều trị tái tưới máu ở bệnh nhân bị bệnh động mạch chi dưới.

1.1.4.3.1. Chỉ định.

- Tái tưới máu chi dưới được chỉ định cho những bệnh nhân đau cách hồi mức độ nặng làm mất khả năng thực hiện các hoạt động sinh hoạt thông thường và các hoạt động khác quan trọng với bệnh nhân, đau cách hồi không đáp ứng với điều trị nội khoa, hoặc bệnh nhân thiếu máu chi trầm trọng.
- Theo phân loại Fontaine và Rutherford thì chỉ định tái tưới máu cho những bệnh nhân từ giai đoạn Fontaine II, III hay Rutherford I- III trở lên [76].

1.1.4.3.2. Mục tiêu tái tưới máu.

- Tái tưới máu ở bệnh nhân đau cách hồi nhằm mục tiêu cải thiện triệu chứng, nâng cao chất lượng cuộc sống và phòng ngừa tiến triển bệnh lý mạch máu chi dưới sang giai đoạn thiếu máu chi trầm trọng.
- Mục tiêu của việc tái tưới máu ở bệnh nhân thiếu máu chi trầm trọng là giảm đau do thiếu máu, làm lành các vết loét, cải thiện chức năng chi dưới và giảm thiểu biến cố phải cắt cụt chi dưới.

1.1.4.3.3. Các phương pháp tái tưới máu.

- Tái tưới máu bằng phương pháp can thiệp mạch máu:

Đây là phương pháp tái tưới máu ít xâm lấn hơn so với phẫu thuật và được ưu tiên cho những bệnh nhân có tổn thương mạch máu không phức tạp (loại A và B theo phân loại TASC II)[29].

- Tái tưới máu bằng phương pháp phẫu thuật:

Phẫu thuật mạch máu thường được chỉ định cho bệnh nhân tổn thương giải phẫu phức tạp gây khó khăn cho can thiệp mạch máu (tổn thương type C và D theo phân loại TASC II)[29].

1.1.4.4. Cắt cụt chi.

- Khoảng 25% bệnh nhân bị BDMCD giai đoạn thiếu máu trầm trọng phải cắt cụt chi trong vòng 1 năm.
- Lý do phải cắt cụt chi bao gồm: Hoại tử lớn bàn chân, hoại tử gây co kéo và biến dạng không thể sửa chữa được, hoại tử gây nhiễm khuẩn huyết, triển vọng sống ngắn vì các bệnh lý phối hợp khác.
- Cắt cụt lớn của chi (major amputation):

Gồm các cắt cụt chi trên khớp cổ chân. Hay gặp nhất là cắt cụt 1/3 dưới đùi và cắt cụt 1/3 trên cẳng chân [77].

- Cắt cụt nhỏ của chi (minor amputation):

Bao gồm các cắt cụt ở bàn, ngón chân trong đó xương gót được bảo tồn, giúp bệnh nhân tự đi lại được [78].

1.2. PHƯƠNG PHÁP ĐO CHỈ SỐ HUYẾT ÁP TÂM THU CỔ CHÂN - CÁNH TAY (ABI) TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH ĐỘNG MẠCH CHI DƯỚI.

Mặc dù làm tăng cao nguy cơ tim mạch, song BDMCD thường tiến triển âm thầm, triệu chứng không điển hình. Tại thời điểm chẩn đoán chỉ có khoảng 30% bệnh nhân có triệu chứng đau cách hồi điển hình, vì vậy rất cần một phương pháp đơn giản để chẩn đoán bệnh sớm và chính xác.

Được giới thiệu lần đầu tiên vào cuối thập niên 1960, chỉ số ABI là phương pháp được chỉ định đầu tiên để sàng lọc và chẩn đoán sớm BDMCD do đáp ứng các tiêu chí: đơn giản, không xâm lấn, ít tốn kém và có độ chính xác cao[79]. Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng chỉ số ABI là một chỉ điểm của tình trạng xơ vữa động mạch ở các mạch máu khác và là yếu tố dự báo, tiên lượng độc lập các biến cố tim mạch[80].

1.2.1. Khái niệm về chỉ số ABI.

Chỉ số huyết áp tâm thu cổ chân cánh tay (ABI) là tỷ lệ giữa huyết áp tâm thu đo ở cổ chân (ĐM mu chân hoặc ĐM chày sau) với huyết áp tâm thu cánh tay.

1.2.2. Khuyến cáo đo chỉ số ABI trong chẩn đoán bệnh động mạch chi dưới.

Hội tim mạch Mỹ 2016 [81] khuyến cáo sàng lọc và chẩn đoán bệnh động mạch chi dưới ở các đối tượng nguy cơ bằng đo ABI ở lúc nghỉ như sau:

Bảng 1.3: Bệnh nhân có nguy cơ bị bệnh động mạch ngoại biên

Tuổi ≥ 65
Tuổi 50- 64 và có nguy cơ xơ vữa động mạch (tiền sử hút thuốc lá, đái đường, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp) hoặc tiền sử gia đình bị bệnh động mạch ngoại biên.
Tuổi < 50 , đái tháo đường và có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ bệnh xơ vữa.
Người đã được chẩn đoán một trong các bệnh lý động mạch ngoại biên do xơ vữa: như bệnh mạch vành, ĐM dưới đòn, ĐM cảnh, ĐM mạc treo tràng, ĐM thận, hoặc phình ĐMC bụng.

Bảng 1.4: Khuyến cáo đo ABI lúc nghỉ để chẩn đoán bệnh ĐM ngoại biên.

Khuyến cáo đo ABI lúc nghỉ để chẩn đoán bệnh ĐM ngoại biên		
Cấp khuyến cáo	Mức độ chứng cứ	Khuyến cáo
I	B-NR	Bệnh nhân khi hỏi bệnh hoặc khi khám có biểu hiện của bệnh ĐM ngoại biên.
I	C-LD	Kết quả đo ABI khi nghỉ bất thường $\leq 0,9$; giới hạn ABI: 0,91- 0,99; bình thường ABI 1- 1,4; ĐM cứng không đè xẹp ABI $> 1,4$.
IIa	B-NR	Người có nguy cơ của bệnh ĐM ngoại biên nhưng khi hỏi bệnh hoặc khám không có triệu chứng lâm sàng của bệnh ĐM ngoại biên.
III (không khuyến cáo)	B-NR	Người không có nguy cơ của bệnh ĐM ngoại biên, khi hỏi bệnh hoặc khám không có triệu chứng lâm sàng của bệnh ĐM ngoại biên.
Ghi chú: R: randomized; NR: nonrandomized; LD: limited data; EO: expert opinion.		

1.2.3. Kỹ thuật đo chỉ số ABI.

- Tư thế đo: bệnh nhân ở tư thế nằm.
- Đo huyết áp tâm thu cánh tay:
 - Đo huyết áp 2 tay bằng máy đo huyết áp thủy ngân với băng đo phù hợp với chu vi cánh tay.

- Nếu có chênh lệch huyết áp ở hai tay thì lấy giá trị cao hơn trong số đo huyết áp của hai tay.
- Đo huyết áp tâm thu cổ chân:
 - Quấn băng đo huyết áp trên mắt cá chân 5- 7 cm, đo huyết áp ở ĐM mu chân và ĐM chày sau bằng đầu dò Doppler liên tục loại bỏ túi (đầu dò có tần số 5- 10 MHz).
 - Trong trường hợp huyết áp ĐM mu chân và chày sau không giống nhau lấy con số huyết áp cao nhất vì thực tế chính ĐM này chịu trách nhiệm tưới máu bàn chân.
- Tính giá trị chỉ số ABI:

$$\text{ABI phải} = \frac{\text{Huyết áp cao nhất đo ở cổ chân phải}}{\text{Huyết áp cao nhất đo ở cánh tay}}$$

$$\text{ABI trái} = \frac{\text{Huyết áp cao nhất đo ở cổ chân trái}}{\text{Huyết áp cao nhất đo ở cánh tay}}$$

1.2.4. Diễn giải kết quả đo chỉ số ABI.

- $\text{ABI} > 1,3$: ĐM quá cứng (đái tháo đường, suy thận, bệnh Monckeberg).
- $0,90 \leq \text{ABI} < 1,30$: Giá trị ABI trong giới hạn bình thường.
- $0,75 \leq \text{ABI} < 0,90$: Có BDMCD. Tuy nhiên bệnh mức độ nhẹ, tuần hoàn bàng hệ bù trừ tốt.
- $0,4 \leq \text{ABI} < 0,75$: Tình trạng bù trừ ở mức độ trung bình, áp lực xa chỉ đủ để đảm bảo tưới máu cho nhu cầu chuyển hoá lúc nghỉ.
- $\text{ABI} < 0,4$ hoặc huyết áp cổ chân dưới 50mmHg: tổn thương gây ảnh hưởng huyết động nghiêm trọng, bệnh nặng.

1.2.5. Giá trị của chỉ số ABI trong chẩn đoán BDMCD.

1.2.5.1. Về độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp đo chỉ số ABI.

Khi so sánh với các phương pháp thăm dò hình ảnh khác như siêu âm, chụp động mạch cản quang, kết quả cho thấy phương pháp đo chỉ số ABI có giá trị chẩn đoán, độ nhạy và độ đặc hiệu cao.

- Độ nhạy và độ đặc hiệu của chỉ số ABI trong chẩn đoán BDMCD khi so sánh với phương pháp siêu âm doppler mạch máu dao động từ 70- 100% và 80- 100% tương ứng [82][83][84].
- Khi so sánh với phương pháp chụp DSA thì độ nhạy và độ đặc hiệu của chỉ số ABI cũng trên 70% [85][86].
- Kết quả nghiên cứu của Lijmer J. G cho thấy giá trị diện tích dưới đường cong ROC của chỉ số ABI so với chụp DSA là 0,95[6].

1.2.5.2. Về đánh giá mức độ nặng và tiên lượng bệnh.

- Giá trị ABI có tương quan chặt chẽ với độ nặng của BDMCD và là yếu tố tiên lượng sống còn của chi. Giá trị ABI càng thấp chứng tỏ bệnh càng nặng.
- Theo Jelnes R và cs: nếu $ABI > 0,5$ thì ít khả năng dẫn tới thiếu máu chi trầm trọng trong 6,5 năm tiếp theo[87].
- Khi $ABI < 0,4$ thì nguy cơ đau chi khi nghỉ, loét, hoại tử, khó lành vết thương và cắt cụt cao[88].
- Trong quá trình theo dõi tiến triển BDMCD, khi trị số ABI giảm trên 0,15 giữa 2 lần khám thì chứng tỏ bệnh đang tiến triển nặng hơn[89].

1.2.5.3. Về giá trị dự báo nguy cơ tim mạch.

Giá trị chỉ số ABI thấp là một yếu tố dự báo nguy cơ tim mạch.

- Các nghiên cứu cho thấy giá trị của chỉ số $ABI \leq 0,9$ có tương quan chặt với nguy cơ cao bị bệnh động mạch vành, đột quỵ não, cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua, suy thận tiến triển và tử vong do mọi nguyên nhân [90][91].
- Newman và CS đo chỉ số huyết áp tâm thu của 1.537 người, theo dõi trong bốn năm thấy rằng ABI thấp có nghĩa dự báo sự tăng lên từ hai đến ba lần tỷ lệ tử vong tim mạch toàn bộ ở các bệnh nhân tăng huyết áp tâm thu đơn độc [92].

1.2.5.4. Hạn chế của phương pháp đo chỉ số ABI.

- Phương pháp đo chỉ số ABI không có khả năng định khu cũng như không thể xác định được vị trí và mạch máu tổn thương.
- Giá trị ABI sẽ không chính xác khi động mạch bị xơ cứng, vôi hóa nhiều, không thể nén xẹp gây âm tính giả. Mặc dù giá trị ABI không nhỏ hơn 0,9 nhưng ở những bệnh nhân này nguy cơ tim mạch vẫn cao[15][35]. Tình trạng này có thể gặp ở những bệnh nhân tuổi quá cao, suy thận lọc máu chu kỳ. Với những bệnh nhân này cần đo chỉ số ngón chân – cánh tay (TBI: Toe Branchial Index) để chẩn đoán vì những động mạch nhỏ ít bị ảnh hưởng bởi hiện tượng vôi hóa [93][94].

1.2.6. Nghiên cứu về chỉ số ABI.

1.2.6.1. Nghiên cứu trên thế giới.

Chúng tôi tóm tắt kết quả một số nghiên cứu đánh giá giá trị của chỉ số ABI trong chẩn đoán BDMCD của các tác giả trên thế giới trong bảng sau:

Bảng 1.5: Một số nghiên cứu về độ nhạy và độ đặc hiệu của ABI

Tác giả nghiên cứu	Đối tượng nghiên cứu	Phương pháp so sánh	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
Nicolas Diehm [82]	Bệnh nhân đau cách hồi	Siêu âm doppler mạch máu	89%	93%
G Premalatha' R Ravikumar [83]	Bệnh nhân đái tháo đường có hoại tử bàn chân	Siêu âm doppler mạch máu	70,6%	88,5%
Xiaoming Guo [85]	Bệnh nhân bị BDMCD	Chụp động mạch DSA	91%	86%
Khusrow Niazi [86]	Bệnh nhân bị BDMCD	Chụp động mạch DSA	80%	72%
Lijmer J. G[6]	Bệnh nhân bị bệnh ĐMCD	Chụp động mạch DSA	Giá trị dưới đường cong ROC của phương pháp là 0,95	

1.2.6.2. Nghiên cứu tại Việt Nam.

- Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Mạnh Hà (2013)[95].
 - Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang trên 300 bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao.
 - Phương pháp so sánh: so sánh phương pháp đo chỉ số ABI với phương pháp siêu âm doppler mạch máu.

- Kết quả chính của nghiên cứu:
 - ✓ Tỷ lệ bệnh ĐMCD trong quần thể nghiên cứu là 27%.
 - ✓ Độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp là 82% và 98% tương ứng.
- Nghiên cứu của tác giả Vũ Thúy Thanh (2012) [96].
 - Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang trên 32 bệnh nhân ĐTD có tổn thương bàn chân.
 - Phương pháp so sánh: So sánh phương pháp đo chỉ số ABI với phương pháp siêu âm doppler mạch máu.
 - Kết quả chính của nghiên cứu: ABI có độ nhạy, độ đặc hiệu là 79,1% và 90,5%; hệ số Kappa= 0,641 và diện tích dưới đường cong ROC= 0,92

Hiện nay chụp MSCT động mạch chi dưới là phương pháp chẩn đoán không xâm lấn có giá trị tương đương với chụp mạch DSA, do đó đang trở thành tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán BDMCD. Phương pháp này không những có giá trị chẩn đoán xác định bệnh mà còn đánh giá chi tiết hình thái và đặc điểm giải phẫu tổn thương, qua đó giúp ích cho việc lựa chọn chiến lược và phương pháp tái tưới máu chi dưới.

Qua tham khảo các nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy hầu hết các tác giả đều so sánh chỉ số ABI với phương pháp siêu âm và chụp mạch DSA, có ít nghiên cứu so sánh với phương pháp chụp MSCT. Các nghiên cứu tập trung vào đánh giá giá trị chẩn đoán của chỉ số ABI mà không tìm hiểu tương quan giữa chỉ số ABI với đặc điểm giải phẫu tổn thương động mạch. Ở Việt Nam tác giả Vũ Thúy Thanh so sánh chỉ số ABI với phương pháp chụp MSCT ở bệnh nhân đái tháo đường, tuy nhiên cỡ mẫu nghiên cứu của tác giả còn nhỏ với 32 bệnh nhân.

Với lý do trên chúng tôi tiến hành nghiên cứu đối chiếu chỉ số ABI với phương pháp chụp MSCT để đánh giá giá trị chẩn đoán và tìm hiểu mối tương quan của chỉ số ABI với các đặc điểm tổn thương động mạch trên đối tượng bệnh nhân bị BDMCD.

1.3. ĐIỀU TRỊ THUỐC KHÁNG KẾT TẬP TIỂU CẦU Ở BỆNH NHÂN BỊ BỆNH ĐỘNG MẠCH CHI DƯỚI.

1.3.1. Cơ chế tác dụng và phân nhóm các thuốc kháng kết tập tiểu cầu.

Khi mảng xơ vữa động mạch bị bóc tách hoặc xói mòn, tiểu cầu sẽ ngay lập tức đến kết dính vào lớp dưới nội mạc, sau đó hoạt hóa, kết tập lại, và tiết ra nhiều chất trung gian hóa học hoạt hóa thác đông máu, quá trình này đóng vai trò vô cùng quan trọng dẫn đến hậu quả cuối cùng là hình thành huyết khối trong lòng động mạch[97].

Quá trình kết dính, hoạt hóa và kết tập tiểu cầu xảy ra bằng các chất trung gian hóa học, thông qua vai trò của các receptor và các glycoprotein có chức năng kết dính trên bề mặt tiểu cầu[98][99][100].

Các thuốc kháng kết tập tiểu cầu hoạt động trên cơ sở ức chế các receptor, các glycoprotein kết dính trên bề mặt tiểu cầu, hoặc tác động đến quá trình sinh tổng hợp các chất hóa học truyền tin của quá trình hoạt hóa và ngưng tập tiểu cầu.

Thuốc kháng kết tập tiểu cầu gồm các nhóm sau:

- Nhóm ức chế thụ thể P2Y₁₂ [101]: Ticlopidine, clopidogrel, prasugrel
- Nhóm ức chế men cyclooxygenase (men COX)[102]: Aspirin
- Nhóm thuốc ức chế men phosphodiesterase[103]: Dipyridamon
- Nhóm thuốc ức chế glucoprotein IIb/IIIa [104]: Tirofiban, eftifibatide, abciximab.

Hiện nay có hai thuốc kháng kết tập tiểu cầu được khuyến cáo sử dụng rộng rãi trong điều trị bệnh động mạch chi dưới và được chứng minh hiệu quả lâm sàng là aspirin và clopidogrel.

1.3.2. Tầm quan trọng của thuốc kháng kết tập tiểu cầu trong điều trị bệnh động mạch chi dưới.

Bệnh động mạch vành, động mạch não, động mạch thận và bệnh động mạch chi dưới là các biểu hiện khác nhau của nhóm bệnh lý tim mạch có tính hệ thống, đó là bệnh lý động mạch do xơ vữa.

Do có sự đồng hành của bệnh động mạch vành, động mạch cảnh, động mạch thận[29][30][31][32][33], nên nguy cơ biến cố và tử vong tim mạch ở bệnh nhân bị BDMCD rất cao[105],[6]. Nghiên cứu cho thấy sau 05 năm theo dõi nhóm bệnh nhân đau cách hồi có 20% bệnh nhân bị NMCT và đột quy, 10- 15% bệnh nhân bị tử vong (trong đó tử vong do tim mạch chiếm 75%). Đặc biệt nhóm bệnh nhân bị thiếu máu trầm trọng thì tỷ lệ tử vong sau 01 năm lên tới 25% và chủ yếu do nguyên nhân mạch máu [15].

Vì vậy, bên cạnh các thuốc và các phương pháp tăng cường tưới máu đến chi dưới nhằm cải thiện triệu chứng cho người bệnh thì điều trị dự phòng các biến cố và tử vong tim mạch là một mục tiêu quan trọng hàng đầu ở bệnh nhân bị BDMCD[81].

Điều trị bằng thuốc kháng kết tập tiểu cầu ở bệnh nhân bị BDMCD nhằm ổn định mảng xơ vữa, không những cải thiện tiên lượng và biến cố ở chi dưới mà còn phòng ngừa biến cố tim mạch toàn thân, giúp cải thiện tiên lượng sống còn cho người bệnh.

Nhiều thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh lợi ích của thuốc kháng kết tập tiểu cầu ở bệnh nhân bị BDMCD trong phòng ngừa các biến cố tim mạch [106][107][108][109][110]. Kết quả từ một phân tích gộp trên 287 thử

nghiệm lâm sàng cho thấy bệnh nhân bị bệnh động mạch chi dưới được điều trị bằng kháng kết tập tiểu cầu sẽ làm giảm 23% các biến cố tim mạch so với nhóm điều trị bằng giả dược [6].

1.3.3. Khuyến cáo về thuốc kháng kết tập tiểu cầu ở bệnh nhân bị BDMCD.

Do lợi ích của thuốc kháng kết tập tiểu cầu ở bệnh nhân bị BDMCD rất rõ ràng nên AHA/ACC (2016) và Hội lồng ngực Hoa Kỳ khuyến cáo như sau:

- Chỉ định thuốc kháng kết tập tiểu cầu đơn trị liệu bằng aspirin liều 75-325mg/ ngày hoặc clopidogrel liều 75mg/ ngày để phòng ngừa biến cố tim mạch ở bệnh nhân bị bệnh động mạch chi dưới có triệu chứng (chỉ định nhóm I, mức bằng chứng A) [78],[111].
- Với bệnh nhân bị BDMCD ($ABI < 0,9$) chưa có triệu chứng thì thuốc kháng kết tập tiểu cầu đơn trị liệu bằng aspirin liều 75- 325mg/ngày hoặc clopidogrel liều 75mg/ ngày để phòng ngừa biến cố tim mạch được chỉ định với mức khuyến cáo IIA[78].
- Ở những bệnh nhân đã can thiệp động mạch chi dưới qua da (có hoặc không đặt stent) hoặc bệnh nhân được phẫu thuật bắc cầu nối, thuốc kháng kết tập tiểu cầu dài hạn bằng aspirin 75- 100mg/ ngày hoặc clopidogrel 75mg/ ngày được chỉ định với mức khuyến cáo IA [78][111] với mục đích phòng ngừa biến cố tim mạch, giảm thiểu hiện tượng tái hẹp hoặc tắc stent và cầu nối.
- AHA/ACC (2016) không khuyến cáo liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu kép bằng aspirin với clopidogrel vì lợi ích của việc kết hợp này là không rõ ràng so với kháng kết tập tiểu cầu đơn trị liệu, trong khi lại làm tăng biến cố chảy máu[112][113].

1.3.4. Hiệu quả lâm sàng của thuốc kháng kết tập tiểu cầu ở bệnh nhân bị BDMCD.

1.3.4.1. Hiệu quả của aspirin.

Aspirin ức chế hoạt hóa tiểu cầu do ức chế tổng hợp TXA₂. Sự ức chế tiểu cầu xảy ra với liều aspirin 75- 150mg/ ngày, đây là liều aspirin cần thiết trong điều trị dự phòng huyết khối do xơ vữa mạch máu[114].

Hiệu quả của aspirin được chứng minh qua một phân tích gộp trên 43 nghiên cứu với 9.214 bệnh nhân bị bệnh động mạch chi dưới có triệu chứng. Kết quả cho thấy aspirin làm giảm tới gần 25% các biến cố tim mạch khi so sánh với giả dược[6].

Điều trị dài hạn với aspirin với liều 75- 150mg/ ngày là phương pháp an toàn và hiệu quả trong phòng ngừa biến cố tim mạch ở bệnh nhân bị bệnh động mạch chi dưới.

1.3.4.2. Hiệu quả của clopidogrel.

1.3.4.2.1. Nghiên cứu CAPRIE (Clopidogrel vs Aspirin in Patients at risk for Ischemic Events).

Hiệu quả phòng ngừa biến cố tim mạch của clopidogrel ở bệnh nhân bị BDMCD đã được chứng minh qua thử nghiệm lâm sàng CAPRIE[110].

- Thiết kế nghiên cứu:
 - Là thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi duy nhất nghiên cứu đối đầu giữa aspirin và clopidogrel.
 - Nghiên cứu tiến hành trên 19.185 bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao (đột quỵ hoặc NMCT mới và bệnh nhân BDMCD có triệu chứng). Trong nghiên cứu này số bệnh nhân bị BDMCD là 6.452 bệnh nhân.

- Bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên thành 2 nhóm (sử dụng clopidogrel 75mg/ ngày và aspirin 325mg/ ngày).
 - Thời gian theo dõi bệnh nhân từ 1- 3 năm (trung bình 1,9 năm).
 - Tiêu chí đánh giá gồm đột quỵ nhồi máu não, nhồi máu cơ tim, tử vong do nguyên nhân mạch máu và tính an toàn của thuốc.
- Kết quả nghiên cứu:
 - Hiệu quả phòng ngừa biến cố tim mạch ở quần thể nghiên cứu chung: Nguy cơ nhồi máu não, nhồi máu cơ tim và tử vong do biến cố mạch máu ở nhóm dùng clopidogrel và aspirin là 5,32% và 5,83% tương ứng. Clopidogrel làm giảm nguy cơ các biến cố mạch máu một cách có ý nghĩa thống kê (giảm 8,7% nguy cơ tương đối với $p= 0,043$).
 - Hiệu quả phòng ngừa biến cố tim mạch trong nhóm bệnh nhân bị bệnh động mạch chi dưới: clopidogrel giảm nguy cơ tim mạch tương đối 24% so với aspirin với $p= 0,0028$ và CI 95%: 8,9- 36,2.

1.3.4.2.2. Hạn chế và tình trạng kháng clopidogrel.

- Clopidogrel phải chuyển hóa qua hệ thống cytochrom P450 ở gan thông qua các enzym CYP2C19 thành R130964. R130964 là dạng có tác dụng dược lý, nó ức chế kết tập tiểu cầu qua việc ức chế không đảo ngược thụ thể P2Y12 trên bề mặt tiểu cầu [115][116].
- Nhiều nghiên cứu đã cho thấy hiệu quả ức chế thụ thể P2Y12 của clopidogrel là không ổn định, vì vậy tác dụng của thuốc thay đổi theo từng bệnh nhân. Trên thực tế có thể có tới 30- 40% bệnh nhân đáp ứng kém với clopidogrel và hiện tượng này có thể làm tăng nguy cơ tắc mạch ở bệnh nhân điều trị bằng clopidogrel lên từ 1,5- 5 lần[117].

- Các tính toán cho thấy tình trạng kháng clopidogrel phụ thuộc vào các bệnh lý kết hợp (ĐTĐ, RLLP máu)[118], điều trị kết hợp cùng một số thuốc cũng chuyển hóa qua gan (statin, ức chế bơm proton)[119].
- Đặc biệt người ta quan tâm tới cơ chế chính của hiện tượng kháng clopidogrel liên quan tới đột biến gen mã hóa enzym CYP2C19.
 - Đột biến gene này làm hiệu quả kháng kết tập tiểu cầu của clopidogrel và làm gia tăng biến cố huyết khối.
 - Trong một phân tích gộp gồm 9.658 bệnh nhân bị hội chứng động mạch vành cấp được đặt stent: Mega và cộng sự chỉ ra rằng người mang một allele đột biến CYP2C19 có nguy cơ tắc stent cao hơn người không mang gene đột biến gấp 1,5 lần; với HR (CI 95%): 1,55 (1,11-2,17); nguy cơ này tăng cao hơn nữa với người mang 2 allele đột biến gây giảm chức năng (HR= 1,7; CI95 %: 1,24- 2,5)[120].

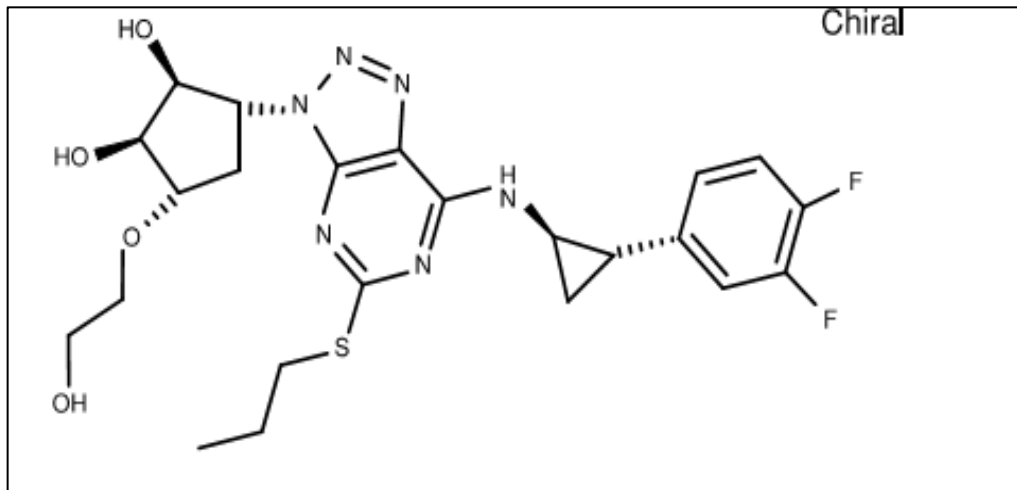
1.4. THUỐC TICAGRELOR.

1.4.1. Giới thiệu về ticagrelor.

- Ticagrelor là thuốc kháng kết tập tiểu cầu (tên thương mại là Brilinta) được sản xuất bởi hãng dược phẩm AstraZeneca.
- Đây là thuốc kháng kết tập tiểu cầu mới đầu tiên thuộc nhóm ức chế thuận nghịch thụ thể P2Y12 với ưu thế là thuốc không phải chuyển hóa qua gan thông qua hệ thống cytochrom P450 thành dạng có hoạt tính dược lý như clopidogrel.
- Thuốc được Cục quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt vào năm 2011.

1.4.1.1. Công thức hóa học.

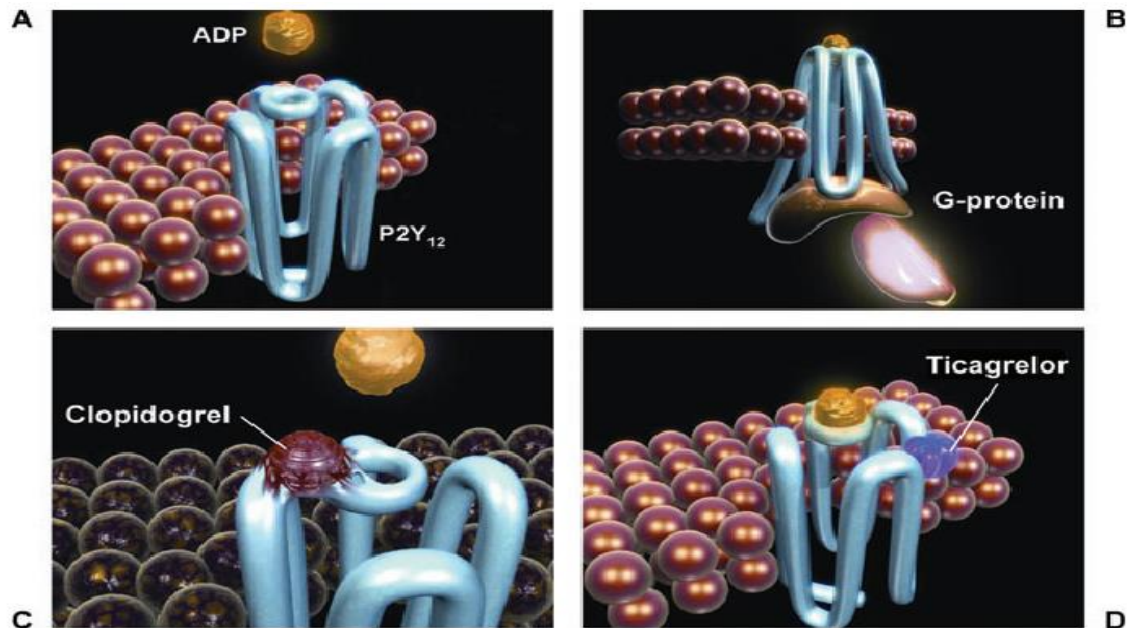
- Ticagrelor: $C_{23}H_{28}F_2N_6O_4S$, khối lượng phân tử: 522,567g/ mol
- Công thức hóa học của ticagrelor như hình dưới đây [121]:



Hình 1.2: Công thức hóa học của ticagrelor [121].

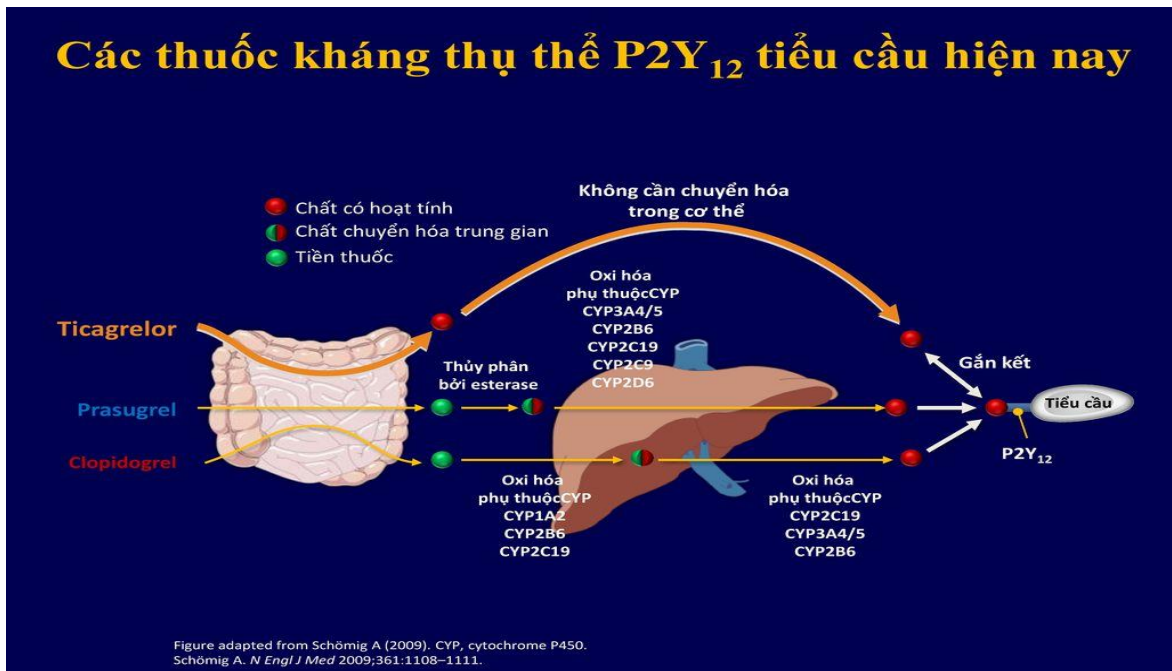
1.4.1.2. Cơ chế tác dụng của thuốc.

- Ticagrelor ức chế hoạt hóa và kết tập tiểu cầu thông qua cơ chế ức chế thụ thể P2Y₁₂.
- Các thuốc ức chế P2Y₁₂ khác như clopidogrel ức chế thụ thể này cố định nên tác dụng kháng kết tập tiểu cầu kéo dài cả thời gian đời sống tiểu cầu và không thể hồi phục chức năng tiểu cầu trong các tình huống cần thiết[122].
- Trong khi điểm độc đáo của ticagrelor là ức chế thuận nghịch thụ thể P2Y₁₂[121] nên thuốc có thể khắc phục được nhược điểm trên của clopidogrel.



Hình 1.3: Cơ chế tác dụng của ticagrelor theo Van Giezen *et al.* [121].

- Ticagrelor có một điểm khác biệt quan trọng khác nữa với clopidogrel về cơ chế dược lý đó là thuốc này không phải chuyển hóa qua gan mà có tác dụng ngay trên thụ thể P2Y₁₂ [123].
- Ngược lại clopidogrel là một thuốc phải chuyển hóa tại gan bởi enzyme CYP2C19 trong hệ thống cytochrom P450 để trở thành dạng có tác dụng dược lý. Quá trình chuyển hóa tại gan làm thời gian bắt đầu có tác dụng của thuốc kéo dài hơn. Đồng thời đột biến các gene mã hóa enzyme CYP2C19 (men chuyển hóa clopidogrel tại gan thành dạng hoạt động) có thể làm hiệu quả kháng kết tập tiểu cầu của thuốc này không ổn định. Điều này làm suy giảm hiệu quả phòng ngừa các biến cố tim mạch của clopidogrel [10],[124],[125].



Hình 1.4. Chuyển hóa các thuốc ức chế P2Y₁₂ tại gan [123].

1.4.1.3. Dược động học.

- Ticagrelor được hấp thu nhanh qua đường uống. Khoảng 1/3 lượng thuốc được chuyển hóa tại Cytochrom P450 3A4/5 thành ARC124910XX. Cả ticagrelor và dạng chuyển hóa của nó đều có hoạt tính tương đương nhau trên thụ thể P2Y₁₂.
- Nồng độ trong huyết tương của chúng có mối tương quan ổn định và tỷ lệ thuận với liều dùng ticagrelor [121],[126].
- Sinh khả dụng của thuốc là 36% [127].
- Thức ăn ít ảnh hưởng tới sự hấp thụ của thuốc, do đó thuốc có thể uống khi đói hoặc vào bữa ăn.
- Ticagrelor được đào thải phần lớn ở phân qua bài tiết bằng đường mật. Sự bài tiết qua đường nước tiểu chỉ chiếm một phần nhỏ [128].

- Với liều duy nhất đường uống trên người tình nguyện, ticagrelor được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Thời gian trung bình đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương của ticagrelor và dạng chuyển hóa là 1,5- 3 giờ. Nồng độ trong huyết tương của thuốc có tương quan thuận chặt với liều thuốc. Thời gian bán thải là 7- 12 giờ. Thuốc bắt đầu các tác dụng ức chế tiểu cầu sau 30 phút, đạt tối đa là 88- 95% sau 2 giờ, sau đó duy trì ổn định ở dạng cao nguyên ở mức 88- 100%. Sau đó giảm xuống 74- 89% sau 12 giờ [129],[130].
- Khi dùng ticagrelor liều 50- 300mg/ lần x 2 lần/ ngày, trong 16- 20 ngày trên người tình nguyện, nồng độ trong huyết tương đạt đỉnh sau 1,5- 3 giờ, đạt trạng thái ổn định sau 2- 3 ngày. Thời gian bán thải từ 6,6- 9,1 giờ. Nồng độ tối đa và diện tích dưới đường cong (AUC) của thuốc tỷ lệ thuận với liều dùng. Khả năng ức chế tiểu cầu của ticagrelor liều 100mg/ lần x 2 lần/ ngày cao hơn và ổn định hơn so với clopidogrel 75mg/ ngày [126],[131],[132].

1.4.1.4. Một số tác dụng phụ.

- Khó thở: Khó thở là tác dụng phụ hay gặp nhất của ticagrelor trong thử nghiệm PLATO với tỷ lệ 13,8% ở nhóm dùng ticagrelor và 7,8% ở nhóm dùng clopidogrel. Triệu chứng này thường ở mức độ nhẹ và trung bình, thường cải thiện qua quá trình tiếp tục dùng thuốc.
- Nhịp chậm: Trong thử nghiệm PLATO, tỷ lệ ngất, tiền ngất, mất ý thức là 1,7% ở nhóm dùng ticagrelor và 1,5% ở nhóm dùng clopidogrel.
- Vú to ở đàn ông: Trong nghiên cứu PLATO, tỷ lệ gặp ở nhóm dùng ticagrelor là 0,23% và ở nhóm dùng clopidogrel là 0,05%.
- Bất thường về một số chỉ số xét nghiệm: Mức uric huyết thanh tăng khoảng 0,6 mg/dl ở nhóm ticagrelor so với nhóm clopidogrel là 0,2 mg/dl.

Tuy nhiên sự khác biệt này không còn sau khi dùng thuốc 1 tháng. Mức tăng creatinin trên 50% gặp ở 7,4% trong nhóm ticagrelor và 5,9% ở nhóm dùng clopidogrel. Mức tăng này thường không tăng thêm khi tiếp tục dùng thuốc và tổn thương thận mức độ nặng không khác biệt giữa hai nhóm.

1.4.2. Nghiên cứu lâm sàng về hiệu quả của ticagrelor.

1.4.2.1. Hiệu quả lâm sàng của ticagrelor trên bệnh nhân có tiền sử NMCT.

Hiệu quả phòng ngừa biến cố tim mạch của ticagrelor trên bệnh nhân có tiền sử bệnh nhồi máu cơ tim được chứng minh qua nghiên cứu PEGASUS [133],[134].

- Thiết kế nghiên cứu:
 - Là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi trên 21.162 bệnh nhân có NMCT trước đó 1- 3 năm.
 - Nhóm nghiên cứu được dùng ticagrelor 90mg/ lần x 2 lần/ ngày, hoặc 60mg/ lần x 2 lần/ ngày.
 - Nhóm chứng dùng giả dược.
 - Tất cả bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều được kết hợp với aspirin.
 - Thời gian điều trị là 33 tháng.
- Kết quả phòng ngừa biến cố tim mạch trên tổng thể nhóm nghiên cứu.
 - Sau thời gian 3 năm tỷ lệ bệnh nhân bị NMCT, đột quy, tử vong tim mạch ở nhóm dùng ticagrelor 90mg/ lần x 2 lần/ ngày, ticagrelor 60 mg/ lần x 2 lần/ ngày, giả dược lần lượt là: 7,85%; 7,77% và 9,04%.

- Tỷ lệ biến cố ở cả 2 nhóm dùng ticagrelor với liều 90mg và 60mg đều thấp hơn nhóm giả dược có ý nghĩa thống kê, với $p= 0,008$ và $p= 0,004$ tương ứng.
- Hiệu quả phòng ngừa biến cố tim mạch trên bệnh nhân có kèm theo bệnh động mạch chi dưới trong nghiên cứu PEGASUS.

Trong nghiên cứu cứu PEGASUS có 1.143 bệnh nhân có kèm theo BDMCD. Hiệu quả phòng ngừa biến cố tim mạch của ticagrelor trên nhóm bệnh nhân này như sau:

- Tỷ lệ NMCT, đột quy và tử vong tim mạch ở nhóm dùng ticagrelor thấp hơn so với giả dược (8,8% ở nhóm dùng ticagrelor so với 19,3% ở nhóm giả dược; $p < 0,001$).
- Trên các biến cố ở chi dưới:
 - ✓ Tỷ lệ bệnh nhân bị biến cố thiếu máu chi trầm trọng ở nhóm dùng ticagrelor thấp hơn ở nhóm chứng (1,1% so với 1,5% tương ứng) với $p < 0,05$.
 - ✓ Ticagrelor cũng làm giảm tỷ lệ bệnh nhân phải cắt cụt chi và can thiệp mạch chi dưới so với giả dược, với $HR= 0,65$; $p= 0,026$.

1.4.2.2. Hiệu quả lâm sàng của ticagrelor trên bệnh nhân bị hội chứng động mạch vành cấp.

Hiệu quả phòng ngừa biến cố tim mạch và tính an toàn của ticagrelor so với clopidogrel trên bệnh nhân bị hội chứng động mạch vành cấp đã được chứng minh qua nghiên cứu PLATO[11][12]

- Thiết kế nghiên cứu PLATO:
 - Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi trên 18.624 bệnh nhân bị hội chứng động mạch vành cấp.

- Bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên thành 2 nhóm: nhóm nghiên cứu dùng ticagrelor, nhóm chứng dùng clopidogrel.
- Bệnh nhân ở cả 2 nhóm đều được điều trị kết hợp với aspirin và các điều trị chuẩn khác.
- Tiêu chí nghiên cứu chính là biến cố gộp NMCT, NMN và tử vong do nguyên nhân tim mạch.
- Kết quả phòng ngừa biến cố tim mạch trên tổng thể quần thể nghiên cứu.

Trên tiêu chí nghiên cứu chính: Sau thời gian điều trị 12 tháng, tỷ lệ tử vong do tim mạch, NMCT, đột quy ở nhóm dùng ticagrelor là 9,8% và ở nhóm dùng clopidogrel là 11,9% (HR= 0,84; p= 0,0003).

- Biến cố chảy máu của ticagrelor so với clopidogrel.
 - Trong nghiên cứu PLATO, tỷ lệ biến cố chảy máu nặng gây tử vong (trừ xuất huyết não) ở nhóm dùng ticagrelor thấp hơn so với nhóm dùng clopidogrel (0,1% so với 0,3% tương ứng; với p= 0,03).
 - Xuất huyết não gặp nhiều hơn ở nhóm dùng ticagrelor so với clopidogrel, song sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (0,2% so với 0,1%; với p= 0,1).
- Hiệu quả phòng ngừa biến cố tim mạch của ticagrelor so với clopidogrel ở những bệnh nhân có kèm theo BDMCD trong nghiên cứu PLATO.

Trong nghiên cứu PLATO có 1.144 bệnh nhân có kèm theo BDMCD. Kết quả phòng ngừa biến cố tim mạch của ticagrelor so với clopidogrel như sau:

- Ticagrelor làm giảm tỷ lệ NMCT, đột quy, tử vong do tim mạch so với clopidogrel. Tuy nhiên sự khác biệt là chưa đủ ý nghĩa thống kê: tỷ lệ

biến cố ở nhóm ticagrelor là 18% so với 20,6% ở nhóm dùng clopidogrel (HR= 0,85; CI 95%: 0,5- 1,08).

- Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân ở nhóm dùng ticagrelor thấp hơn nhóm clopidogrel chưa có ý nghĩa thống kê (8,7% so với 11,9% tương ứng, p= 0,79).
- Tỷ lệ chảy máu nặng sau 01 năm ở nhóm ticagrelor thấp hơn nhóm clopidogrel có ý nghĩa (14,8% so với 17,9% tương ứng; p= 0,09).

1.4.2.4. Hiệu quả của ticagrelor trong phòng ngừa biến cố tim mạch ở bệnh nhân bị bệnh động mạch chi dưới.

Mục 1.4.2.1 và mục 1.4.2.2 phía trên đã trình bày về hiệu quả của ticagrelor trong phòng ngừa biến cố tim mạch ở đối tượng bệnh nhân có tiền sử NMCT, hội chứng ĐMV cấp trong 02 nghiên cứu PEGASUS và nghiên cứu PLATO. Kết quả nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân có kèm theo BDMCD trong 2 nghiên cứu này cho thấy:

- Ở nhóm bệnh nhân có kèm theo BDMCD trong nghiên cứu PEGASUS, ticagrelor làm giảm biến cố tim mạch so với giả dược có ý nghĩa thống kê (p< 0,0001).
- Ở nhóm bệnh nhân có kèm theo BDMCD trong nghiên cứu PLATO, ticagrelor cũng làm giảm tỷ lệ biến cố tim mạch và tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân so với clopidogrel. Tuy nhiên sự khác biệt chưa đủ ý nghĩa thống kê (HR= 0,85; CI 95%: 0,5- 1,08).

Xuất phát những ưu điểm về cơ chế tác dụng và dược động học của ticagrelor so với clopidogrel. Đồng thời căn cứ vào kết quả thử nghiệm lâm sàng trên đối tượng bệnh nhân bị bệnh lý xơ vữa động mạch cho thấy ticagrelor có thể hiệu quả hơn clopidogrel trong phòng ngừa biến cố tim mạch trên BDMCD.

Tuy nhiên cho tới thời điểm hiện tại, ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về sử dụng thuốc ticagrelor trên đối tượng bệnh nhân bị BDMCD, do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này tại viện Tim Mạch – bệnh viện Bạch Mai và khoa mạch máu – bệnh viện Chợ Rẫy.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU.

Nghiên cứu được tiến hành tại viện Tim mạch Việt nam - bệnh viện Bạch Mai và khoa mạch máu - bệnh viện Chợ Rẫy.

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.

Vì nghiên cứu của chúng tôi có 2 mục tiêu độc lập nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 2 mẫu nghiên cứu độc lập với 2 đối tượng nghiên cứu khác nhau.

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 1: Nghiên cứu giá trị của chỉ số ABI và một số yếu tố liên quan trong chẩn đoán BDMCD.

Để nghiên cứu giá trị của chỉ số ABI chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên những bệnh nhân bị BDMCD điều trị tại viện Tim mạch Việt Nam - bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01 năm 2013 đến tháng 12 năm 2016.

- Tiêu chuẩn lựa chọn:
 - Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bị BDMCD do xơ vữa qua chụp phim MSCT động mạch chi dưới (tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh động mạch chi dưới do xơ vữa trên phim chụp MSCT được trình bày trong mục định nghĩa một số tiêu chí chính trong nghiên cứu: 2.3.3.2.6).
 - Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Tiêu chuẩn loại trừ:
 - Tổn thương động mạch chi dưới không do nguyên nhân xơ vữa:
 - ✓ Tắc động mạch cấp do huyết khối từ buồng tim, do rung nhĩ.
 - ✓ Bệnh Takayasu.

- ✓ Hội chứng Raynaud.
- ✓ Bệnh Beurger's.
- Bệnh nhân đã bị cắt cụt chi dưới không tiến hành được phương pháp đo chỉ số ABI.
- Bệnh nhân đang trong tình trạng cấp cứu.

2.2.2. Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 2: So sánh kết quả điều trị dự phòng biến cố tim mạch của ticagrelor với clopidogrel trên các bệnh nhân bị bệnh động mạch chi dưới.

Để so sánh kết quả điều trị dự phòng biến cố tim mạch của ticagrelor với clopidogrel ở bệnh nhân bị BDMCD, chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên những bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định bị BDMCD tại hai trung tâm là viện Tim mạch Việt Nam - bệnh viện Bạch Mai và khoa mạch máu - bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 01 năm 2013 đến tháng 12 năm 2016 theo cùng một tiêu chuẩn và quy trình thống nhất được trình bày dưới đây:

- Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:
 - Bệnh nhân có một trong hai tiêu chuẩn sau:
 - ✓ Đã được chẩn đoán xác định bị BDMCD do xơ vữa qua siêu âm mạch máu chi dưới, hay chụp MSCT động mạch chi dưới.
 - ✓ Đã được tái tưới máu chi dưới do BDMCD.
 - Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

Chúng tôi loại trừ khỏi nghiên cứu những bệnh nhân có một trong các tiêu chuẩn sau:

- Tổn thương động mạch chi dưới không do nguyên nhân xơ vữa: (tắc mạch cấp do huyết khối, tổn thương động mạch trong bệnh Takayasu, Raynaud, bệnh Beurger's...)
- Dị ứng với ticagrelor hoặc clopidogrel.
- Suy gan nặng.
- Suy thận cần lọc máu.
- Tiền sử xuất huyết não hoặc chảy máu nội tạng.
- Rối loạn đông cầm máu.
- Có chống chỉ định điều trị với ticagrelor và/hoặc clopidogrel.
- Dùng thuốc kháng kết tập tiểu cầu kép hoặc kháng đông lâu dài.

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.

Để đáp ứng 2 mục tiêu nghiên cứu độc lập, chúng tôi tiến hành trên 2 mẫu nghiên cứu riêng với 2 thiết kế nghiên cứu khác nhau.

- Nghiên cứu giá trị của chỉ số ABI trong chẩn đoán BDMCD là nghiên cứu mô tả cắt ngang trên bệnh nhân bị BDMCD.
- Nghiên cứu so sánh kết quả điều trị dự phòng biến cố tim mạch của ticagrelor với clopidogrel trên các bệnh nhân bị BDMCD là một nghiên cứu lâm sàng, ngẫu nhiên, có đối chứng, theo dõi dọc theo thời gian được thực hiện trên bệnh nhân bị BDMCD.

2.3.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu.

Chọn mẫu theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

Hai mẫu nghiên cứu độc lập nhau.

2.3.3. Quy trình nghiên cứu.

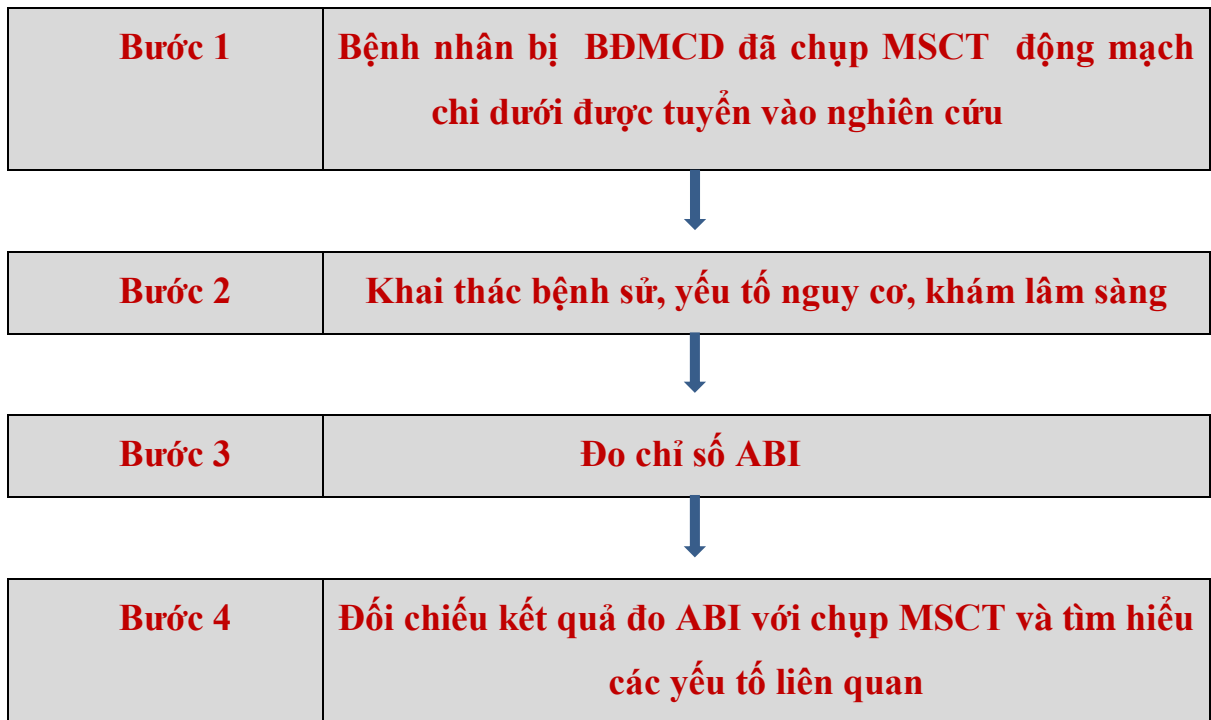
Chúng tôi tiến hành hai quy trình nghiên cứu khác nhau trên hai mẫu nghiên cứu độc lập nhau.

2.3.3.1. Quy trình nghiên cứu giá trị chỉ số ABI và một số yếu tố liên quan trong chẩn đoán BDMCD có đối chiếu với chụp MSCT động mạch chi dưới.

2.3.3.1.1. Quy trình nghiên cứu:

- Bước 1: Bệnh nhân bị BDMCD điều trị tại viện Tim mạch Việt Nam có chụp MSCT động mạch chi dưới đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được tuyển vào nghiên cứu.
- Bước 2: Bệnh nhân sau đó được khai thác bệnh sử, yếu tố nguy cơ, thăm khám lâm sàng.
- Bước 3: Đo chỉ số ABI.
- Bước 4: Thu thập và phân tích số liệu:
 - Tính độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích đường cong ROC của chỉ số ABI so với phương pháp chụp MSCT động mạch chi dưới.
 - Tìm hiểu tương quan của chỉ số ABI với các thông số lâm sàng và với các đặc điểm tổn thương động mạch chi dưới qua phim chụp MSCT.

Chúng tôi tóm tắt quy trình nghiên cứu theo sơ đồ sau:



Sơ đồ 2.1: Quy trình nghiên cứu giá trị của chỉ số ABI và các yếu tố liên quan trong chẩn đoán bệnh động mạch chi dưới.

2.3.3.1.2. Kỹ thuật đo chỉ số ABI trong nghiên cứu:

- Phương tiện: Máy siêu âm Doppler mạch máu cầm tay LifeDop 250 ABI.
 - Hãng sản xuất: Summit Doppler (Cooper Surgical). Nước sản xuất: Hoa Kỳ
 - Cấu hình gồm có: thân máy Doppler, đầu dò tần số 8 MHz để thăm dò động mạch mu chân và chày sau, băng quấn và thiết bị đo huyết áp.



Hình 2.1: Phương tiện đo ABI tại Viện Tim Mạch Trung Ương.

- Phương pháp đo:

Bước 1: Đo huyết áp cánh tay:

- Dùng máy đo thủy ngân với băng đo phù hợp với chu vi cánh tay.
- Đo huyết áp cả hai tay, nếu có chênh lệch thì lấy huyết áp ở tay có con số huyết áp cao hơn.

Bước 2: Đo huyết áp tâm thu cổ chân:

- Đo huyết áp tâm thu cổ chân cho cả hai chân để tính ABI cho cả 2 chân.
- Quấn băng đo huyết áp trên mắt cá chân 5- 7cm. Đo huyết áp ở ĐM mu chân hoặc ĐM chày sau bằng đầu dò Doppler liên tục loại bỏ túi (đầu dò có tần số 8 MHz). Bơm dần áp lực lên cho đến khi âm thanh biến mất: đó là áp lực tâm thu ở cổ chân (hoặc khi xả dần áp lực thấy âm thanh xuất hiện trở lại).
- Trong trường hợp huyết áp ĐM mu chân và chày sau không giống nhau lấy con số huyết áp cao nhất vì thực tế chính ĐM này chịu trách nhiệm tưới máu bàn chân.



Hình 2.2: Minh họa đo chỉ số ABI.

Bước 3: Tính chỉ số ABI.

- ABI phải = $\frac{\text{Huyết áp cao nhất đo ở cổ chân phải}}{\text{Huyết áp cao nhất đo ở cánh tay}}$
- ABI trái = $\frac{\text{Huyết áp cao nhất đo ở cổ chân trái}}{\text{Huyết áp cao nhất đo ở cánh tay}}$

• Diễn giải kết quả:

- $ABI > 1,3$: ĐM quá cứng.
- $0,90 \leq ABI < 1,30$: Chỉ số bình thường.
- $0,75 \leq ABI < 0,90$: Có BĐMCD mức độ nhẹ.
- $0,4 \leq ABI < 0,75$: Có BĐMCD mức độ vừa.
- $ABI < 0,4$ hoặc huyết áp cổ chân dưới 50mmHg: Có BĐMCD mức độ nặng.

2.3.3.1.3. Kỹ thuật chụp MSCT động mạch chi dưới.

- Phương tiện:
 - Máy chụp MSCT 64 dãy hoặc 256 dãy: SOMATOM Definition Flash của hãng Siemens.
 - Máy bơm áp lực cao đường tĩnh mạch.
 - Các dụng cụ: bông cồn, bơm kim tiêm...
 - Các thuốc dùng trong chụp mạch MSCT 64 dãy:
 - ✓ Thuốc chống sốc (Atropin, adrenalin).
 - ✓ Thuốc cản quang (Telebrix hoặc xenetic).
 - ✓ Thuốc chống dị ứng (Depersolon, solumedrol).
- Bác sỹ thực hiện: Là các bác sỹ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh của Bệnh Viện Bạch Mai.
- Các bước tiến hành:
 - Chuẩn bị bệnh nhân: Bệnh nhân được giải thích đầy đủ trình tự của một quy trình chụp chẩn đoán, được giải thích các nguy cơ có thể xảy ra do việc sử dụng thuốc cản quang, bệnh nhân và gia đình cần phải ký cam kết chấp nhận các rủi ro không may có thể xảy ra.
 - Kỹ thuật chụp:
 - ✓ Bệnh nhân nằm ngửa trên bàn chụp, chân vào trước.
 - ✓ Chụp “Scout view” lấy từ động mạch chủ bụng (L1) đến bàn chân.
 - ✓ Chụp thì trước tiêm với mục đích chủ yếu là đánh giá mức độ vôi hóa thành mạch, và chụp thì tiêm thuốc cản quang.
 - Tái tạo hình ảnh: Tái tạo lại lớp cắt 0,75mm. Phần mềm xử lý hình ảnh trên máy vi tính MPR, MIP, VRT.

- Xác định tổn thương xơ vữa động mạch trên phim chụp MSCT [45]:

Là cấu trúc lồi vào trong lòng động mạch, với bề dày $\geq 1,5\text{mm}$ tính từ mặt phân cách áo giữa – ngoài đến mặt phân cách lòng mạch. Thành phần mảng xơ vữa động mạch được xác định dựa trên phương pháp đo tỷ trọng như sau:

- Mảng mỡ đơn thuần: tỷ trọng < 30 đơn vị HU.
 - Mảng xơ mỡ: tỷ trọng < 50 đơn vị HU.
 - Mảng xơ vữa hỗn hợp (thành phần canxi $< 50\%$): tỷ trọng 60- 150 HU.
 - Mảng vôi hóa (thành phần canxi chiếm $> 50\%$): tỷ trọng > 220 HU.
- Đánh giá mức độ hẹp tắc lòng động mạch.

Chúng tôi đánh giá mức độ hẹp đường kính lòng động mạch theo tiêu chuẩn NASCET [49]:

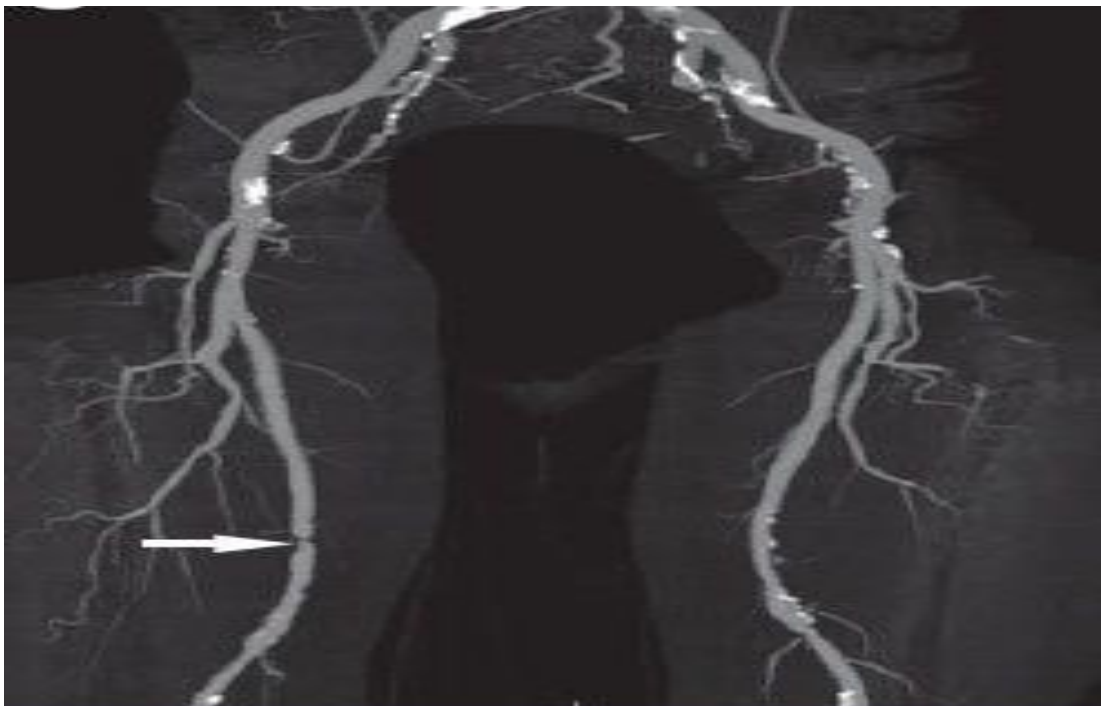
- Gọi d là đường kính chỗ hẹp nhất.
- Gọi D là đường kính động mạch bình thường.
- % hẹp = $[1 - (d/D)] \times 100\%$.

Phân chia mức độ hẹp lòng mạch như sau:

- Động mạch không có tổn thương.
- Hẹp nhẹ: $< 50\%$ đường kính lòng mạch.
- Hẹp vừa: 50- 70% đường kính lòng mạch.
- Hẹp nặng: $> 70\%$ đường kính lòng mạch.
- Tắc mạch: 100% đường kính lòng mạch.



Hình 2.3. Minh họa hệ thống máy chụp MSCT 64 dãy.



Hình 2.4. Hình ảnh xơ vữa động mạch chậu và động mạch đùi hai bên và hẹp khít ĐM đùi nông bên phải đoạn 1/3 giữa (mũi tên).

2.3.3.1.4. Một số tiêu chí đánh giá giá trị của chỉ số ABI so với chụp MSCT động mạch chi dưới.

- Tính độ nhạy của ABI.
- Tính độ đặc hiệu của ABI.
- Tính toán tỷ lệ âm tính giả, dương tính giả.
- Tính diện tích dưới đường cong ROC của ABI so với chụp MSCT.
- Tìm hiểu mối tương quan giữa chỉ số ABI với các đặc điểm lâm sàng và đặc điểm giải phẫu tổn thương động mạch chi dưới.

2.3.3.2. Quy trình nghiên cứu so sánh kết quả điều trị dự phòng biến cố tim mạch của ticagrelor với clopidogrel trên các bệnh nhân bị bệnh động mạch chi dưới.

2.3.3.2.1. Bước 1: Tuyển chọn bệnh nhân và thăm khám ban đầu.

Bệnh nhân đã được chẩn đoán BDMCD hoặc có tiền sử tái tưới máu do bị BDMCD đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được tuyển chọn vào nghiên cứu. Sau đó bệnh nhân được khai thác bệnh sử, thăm khám lâm sàng, xét nghiệm, đo chỉ số ABI.

2.3.3.2.2. Bước 2: Chia nhóm nghiên cứu.

Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên thành nhóm nghiên cứu và nhóm chứng. Chúng tôi phân nhóm ngẫu nhiên theo thứ tự chẵn lẻ: bệnh nhân số lẻ thuộc nhóm nghiên cứu, bệnh nhân số chẵn thuộc nhóm chứng.

- **Nhóm nghiên cứu dùng thuốc ticagrelor:** Được điều trị bằng ticagrelor 90mg/ lần x 02 lần/ ngày.
- **Nhóm chứng dùng thuốc clopidogrel:** Được điều trị bằng clopidogrel 75mg/ lần/ ngày.

2.3.3.2.3. Các điều trị phối hợp.

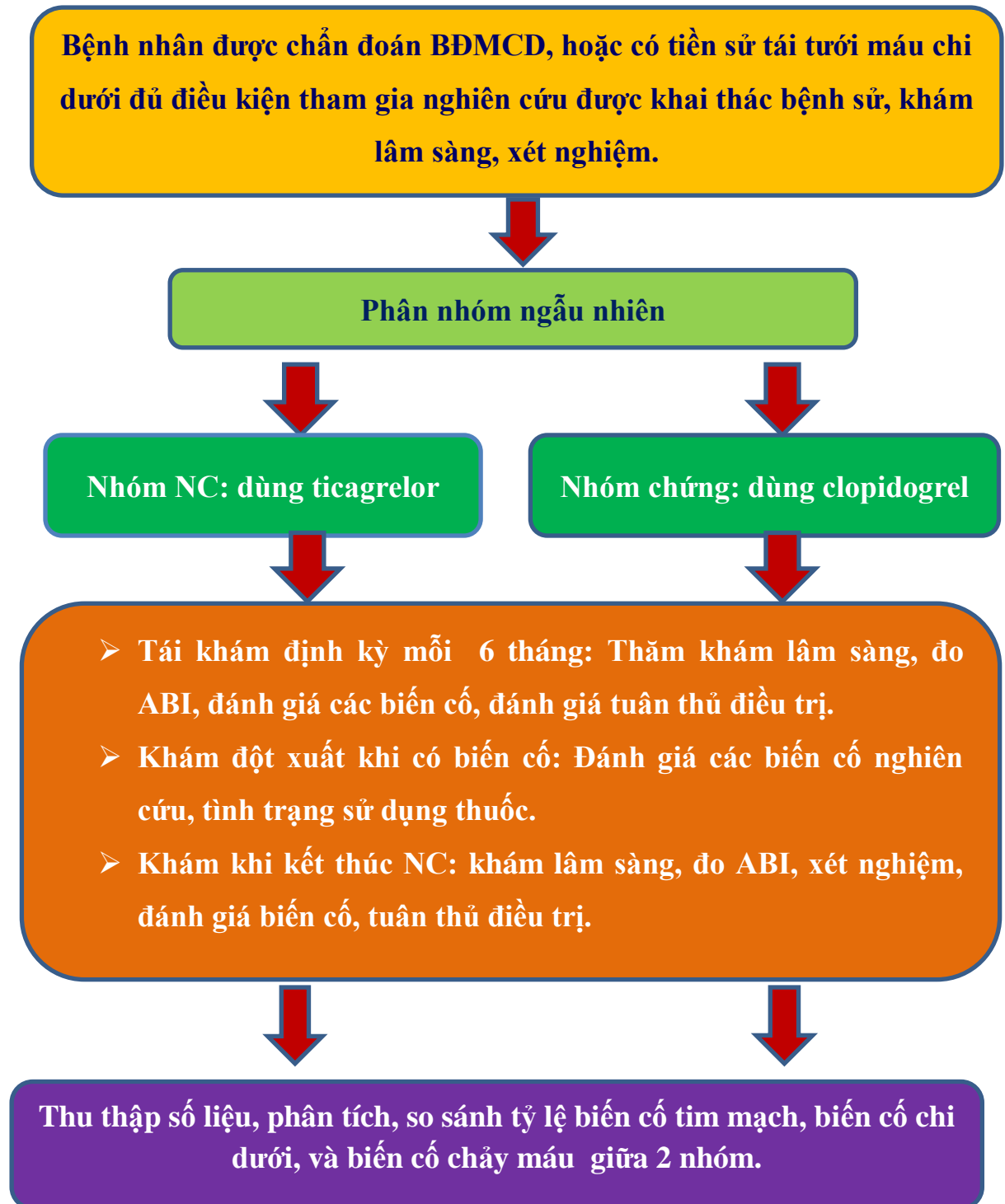
Ngoài điều trị thuốc kháng kết tập tiểu cầu theo protocol của nghiên cứu thì tất cả các bệnh nhân thuộc nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều được điều trị kết hợp theo khuyến cáo điều trị bệnh động mạch chi dưới:

- Bỏ thuốc lá: tất cả bệnh nhân đều được khuyến cáo bỏ thuốc lá theo khuyến cáo của Hội tim mạch Hoa Kỳ [8].
- Tập luyện, đi bộ để cải thiện triệu chứng chi dưới[135].
- Điều trị THA: Theo khuyến cáo điều trị THA của hiệp hội tim mạch Hoa Kỳ năm 2017 [135].
 - Mục tiêu: Huyết áp mục tiêu < 140/ 90mmHg, và < 130/ 80mmHg ở bệnh nhân có ĐTD hoặc suy thận.
 - Các thuốc được ưu tiên là ức chế men chuyển angiotensin và ức chế thụ thể angiotensin.
- Điều trị đái tháo đường: Theo khuyến cáo của hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ năm 2012[136].
 - Mục tiêu đạt HbA1c < 7%.
- Điều trị rối loạn lipid máu theo khuyến cáo NCEP – ATP III [137].
 - Mục tiêu: LDL-C < 1,8mm/L (70 mmg/dL), hoặc giảm \geq 50% so với mức nền trong mức 1,8- 3,5mm/L (70- 135mg/dL).
 - Thuốc được khuyến cáo là Statin cho tất cả mọi bệnh nhân.
- Các thuốc điều trị triệu chứng :
 - Các thuốc giãn mạch làm tăng tưới máu chi dưới khi bệnh nhân có triệu chứng: Cilostazol, pentoxifylline...

2.3.3.2.4. Theo dõi và tái khám.

- Thời gian theo dõi bệnh nhân tối thiểu là 18- 36 tháng.
- Tái khám định kỳ tại bệnh viện:
 - Bệnh nhân được tái khám định kỳ tại bệnh viện 6 tháng/ lần.
 - Nội dung: Gồm thăm khám toàn thân, khám chi dưới, đo chỉ số ABI, tình trạng sử dụng thuốc, các biến cố, tác dụng phụ của thuốc, lĩnh thuốc thuốc điều trị.
- Liên lạc qua điện thoại:
 - Liên lạc qua điện thoại được tiến hành mỗi 3 tháng, giữa các lần khám định kỳ.
 - Nội dung gồm: Đánh giá việc sử dụng thuốc, các biến cố, các tác dụng phụ của thuốc.
- Tái khám đột xuất:
 - Khám đột xuất được thực hiện khi có các biến cố lâm sàng.
 - Nội dung gồm: đánh giá các biến cố liên quan tới tiêu chí nghiên cứu, hiệu quả, khả năng dung nạp và độ an toàn của thuốc, tình trạng sử dụng thuốc.
- Khám khi kết thúc nghiên cứu:
 - Được tiến hành vào thời điểm kết thúc nghiên cứu.
 - Nội dung gồm: Thăm khám toàn thân, khám chi dưới, đo chỉ số ABI, xét nghiệm sinh hóa, huyết học, đánh giá các biến cố, đánh giá việc sử dụng thuốc, các tác dụng phụ của thuốc.

Chúng tôi tóm tắt quy trình nghiên cứu kết quả điều trị của ticagrelor trên các bệnh nhân bị BDMCD qua sơ đồ sau:



Sơ đồ 2.2: Quy trình nghiên cứu so sánh kết quả điều trị dự phòng biến cố tim mạch của ticagrelor với clopidogrel trên các bệnh nhân bị BDMCD.

2.3.3.2.4. Các tiêu chí đánh giá trong thử nghiệm lâm sàng ticagrelor.

- Tiêu chí đánh giá hiệu quả phòng ngừa biến cố tim mạch của ticagrelor:
 - Tỷ lệ biến cố tim mạch gộp: Là tỷ lệ cộng gộp các biến cố tim mạch gồm nhồi máu cơ tim (NMCT), nhồi máu não (NMN) và tử vong do tim mạch (TVTM).
 - Tỷ lệ từng loại biến cố tim mạch:
 - ✓ Tỷ lệ tử vong do tim mạch.
 - ✓ Tỷ lệ nhồi máu cơ tim.
 - ✓ Tỷ lệ đột quỵ não dạng thiếu máu não cục bộ.
 - ✓ Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân.
- Tiêu chí đánh giá trên các biến cố chi dưới:
 - Tỷ lệ tái tưới máu chi dưới bằng can thiệp mạch hoặc phẫu thuật bắc cầu nối động mạch.
 - Tỷ lệ cắt cụt chi dưới.
 - Tỷ lệ bệnh nhân phải nhập viện vì triệu chứng thiếu máu chi trầm trọng.
- Các tiêu chí đánh giá tính an toàn của ticagrelor:
 - Đánh giá các biến cố chảy máu.
 - Chảy máu phải truyền máu.
 - Chảy máu gây tử vong.
 - Xuất huyết nội sọ.
 - Tỷ lệ bỏ thuốc nghiên cứu và thời gian dùng thuốc.
 - Tăng nồng độ các men gan, acid uric, creatinin, glucose máu...

2.3.3.2.5. Các trường hợp phải dừng thuốc:

- Dừng thuốc tạm thời:
 - Xuất huyết giảm tiểu cầu nặng.
 - Phẫu thuật và thủ thuật có thể dẫn đến chảy máu lớn.
 - Chảy máu lớn.
 - Cần thiết sử dụng các thuốc bị cấm trong nghiên cứu.
 - Đột quy.
- Dừng thuốc vĩnh viễn:
 - Theo quyết định của bệnh nhân: bệnh nhân có thể dừng thuốc nghiên cứu tại bất kỳ thời điểm nào và phải đến bác sĩ chuyên khoa để thay đổi thuốc theo tình trạng bệnh của bệnh nhân.
 - Theo quyết định của thầy thuốc: không tuân thủ phác đồ điều trị, các biến cố bất lợi xảy ra có thể ảnh hưởng đến tính mạng của bệnh nhân.

2.3.3.2.6. Định nghĩa một số tiêu chí chính trong nghiên cứu.

- Chẩn đoán bệnh động mạch chi dưới do mảng xơ vữa qua chụp MSCT động mạch chi dưới:
 - Có hình ảnh mảng xơ vữa động mạch qua chụp MSCT[139]: Là cấu trúc lồi vào trong lòng động mạch, với bề dày $\geq 1,5\text{mm}$ tính từ mặt phân cách áo giữa – ngoài đến mặt phân cách lòng mạch. Thành phần mảng xơ vữa động mạch được xác định dựa trên phương pháp đo tỷ trọng:
 - ✓ Mảng mỡ đơn thuần: tỷ trọng < 30 đơn vị Hounsfield (HU).
 - ✓ Mảng xơ: tỷ trọng 30- 150 đơn vị HU.
 - ✓ Mảng xơ vữa hỗn hợp (thành phần canxi chiếm $< 50\%$): tỷ trọng 150- 220 HU.

- ✓ Mảng xơ vữa vôi hóa nhiều (thành phần canxi chiếm > 50%): tỷ trọng > 220 HU.
- Mức độ hẹp tắc lòng động mạch do mảng xơ vữa tính theo được phân loại theo tiêu chuẩn NASCET[49]:
 - ✓ Hẹp nhẹ: < 50% đường kính lòng mạch.
 - ✓ Hẹp vừa: 50- 70% đường kính lòng mạch.
 - ✓ Hẹp nặng: > 70% đường kính lòng mạch.
 - ✓ Tắc mạch: 100% đường kính lòng mạch.
- Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh động mạch chi dưới bằng chỉ số ABI: Theo khuyến cáo năm 2005 của Hội tim mạch Hoa Kỳ về chẩn đoán và điều trị bệnh động mạch chi dưới[140].
 - Chẩn đoán bệnh động mạch chi dưới khi giá trị của chỉ số ABI $\leq 0,9$.
 - $0,4 \leq \text{ABI} \leq 0,9$: Bệnh động mạch chi dưới mức độ từ nhẹ - vừa.
 - $\text{ABI} < 0,4$: Bệnh động mạch chi dưới giai đoạn thiếu máu chi trầm trọng.
- Đột quy nhồi máu não: Theo định nghĩa của Hội đột quy Hoa Kỳ năm 2013[141].

Đột quy do thiếu máu não cục bộ được định nghĩa là một ổ hoại tử của các mô hệ thần kinh trung ương, gây ra bởi một huyết khối làm tắc mạch dẫn đến suy giảm lưu lượng máu đến hệ thần kinh trung ương. Các dấu hiệu hoặc triệu chứng kéo dài ít nhất 24 giờ sau khởi phát hoặc dẫn đến tử vong. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhồi máu não được xác định khi có bằng chứng hình ảnh học trên phim chụp MRI hoặc CT scanner sọ não.

- Nhồi máu cơ tim: Theo định nghĩa toàn cầu lần thứ 3 về nhồi máu cơ tim của ESC/ACCF/AHA/WHF [142].

Nhồi máu cơ tim cấp là tình trạng hoại tử cơ tim được xác định khi có một trong các tiêu chuẩn sau:

- Có sự tăng hay giảm của chất chỉ điểm sinh học (khuyến cáo sử dụng men troponin của tim) với ít nhất có một giá trị đạt mức 99% bách phân vị của giới hạn trên dựa theo tham chiếu và kèm với ít nhất một tiêu chuẩn kèm theo sau đây:
 - ✓ Có triệu chứng của thiếu máu cục bộ cơ tim.
 - ✓ Biến đổi ST- T mới xuất hiện hoặc có block nhánh trái mới.
 - ✓ Xuất hiện sóng Q bệnh lý trên điện tâm đồ.
 - ✓ Bằng chứng hình ảnh học ghi nhận vùng cơ tim bị mất hay còn sống hoặc rối loạn vận động vùng.
 - ✓ Xác định huyết khối mạch vành qua chụp mạch vành hay mô tử thi.
 - Đột tử với triệu chứng hướng tới thiếu máu cục bộ cơ tim, có dấu hiệu thiếu máu cục bộ cơ tim mới trên điện tâm đồ hoặc block nhánh trái mới, nhưng tử vong xảy ra trước khi lấy được mẫu chất chỉ điểm sinh học hoặc trước khi giá trị chất chỉ điểm tăng.
- Biến cố chảy máu: Biến cố chảy máu trong nghiên cứu được áp dụng theo phân loại TIMI của Hiệp hội nghiên cứu hàn lâm về chảy máu quốc tế [143].
 - Biến cố mọi loại chảy máu bao gồm: Chảy máu dưới da, chảy máu niêm mạc mũi miệng; chảy máu tiêu hóa; chảy máu đường tiết niệu; chảy máu màng phổi, màng tim, màng bụng; chảy máu não; chảy máu nội nhãn cầu; chảy máu ổ khớp; chảy máu trong cơ.

- Biến cố chảy máu nặng: là một trong số các biến cố sau:
 - ✓ Chảy máu ở những vị trí quan trọng: chảy máu não, chảy máu màng tim, chảy máu nội nhãn cầu...
 - ✓ Chảy máu trực tiếp gây ra tử vong trong vòng 7 ngày.
 - ✓ Chảy máu làm tụt huyết áp.
 - ✓ Chảy máu làm giảm $Hb \geq 5g/dl$ hoặc giảm hematocrit $\geq 15\%$.
- Tiêu chuẩn chẩn đoán THA theo khuyến cáo của AHA năm 2017[135].

	HA Tâm Thu		HA Tâm Trương
Tối ưu	<120	và	<80
Bình thường**	120 - 129	và/hoặc	80 - 84
Bình thường cao**	130 - 139	và/hoặc	85 - 89
THA độ 1	140 - 159	và/hoặc	90 - 99
THA độ 2	160 - 179	và/hoặc	100 - 109
THA độ 3	≥ 180	và/hoặc	≥ 110
THA Tâm Thu đơn độc	≥ 140	và	<90

- Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường theo ADA năm 2012 [136].

Chỉ số	Giá trị bình thường	Tiền tiểu đường	Chẩn đoán tiểu đường
Đường huyết ngẫu nhiên	< 11.1 mmol/l (200 mg/dl)		$\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl)
Đường huyết khi đói	4.0 - 5.5 mmol/l (70 - 99 mg/dl)	5.6 - 6.9 mmol/l (100 - 125 mg/dl)	≥ 7 mmol/l (126 mg/dl)
Đường huyết sau ăn 2h	< 7.8 mmol/l (140 mg/dl)	7.8 - 11 mmol/l (140 - 199 mg/dl)	$\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl)
HbA1c	< 5.7%	5.7 - 6.4%	$\geq 6.5\%$

- Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn lipid máu theo NCEP – ATP III[137].

Bệnh nhân có tiền sử rối loạn lipid máu hoặc xét nghiệm có tình trạng rối loạn chuyển hóa ít nhất một trong các thành phần lipid máu sau:

- Cholesterol $\geq 5,2$ mmol/l.
 - Triglycerid $\geq 1,7$ mmol/l.
 - HDL – C $< 1,03$ mmol/l.
 - LDL – C $\geq 2,6$ mmol/l.
- Tiêu chuẩn đánh giá tình trạng hút thuốc: theo Wood DM (2005) [138].

- Số bao / năm = số năm hút * số bao hút/ngày
(100g thuốc lá bằng 8 bao thuốc lá tương đương 160 điếu thuốc lá).

- Tiêu chí tử vong do tim mạch.

Tử vong do bệnh tim mạch bao gồm tử vong do nhồi máu cơ tim và bệnh động mạch vành, tử vong do suy tim, tử vong do đột quỵ não, tử vong do các nguyên nhân tim mạch khác (ví dụ: rối loạn nhịp, tắc mạch phổi, can thiệp về tim mạch, phình động mạch chủ hoặc bệnh động mạch ngoại biên).

2.3.3.2.7. Phụ lục về thuốc kháng kết tập tiểu cầu sử dụng trong nghiên cứu.

- Thuốc Ticagrelor.
- Ticagrelor là thuốc kháng kết tập tiểu cầu thuộc nhóm ức chế thụ thể P2Y₁₂.
- Công thức hóa học: C₂₃H₂₈F₂N₆O₄S
- Tên thương mại là Brilinta.
- Hãng sản xuất: AstraZeneca.
- Dạng bào chế: viên nén 90 mg, vỉ 10 viên.
- Thuốc được Cục quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt vào năm 2011.



Hình 2.5. Hình minh họa thuốc ticagrelor.

- Thuốc clopidogrel.
 - Là thuốc kháng kết tập tiểu cầu thuộc nhóm ức chế thụ thể P2Y12.
 - Công thức hóa học: C₁₆H₁₆ClNO₂S
 - Tên thương mại: Plavix.
 - Hãng sản xuất: Sanofi Adventis.
 - Dạng bào chế: viên nén 75 mg, vỉ 28 viên.
 - Thuốc được Cục quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt vào năm 1997.



Hình 2.6. Hình minh họa thuốc clopidogrel.

2.4. XỬ LÝ SỐ LIỆU.

Số liệu thu thập được xử lý theo phương pháp thống kê y học trên máy tính theo phần mềm SPSS 16.0.

- Để so sánh hai trung bình quan sát với mẫu lớn ($n = 30$) chúng tôi dùng test “T student”. Sự khác biệt giữa các giá trị có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.
- Để so sánh hai tỷ lệ chúng tôi dùng test χ^2 . Sự khác biệt giữa các tỷ lệ có ý nghĩa thống kê khi khoảng tin cậy CI 95% của chỉ số OR không có chứa giá trị 1.
- Để đánh giá giá trị chẩn đoán BDMCD của ABI, chúng tôi sử dụng các phương pháp tính toán sau: phép tính độ nhạy và độ đặc hiệu, giá trị âm tính giả, dương tính giả của chỉ số ABI trong chẩn đoán BDMCD.
 - Chúng tôi coi $ABI < 0,9$ là xét nghiệm dương tính.
 - Kết quả trên chụp MSCT động mạch chi dưới được coi là tiêu chuẩn để đối chiếu.
 - Các thông số tính toán bao gồm:
 - ✓ a: dương tính thật ($ABI < 0,9$ / MSCT động mạch có tổn thương).
 - ✓ b: dương tính giả ($ABI < 0,9$ / MSCT động mạch không tổn thương).
 - ✓ c: âm tính giả ($ABI > 0,9$ / MSCT động mạch có tổn thương).
 - ✓ d: âm tính thật ($ABI > 0,9$ / MSCT động mạch không có tổn thương).

ABI	Tổn thương trên MSCT		Tổng
	Có	Không	
$< 0,9$	a	b	a+b
$\geq 0,9$	c	d	c+d
Tổng	a+c	b+d	a+b+c+d (100%)

- Công thức tính độ nhạy độ đặc hiệu như sau:
 - ✓ Độ nhạy (Se) = $a/(a+c)$.
 - ✓ Độ đặc hiệu (Sp) = $d/(b+d)$.
 - ✓ Giá trị dự báo dương tính = $a/(a+b)$.
 - ✓ Giá trị dự báo âm tính = $d/(d+c)$.
- Đánh giá mối tương quan giữa chỉ số ABI với mức độ tổn thương động mạch chi dưới qua tính hệ số tương quan r và lập phương trình hồi quy tuyến tính $y = ax \pm b$.
 - Hệ số tương quan r có giá trị từ -1 đến +1:
 - ✓ Khi $r > 0$: tương quan đồng biến
 - ✓ Khi $r < 0$: tương quan nghịch biến
 - Hệ số tương quan r càng gần 1 thì tương quan càng chặt, xác định mức độ tương quan như sau:
 - ✓ $r < 0,3$: tương quan yếu
 - ✓ $0,3 \leq r < 0,5$: tương quan trung bình
 - ✓ $0,5 \leq r < 0,7$: tương quan chặt chẽ
 - ✓ $r \geq 0,7$: tương quan rất chặt chẽ
- Chúng tôi cũng tính toán giá trị diện tích dưới đường cong ROC để so sánh phương pháp đo chỉ số ABI với chụp MSCT động mạch chi dưới.
 - Phân tích ROC dùng để kiểm tra khả năng phân biệt của một xét nghiệm giữa các trường hợp bị bệnh và không bị bệnh.
 - Đường cong ROC được vẽ bằng cách nối các giao điểm giữa độ nhạy - trục tung (dương tính thật) và 1- độ đặc hiệu - trục hoành (dương tính giả).

- Diện tích dưới đường cong ROC- Area Under the ROC Curve (AUC) là phần diện tích nằm dưới đường biểu diễn. Giá trị AUC nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1.

Diễn giải kết quả đường cong ROC như trong bảng sau:

Giá trị AUC	Ý nghĩa
$AUC \leq 0,5$	Khả năng chẩn đoán của xét nghiệm chỉ là may rủi
$0,5 < AUC < 0,6$	Xét nghiệm vô ích
$0,6 \leq AUC < 0,7$	Xét nghiệm ít giá trị
$0,7 \leq AUC < 0,8$	Xét nghiệm có giá trị trung bình
$0,8 \leq AUC < 0,9$	Xét nghiệm có giá trị khá
$0,9 \leq AUC < 1$	Xét nghiệm có giá trị tốt

- Để so sánh tỷ lệ các biến cố theo thời gian ở nhóm nghiên cứu sử dụng thuốc ticagrelor so với nhóm chứng, chúng tôi áp dụng mô hình phân tích Kaplan- Meier, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.
- Để loại trừ các yếu tố nhiễu khác có thể ảnh hưởng tới tỷ lệ biến cố ở hai nhóm chúng tôi áp dụng mô hình phân tích hồi quy đa biến COX. Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$ và khoảng CI (95%) của chỉ số này không chứa giá trị 1.

2.5. CÁC BIỆN PHÁP KHẮC PHỤC SAI SỐ.

- Sử dụng mẫu bệnh án nghiên cứu chi tiết, đầy đủ, giống nhau cho tất cả các bệnh nhân.
- Các định nghĩa, tiêu chuẩn và chỉ tiêu rõ ràng để phân loại đúng tình trạng bệnh tật.

- Kỹ thuật cân đo chính xác, các dụng cụ, máy móc dùng trong nghiên cứu đều đã được chuẩn hóa và có độ chính xác cao.

2.6. CÁC VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU.

- Nghiên cứu được thực hiện nhằm nâng cao chất lượng điều trị chứ không có bất kỳ mục đích nào khác.
- Tất cả các bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu đều được giải thích về những yêu cầu và lợi ích khi tham gia vào nghiên cứu, tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.
- Đảm bảo bí mật về các thông tin và tình hình bệnh tật của bệnh nhân.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. GIÁ TRỊ CỦA CHỈ SỐ HUYẾT ÁP TÂM THU CỔ CHÂN - CÁNH TAY (ABI) VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH ĐỘNG MẠCH CHI DƯỚI QUA ĐỐI CHIẾU VỚI CHỤP MSCT ĐỘNG MẠCH CHI DƯỚI.

Qua nghiên cứu cắt ngang 79 bệnh nhân bị BDMCD tại Viện Tim Mạch Việt Nam – Bệnh Viện Bạch Mai với tổng số 158 chi dưới trong thời gian từ năm 2013 - 2016 chúng tôi thu được một số kết quả sau.

3.1.1. Đặc điểm về giới và tuổi của nhóm nghiên cứu.

3.1.1.1. Phân bố nhóm nghiên cứu theo giới.

Bảng 3.1: Phân bố bệnh nhân theo giới.

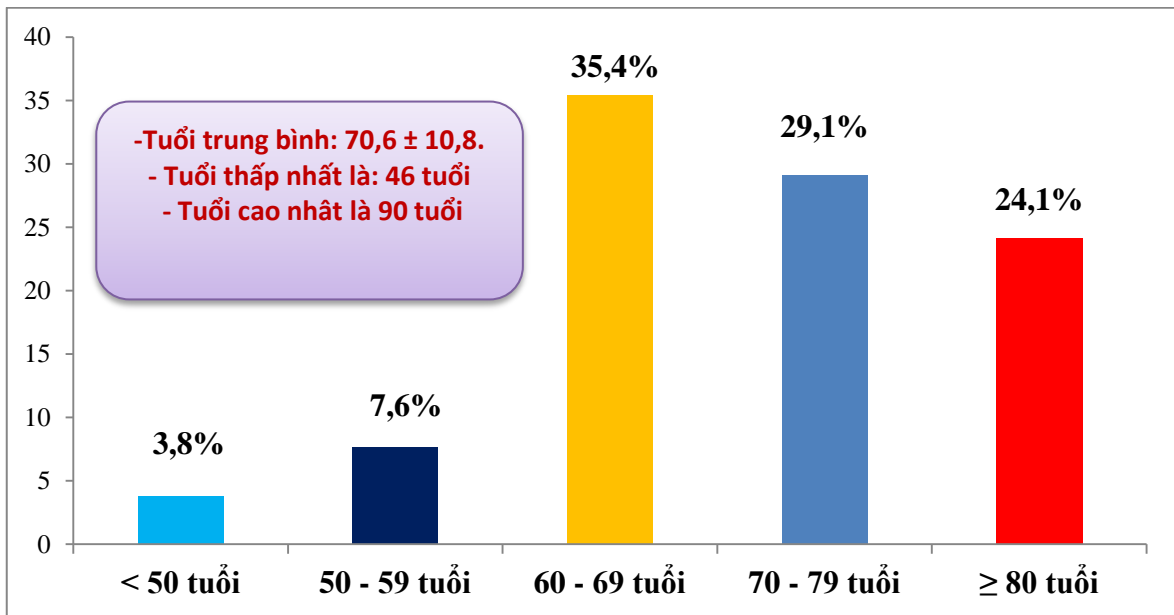
Giới	n	Tỷ lệ %
Nam	61	77,2%
Nữ	18	22,8%
Tổng số	79	100%

Nhận xét:

Trong mẫu nghiên cứu có 61 bệnh nhân nam; chiếm 77,2%. Số bệnh nhân nữ là 20 bệnh nhân; chiếm 22,8%. Tỷ lệ nam/ nữ là 3,39/ 1.

3.1.1.2. Phân bố nhóm nghiên cứu theo độ tuổi.

Chúng tôi phân chia bệnh nhân thành các nhóm tuổi: dưới 50 tuổi, từ 50-59 tuổi, 60- 69 tuổi, 70- 79 tuổi và nhóm \geq 80 tuổi. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi như sau:

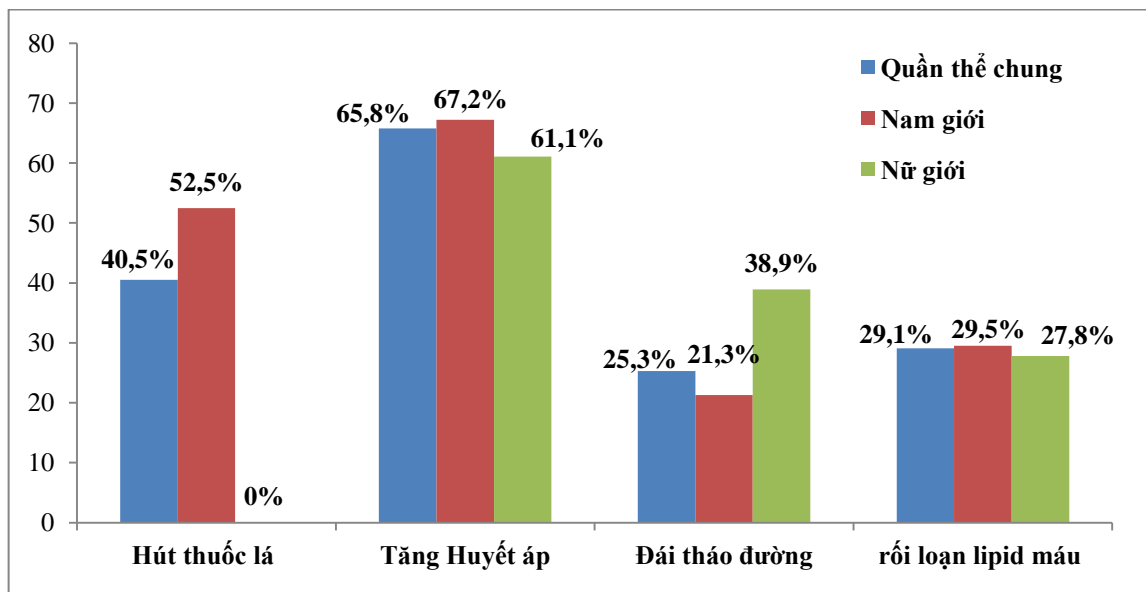


Biểu đồ 3.1: Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Nhận xét:

- Tuổi trung bình: $70,6 \pm 10,8$ tuổi.
- Độ tuổi gặp ít nhất là dưới 50 tuổi; chiếm 3,8%. Độ tuổi gặp nhiều nhất là 60- 69 tuổi; chiếm tỷ lệ 35,4% nhóm nghiên cứu.

3.1.2. Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở nhóm nghiên cứu.



Biểu đồ 3.2: Phân bố một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở nhóm nghiên cứu.

Nhận xét:

- Về tình trạng hút thuốc lá: Tỷ lệ bệnh nhân có hút thuốc là 40,5% trong quần thể chung. Tỷ lệ hút thuốc ở nhóm nam giới là 52,5%. Không có bệnh nhân nữ nào hút thuốc.
- Về tình trạng THA: Tỷ lệ bệnh nhân có THA trong quần thể nghiên cứu chung là 65,8%. Tỷ lệ này ở nhóm bệnh nhân nữ giới là 61,1%; ở nhóm bệnh nhân nam giới là 67,3%.
- Về tình trạng ĐTĐ: Tỷ lệ bệnh nhân có ĐTĐ trong quần thể nghiên cứu chung là 25,3%. Tỷ lệ ĐTĐ ở nhóm bệnh nhân nữ giới là 38,9%; ở nhóm bệnh nhân nam giới là 21,3%.
- Về tình trạng rối loạn lipid máu: Tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn lipid máu trong quần thể chung là 29,1%; ở nhóm bệnh nhân nam giới là 29,5% và ở nhóm bệnh nhân nữ giới là 27,8%.

3.1.3. Tỷ lệ chi dưới bị BDMCD qua chụp MSCT động mạch chi dưới.

Qua chụp MSCT động mạch chi dưới ở 158 chi trên 79 bệnh nhân chúng tôi thu được kết quả sau.

Bảng 3.2: Tỷ lệ chi dưới bị BDMCD trên chụp MSCT động mạch chi dưới.

	n(số chi)	Tỷ lệ %
Bị BDMCD	138	87,3%
Không bị BDMCD	20	12,7%
Tổng số	158	100%

Nhận xét:

Có 138 chi bị bệnh trong tổng số 158 chi nghiên cứu, chiếm tỷ lệ 87,3% tổng số chi. Có 20 người chỉ bị bệnh lý 1 bên chi.

3.1.4. Đặc điểm tổn thương động mạch chi dưới ở những chi có BDMCD trên phim chụp MSCT động mạch chi dưới.

Trong số 138 chi dưới bị BDMCD thì đặc điểm phân bố tổn thương trên phim chụp MSCT động mạch chi dưới như sau.

3.1.4.1. Đặc điểm vị trí động mạch bị tổn thương.

Bảng 3.3: Vị trí động mạch tổn thương

Động mạch	n			Tỷ lệ %		
	Có tổn thương	Không tổn thương	Tổng số	Có tổn thương	Không tổn thương	Tổng số
Chày trước	83	55	138	60,1%	39,9%	100%
Chày sau	72	66	138	52,2%	47,8%	100%
Mác	38	100	138	27,5%	72,5%	100%
Khoeo	31	107	138	22,5%	72,5%	100%
Đùi nông	93	45	138	67,4%	32,6%	100%
Đùi sâu	14	124	138	10,1%	89,9%	100%
Đùi chung	41	97	138	29,7%	70,3%	100%
Chậu ngoài	54	84	138	39,1%	60,9%	100%
Chậu gốc	45	93	138	32,6%	67,4%	100%

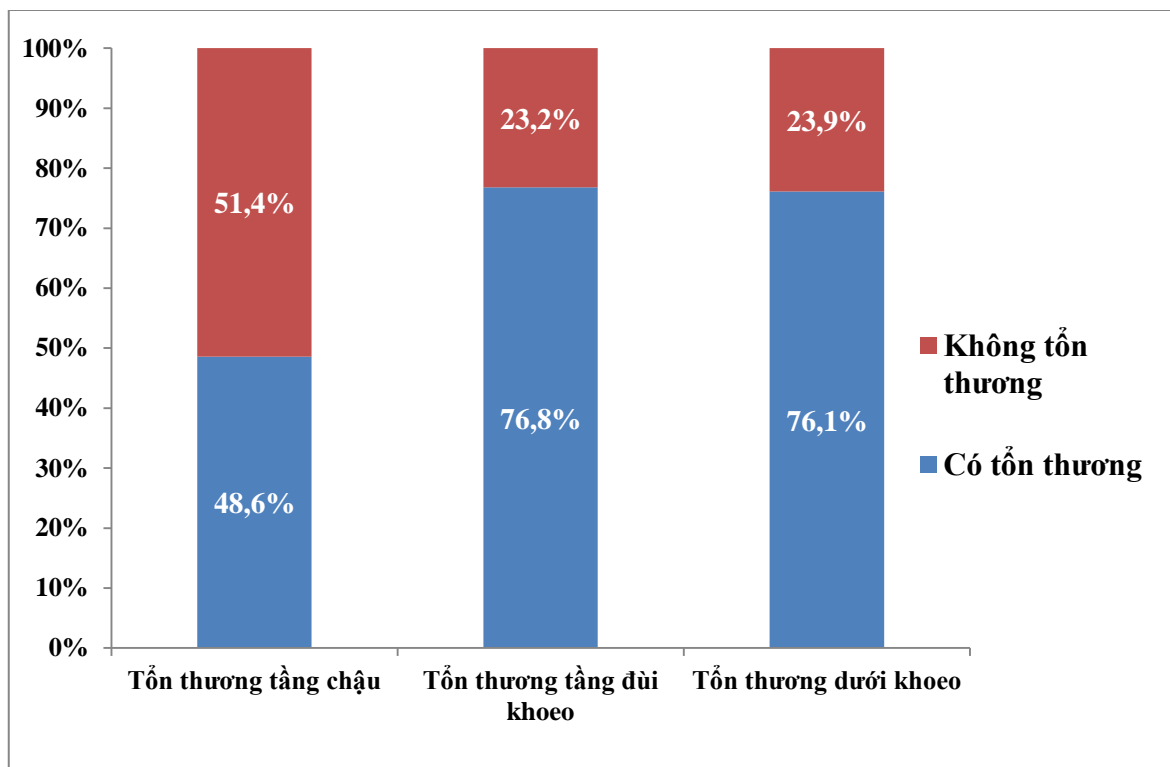
Nhận xét:

- Có 83 động mạch chày trước có tổn thương hẹp tắc; chiếm tỷ lệ 60,1%. Tỷ lệ có hẹp tắc ở ĐM chày sau là 52,2%.
- ĐM mác: Tỷ lệ động mạch mác có hẹp tắc là 27,5%.
- ĐM khoeo: Tỷ lệ ĐM khoeo có tổn thương hẹp tắc 22,5%.

- ĐM đùi: Tỷ lệ động mạch đùi nông bị hẹp tắc là 73,2%; tỷ lệ hẹp tắc động mạch đùi chung là 29,7%.
- ĐM chậu gốc: Tỷ lệ động mạch chậu gốc có hẹp tắc là 32,6%; tỷ lệ này ở ĐM chậu ngoài là 39,1%.

3.1.4.2. Đặc điểm vị trí tầng mạch tổn thương.

Bệnh nhân bị BDMCD có thể bị tổn thương động mạch ở tầng chậu, tầng đùi khoeo hoặc tầng dưới khoeo. Kết quả phân bố tầng mạch tổn thương trong nghiên cứu của chúng tôi như sau:



Biểu đồ 3.3: Phân bố tầng mạch máu bị tổn thương.

Nhận xét:

- Số chi bị bệnh có tổn thương tầng chậu là 48,6%.
- Số chi bị bệnh có hẹp tắc tầng đùi khoeo chiếm tỷ lệ cao (76,8%).
- Số chi bị bệnh có tổn thương tầng dưới khoeo chiếm 76,1%.

3.1.4.3. Đặc điểm phân bố số lượng động mạch tổn thương, số tầng mạch tổn thương và mức độ hẹp tắc lòng động mạch.

Theo số lượng động mạch tổn thương, chúng tôi phân chia thành nhóm tổn thương 1 động mạch, 2 động mạch, 3 động mạch, 4 động mạch và trên 4 động mạch. Theo số tầng mạch tổn thương, chúng tôi phân chia thành nhóm tổn thương 1 tầng mạch, tổn thương 2 tầng mạch và tổn thương cả 3 tầng mạch. Chúng tôi phân chia mức độ hẹp lòng động mạch theo NASCET, thành: nhóm hẹp nhẹ đến vừa (hẹp < 70% đường kính lòng mạch), nhóm hẹp mức độ nặng (hẹp > 70% đường kính lòng động mạch) và nhóm có tắc hoàn toàn lòng động mạch. Kết quả phân bố tổn thương động mạch trong nghiên cứu của chúng tôi như sau:

Bảng 3.4: Đặc điểm phân bố tổn thương theo số lượng động mạch, số lượng tầng mạch và mức độ hẹp tắc lòng động mạch.

Đặc điểm		n	Tỉ lệ %
Đặc điểm phân bố số tầng ĐM tổn thương	Tổn thương 1 tầng mạch	35	25,4%
	Tổn thương 2 tầng mạch	39	28,2%
	Tổn thương 3 tầng mạch	64	46,4%
Đặc điểm phân bố số ĐM tổn thương	Tổn thương 1 động mạch	23	16,7%
	Tổn thương 2 động mạch	38	27,5%
	Tổn thương ≥ 3 động mạch	77	55,8%
Đặc điểm phân bố theo mức độ hẹp đường kính lòng ĐM	Hẹp nhẹ - vừa ($\leq 70\%$ đường kính ĐM)	7	5,1%
	Hẹp khít ($> 70\%$ đường kính ĐM)	22	15,9%
	Tắc hoàn toàn ≥ 1 ĐM	109	79%

Nhận xét:

- Trong số 138 chi bị bệnh có 23 chi có tổn thương 1 ĐM; chiếm 16,7%; số chi có tổn thương từ 2 mạch máu trở lên là 115 chi; chiếm 83,3%. Trong số những chi này thì tổn thương 2 ĐM chiếm nhiều nhất (27,5%); số chi tổn thương trên 4 ĐM là ít nhất (8,7%).
- 25,4% số chi bị bệnh có tổn thương 1 tầng mạch. Số chi bị tổn thương từ 2 tầng mạch trở lên chiếm 74,6%. Trong số này thì số chi tổn thương 2 tầng mạch chiếm 46,4%; số chi bị bệnh có tổn thương cả 3 tầng động mạch chiếm 28,6%.
- Số chi có ít nhất một động mạch tắc hoàn toàn lên tới 79%. Số chi có hẹp động mạch mức độ nhẹ - vừa chỉ chiếm 5,1%.

3.1.5. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng ở nhóm chi bị bệnh.

BĐMCD có thể âm thầm không có triệu chứng, hoặc có triệu chứng đau cách hồi, cũng có thể có triệu chứng thiếu máu chi ở mức độ trầm trọng là đau khi nghỉ, hoại tử chi. Khi phân nhóm các chi theo triệu chứng bắt mạch chi dưới chúng tôi phân thành các nhóm sau: nhóm chi không phát hiện bất thường mạch, nhóm chi có mạch yếu hơn chi đối diện và nhóm chi không bắt được ít nhất một trong các mạch sau: mạch bẹn, mạch khoeo, mạch chày trước, mạch chày sau, mạch mác. Đặc điểm phân bố triệu chứng chi dưới ở 138 chi bị BĐMCD của chúng tôi được trình bày trong bảng dưới đây.

Bảng 3.5: Đặc điểm triệu chứng lâm sàng ở nhóm chi bị bệnh.

Triệu chứng		n	Tỉ lệ %
Triệu chứng đau	Không có triệu chứng đau		46 33,3%
	Có triệu chứng	Đau cách hồi	33 23,9%
		Triệu chứng thiếu máu chi mức độ trầm trọng	59 42,8%
Tổng số		138	100%
Triệu chứng bắt mạch	Mạch bình thường		31 22,5%
	Có triệu chứng mạch	Mạch yếu	19 13,8%
		Mất mạch	88 63,7%
Tổng số		138	100%

Nhận xét:

- Về triệu chứng đau ở chi dưới: Có 33,3% chi không có triệu chứng đau; tỷ lệ chi dưới có triệu chứng đau cách hồi là 23,9%. Số chi có triệu chứng mức độ trầm trọng là 42,8%.
- Về triệu chứng bắt mạch chi dưới: Có 22,5% chi bắt mạch bình thường; 13,8% chi dưới bắt mạch yếu. Số chi dưới không bắt được ít nhất một mạch chiếm 63,7%.

3.1.6. Giá trị chẩn đoán bệnh động mạch chi dưới của chỉ số ABI khi đối chiếu với phương pháp chụp MSCT.**3.1.6.1. Độ nhạy, độ đặc hiệu, tỷ lệ âm tính giả và dương tính giả của chỉ số ABI so sánh với chụp MSCT.**

Chọn điểm cut off của chỉ số ABI= 0,9. Những bệnh nhân có chỉ số ABI < 0,9 được coi là test dương tính (có bệnh); giá trị ABI \geq 0,9 được coi là test âm tính (không có bệnh). Độ nhạy, độ đặc hiệu của chỉ số ABI trong chẩn đoán BDMCD khi so sánh với kết quả chụp MSCT động mạch chi dưới ở 158 chi dưới cho kết quả ở bảng sau.

Bảng 3.6: Độ nhạy, độ đặc hiệu, tỷ lệ âm tính và dương tính giả của chỉ số ABI trong chẩn đoán BDMCD.

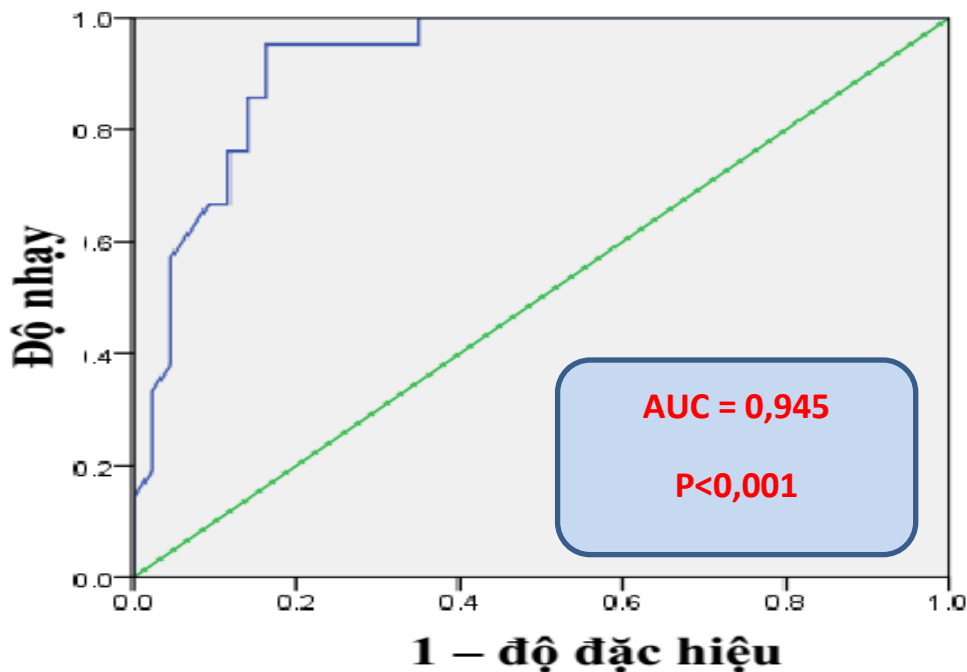
ABI \ Kết quả MSCT	Có bệnh	Không có bệnh	Tổng số chi
< 0,9 (test +)	125	2	127
≥ 0,9 (test -)	13	18	31
Tổng	138	20	158
Độ nhạy, độ đặc hiệu, tỷ lệ dương tính giả, âm tính giả của chỉ số ABI			
Độ nhạy (Se)	Test (+)/ có bệnh	125/138	87,3%
Độ đặc hiệu (Sp)	Test (-)/ không có bệnh	18/20	90%
Giá trị chẩn đoán dương tính	Có bệnh/Test (+)	125/127	98,4%
Giá trị chẩn đoán âm tính	Không có bệnh/Test(-)	18/31	58%
Tỷ lệ dương tính giả	1 – Sp	1 – 0,9	10%
Tỷ lệ âm tính giả	1 – Se	1 – 0,87	13%

Nhận xét:

- Độ nhạy của phương pháp đo chỉ số ABI so với chụp MSCT là 87%.
- Độ đặc hiệu của phương pháp đo chỉ số ABI so với chụp MSCT là 90%.
- Giá trị chẩn đoán dương tính của phương pháp đo chỉ số ABI so với chụp MSCT là 98,4%.
- Tỷ lệ dương tính giả và âm tính giả của phương pháp đo chỉ số ABI so với phương pháp chụp MSCT là 10% và 13% tương ứng.

3.1.6.2. Giá trị đường cong ROC của phương pháp đo chỉ số ABI trong chẩn đoán BDMCD khi đối chiếu với phương pháp chụp MSCT.

Chọn điểm cut off của chỉ số ABI= 0,9. Những bệnh nhân có chỉ số ABI < 0,9 được coi là test dương tính (có bệnh); giá trị ABI \geq 0,9 được coi là test âm tính (không có bệnh). Giá trị dưới đường cong ROC của chỉ số ABI trong chẩn đoán BDMCD khi so sánh với kết quả chụp MSCT động mạch chi dưới ở 158 chi dưới cho kết quả ở biểu đồ sau.



Biểu đồ 3.4: Giá trị diện tích dưới đường cong ROC của chỉ số ABI so với phương pháp chụp MSCT động mạch chi dưới.

Nhận xét: Phương pháp đo chỉ số ABI có giá trị chẩn đoán cao trong chẩn đoán BDMCD khi so sánh với chụp MSCT động mạch chi dưới với giá trị diện tích dưới đường cong ROC= 0,945; và $p < 0,001$.

3.1.7. Một số yếu tố liên quan tới chỉ số ABI.

3.1.7.1. Đặc điểm phân bố tổn thương động mạch và triệu chứng đau chi dưới theo chỉ số ABI.

Chúng tôi phân chia 138 chi dưới bị BDMCD theo trị số ABI thành các nhóm sau: nhóm có $ABI > 0,9$; nhóm có $0,75 \leq ABI < 0,9$; nhóm có $0,4 \leq ABI < 0,75$; và nhóm có $ABI < 0,4$. Sau đó đánh giá đặc điểm hình ảnh MSCT và triệu chứng đau chi dưới theo các nhóm này.

3.1.7.1.1. Đặc điểm phân bố mức độ hẹp tắc lòng mạch theo trị số ABI.

Bảng 3.7: Phân bố mức độ hẹp lòng mạch theo chỉ số ABI

ABI	ABI > 0,9		0,75 ≤ ABI < 0,9		0,4 ≤ ABI < 0,75		ABI < 0,4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Mức độ hẹp < 75% đường kính	5	38,5%	1	6,6%	1	1,9%	0	0%
Hẹp 75- 99% đường kính	7	53,8%	7	46,7%	5	9,6%	3	5,2%
Tắc hoàn toàn	1	7,7%	7	46,7%	46	88,5%	55	94,8%
Tổng	13	100%	15	100%	52	100%	58	100%

Nhận xét:

- Ở nhóm có $ABI < 0,4$ thì tỷ lệ chi có tắc mạch chiếm tỷ lệ cao (94,8%). Không có chi nào chỉ bị hẹp dưới 75% đường kính lòng mạch.
- Ngược lại, ở nhóm có $ABI > 0,9$ thì tỷ lệ chi bị tắc mạch chiếm tỷ lệ nhỏ (7,7%).

3.1.7.1.2. Đặc điểm phân bố số tầng mạch tổn thương theo trị số ABI.

Bảng 3.8: Phân bố số tầng mạch tổn thương theo chỉ số ABI.

Số tầng	ABI > 0,9		0,75 ≤ ABI < 0,9		0,4 ≤ ABI < 0,75		ABI < 0,4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Tổn thương 1 tầng	7	53,8%	7	46,7%	10	19,2%	11	18,9%
Tổn thương 2 tầng	5	38,5%	6	40%	15	28,8%	13	22,4%
Tổn thương 3 tầng	1	7,7%	2	13,3%	27	52%	34	58,7%
Tổng	13	100%	15	100%	52	100%	58	100%

Nhận xét:

- Ở nhóm ABI > 0,9 thì số chi tổn thương 1 tầng mạch chiếm tỷ lệ cao nhất (53,8%), số chi tổn thương cả 3 tầng mạch chiếm tỷ lệ nhỏ (7,7%).
- Ngược lại, ở nhóm ABI < 0,4 thì tỷ lệ chi bị tổn thương cả 3 tầng mạch chiếm tỷ lệ cao nhất (58,7%).

3.1.7.1.3. Đặc điểm phân bố triệu chứng đau chi theo trị số ABI.

Bảng 3.9: Phân bố triệu chứng đau chi dưới theo chỉ số ABI.

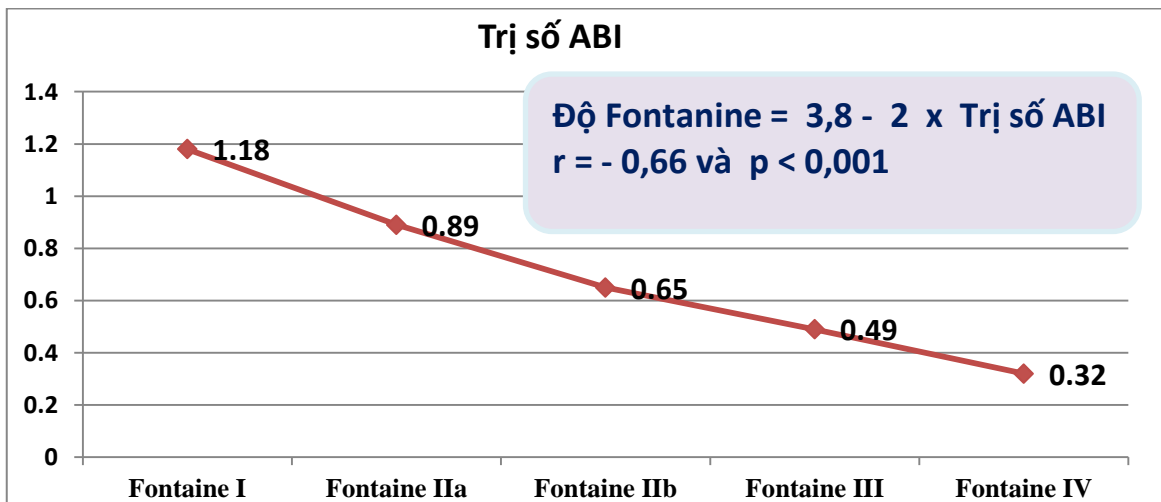
Mức độ hẹp	ABI > 0,9		0,75 ≤ ABI < 0,9		0,4 ≤ ABI < 0,75		ABI < 0,4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Không đau	12	92,3%	10	66,7%	14	26,9%	10	17,2%
Đau cách hồi	1	7,7%	4	26,7%	14	26,9%	14	24,1%
Đau khi nghỉ - hoại tử chi	0	0%	1	6,6%	24	46,2%	34	58,7%
Tổng	13	100%	15	100%	52	100%	58	100%

Nhận xét:

- Ở nhóm $ABI > 0,9$ thì tỷ lệ chi không có triệu chứng chiếm đa số (92,3%), không có bệnh nhân nào có biểu hiện thiếu máu chi trầm trọng ở nhóm này.
- Ngược lại ở nhóm $ABI < 0,4$ thì tỷ lệ chi có biểu hiện thiếu máu chi trầm trọng chiếm tỷ lệ cao (58,7%), tỷ lệ chi không có biểu hiện đau chỉ chiếm 17,2%.

3.1.7.2. Tương quan giữa chỉ số ABI với đặc điểm lâm sàng của BDMCD.**3.1.7.2.1. Phân bố chỉ số ABI theo mức độ đau và tương quan giữa chỉ số ABI với mức độ đau chi qua hệ số tương quan r.**

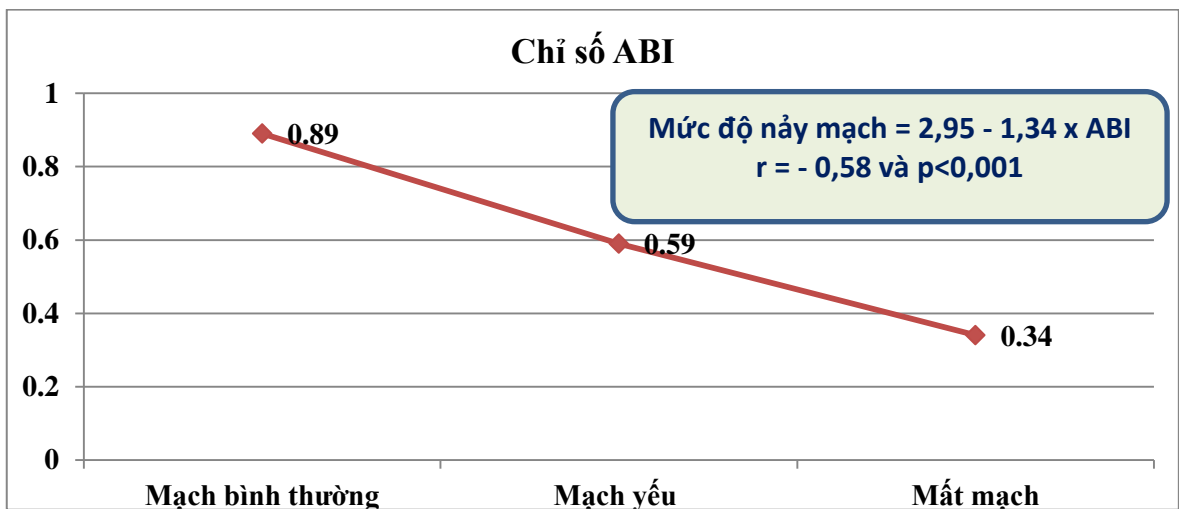
Phân chia triệu chứng đau chi dưới theo mức độ nặng dần thành 5 nhóm theo phân loại Fontaine. Chúng tôi tính giá trị ABI trung bình của các nhóm này và tìm hiểu mối tương quan giữa mức độ đau với trị số ABI qua tính hệ số tương quan r. Kết quả được trình bày trong biểu đồ sau:

**Biểu đồ 3.5: Tương quan giữa chỉ số ABI với triệu chứng đau chi dưới****Nhận xét:**

- Trị số ABI giảm dần khi mức đau theo phân loại Fontaine tăng dần.
- Trị số ABI tương quan chặt với mức độ đau chi dưới, với hệ số tương quan $r = -0,66$ và $p < 0,001$.

3.1.7.2.2. Phân bố chỉ số ABI theo mức độ mạch nãy và tương quan giữa chỉ số ABI với mức độ nãy mạch qua hệ số tương quan r.

Phân chia mức độ nãy mạch thành 3 nhóm theo mức độ tổn thương mạch nặng dần: mạch nãy bình thường, mạch nãy yếu so với chi đối diện, và không bắt được mạch chi dưới. Chúng tôi tính giá trị ABI trung bình của các nhóm này và tìm hiểu mối tương quan giữa mức độ nãy mạch với chỉ số ABI qua tính hệ số tương quan r. Kết quả được trình bày trong biểu đồ sau:



Biểu đồ 3.6: Tương quan giữa chỉ số ABI với mức độ mạch nãy.

Nhận xét:

- Chỉ số ABI giảm dần khi triệu chứng bắt mạch chi dưới nặng dần.
- ABI tương quan chặt với triệu chứng bắt mạch chi dưới, với hệ số tương quan $r = -0,58$ và $p < 0,001$.

3.1.7.2.3. So sánh chỉ số ABI theo triệu chứng đau chi dưới và triệu chứng bắt mạch chi dưới.

Chia những chi bị BDMCD thành nhóm có triệu chứng đau chi so với nhóm không có triệu chứng đau chi, nhóm có triệu chứng thiếu máu trầm trọng so với nhóm không thiếu máu trầm trọng, nhóm còn bắt được mạch chi dưới so với nhóm không bắt được mạch chi dưới. Kết quả so sánh chỉ số ABI của các nhóm ở bảng sau.

Bảng 3.10: So sánh chỉ số ABI theo triệu chứng đau và bắt mạch chi dưới.

Đặc điểm lâm sàng		n	ABI	p
			$\bar{X} \pm SD$	
Đặc điểm đau triệu chứng chi dưới	Có triệu chứng đau chi dưới	92	0,38 ± 0,31	0,001
	Không có triệu chứng đau chi dưới	46	0,58 ± 0,34	
	Tổng số chi	138		
	Có triệu chứng thiếu máu trầm trọng	62	0,34 ± 0,30	0,001
	Không có triệu chứng thiếu máu trầm trọng	76	0,53 ± 0,33	
	Tổng số chi	138		
Đặc điểm về bắt mạch	Còn bắt được mạch	50	0,62 ± 0,32	< 0,001
	Không bắt được mạch	88	0,35 ± 0,30	
	Tổng số chi	138		

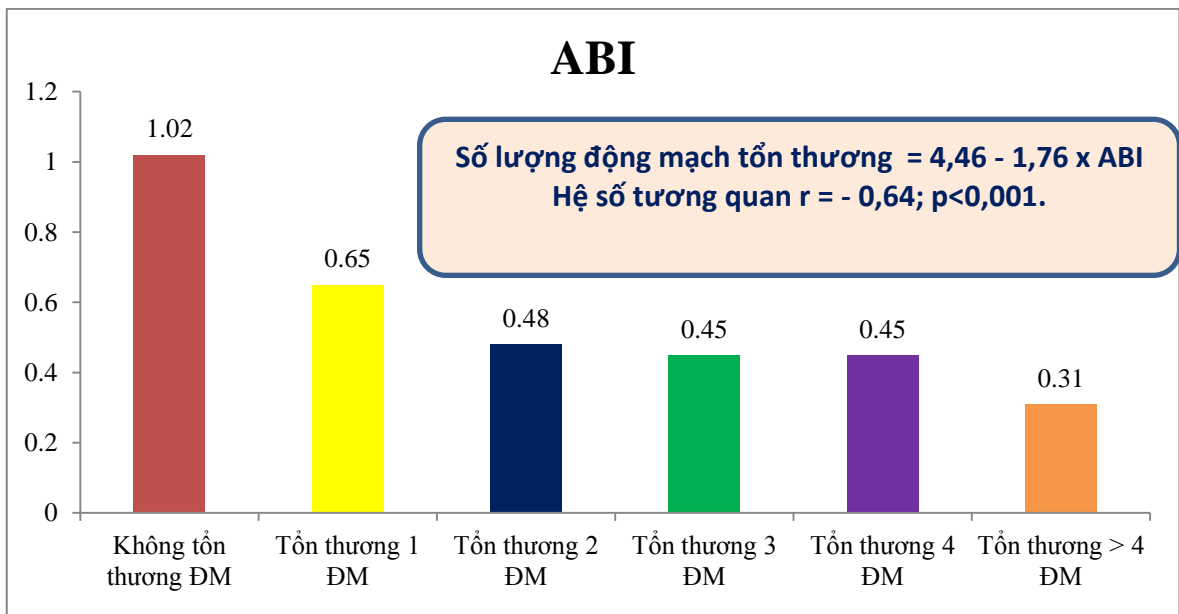
Nhận xét: Trị số của chỉ số ABI thấp hơn có ý nghĩa thống kê (p= 0,001):

- Ở nhóm có triệu chứng so với nhóm không có triệu chứng.
- Ở nhóm có biểu hiện thiếu máu trầm trọng so với nhóm không có biểu hiện thiếu máu trầm trọng.
- Ở nhóm còn bắt được mạch chi dưới so với nhóm không bắt được mạch chi dưới.

3.1.7.3. Tương quan giữa chỉ số ABI với số lượng ĐM tổn thương.

3.1.7.3.1. Phân bố chỉ số ABI theo số lượng động mạch tổn thương và tương quan giữa chỉ số ABI với số lượng động mạch tổn thương qua hệ số tương quan r.

Chia thành các nhóm chỉ không có tổn thương động mạch, có tổn thương 1 động mạch, tổn thương 2 động mạch, tổn thương 3 động mạch, tổn thương 4 động mạch và tổn thương trên 4 động mạch. Chúng tôi tính ABI trung bình của các nhóm này và tìm hiểu mối tương quan giữa trị số ABI với số lượng mạch máu bị tổn thương qua tính hệ số tương quan r. Kết quả được trình bày trong biểu đồ sau:



Biểu đồ 3.7: Tương quan giữa ABI với số lượng động mạch tổn thương.

Nhận xét:

- Trị số trung bình của chỉ số ABI giảm dần khi số lượng mạch máu tổn thương tăng dần.
- Chỉ số ABI tương quan nghịch với số lượng động mạch bị tổn thương. Sự tương quan nghịch này là chặt chẽ với hệ số tương quan $r = - 0,64$ và $p < 0,001$.

3.1.7.3.2. So sánh trị số của ABI theo số lượng động mạch tổn thương.

Ở những chi có bệnh lý BDMCD, chúng tôi chia thành 2 nhóm: nhóm chi có tổn thương một động mạch và nhóm có tổn thương từ 2 động mạch trở lên. Sau đó so sánh chỉ số ABI ở 2 nhóm này. Kết quả được trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.11: So sánh trị số trung bình của chỉ số ABI ở nhóm chi có tổn thương một động mạch với nhóm chi tổn thương nhiều động mạch.

	n(số chi)	ABI: $\bar{X} \pm SD$	p
Tổn thương 1 động mạch	23	0,64 ± 0,29	0,002
Tổn thương ≥ 2 động mạch	115	0,41 ± 0,32	
Tổng số chi	138		

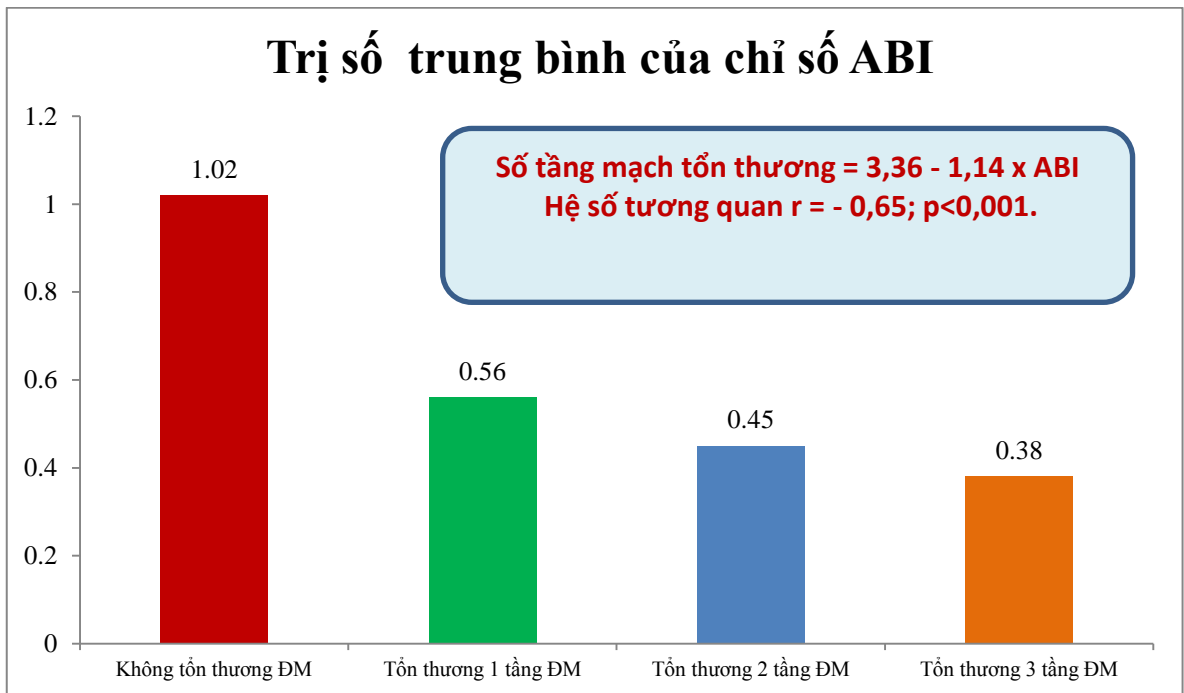
Nhận xét:

Trị số của ABI ở nhóm chi có tổn thương nhiều động mạch thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có tổn thương một động mạch, với $p= 0,002$.

3.1.7.4. Tương quan giữa chỉ số ABI với số tầng động mạch tổn thương.

3.1.7.4.1. Phân bố chỉ số ABI theo số tầng động mạch tổn thương và tương quan giữa chỉ số ABI với số tầng động mạch tổn thương qua hệ số tương quan r.

Chia thành các nhóm chi không có tổn thương động mạch, nhóm có tổn thương 1 tầng động mạch, nhóm tổn thương 2 tầng động mạch và tổn thương cả 3 tầng động mạch. Sau đó chúng tôi tính giá trị ABI trung bình của các nhóm này và tìm hiểu mối tương quan giữa trị số ABI với số tầng mạch máu bị tổn thương qua tính hệ số tương quan r.



Biểu đồ 3.8: Tương quan giữa ABI với số tầng mạch tổn thương.

Nhận xét:

- Trị số trung bình của chỉ số ABI giảm dần khi số lượng tầng mạch máu tổn thương tăng lên.
- Chỉ số ABI tương quan nghịch với số tầng động mạch bị tổn thương. Sự tương quan nghịch này là chặt chẽ với hệ số tương quan $r = - 0,65$ và $p < 0,001$.

3.1.7.4.2. So sánh trị số của chỉ số ABI theo số tầng mạch tổn thương.

Ở những chi có bệnh lý BDMCD, chúng tôi chia thành 2 nhóm: nhóm chi có tổn thương một tầng động mạch và nhóm có tổn thương từ 2 tầng động mạch trở lên, sau đó so sánh ABI ở 2 nhóm này. Kết quả được trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.12: So sánh trị số trung bình của chỉ số ABI ở nhóm có tổn thương một tầng động mạch với nhóm tổn thương nhiều tầng động mạch.

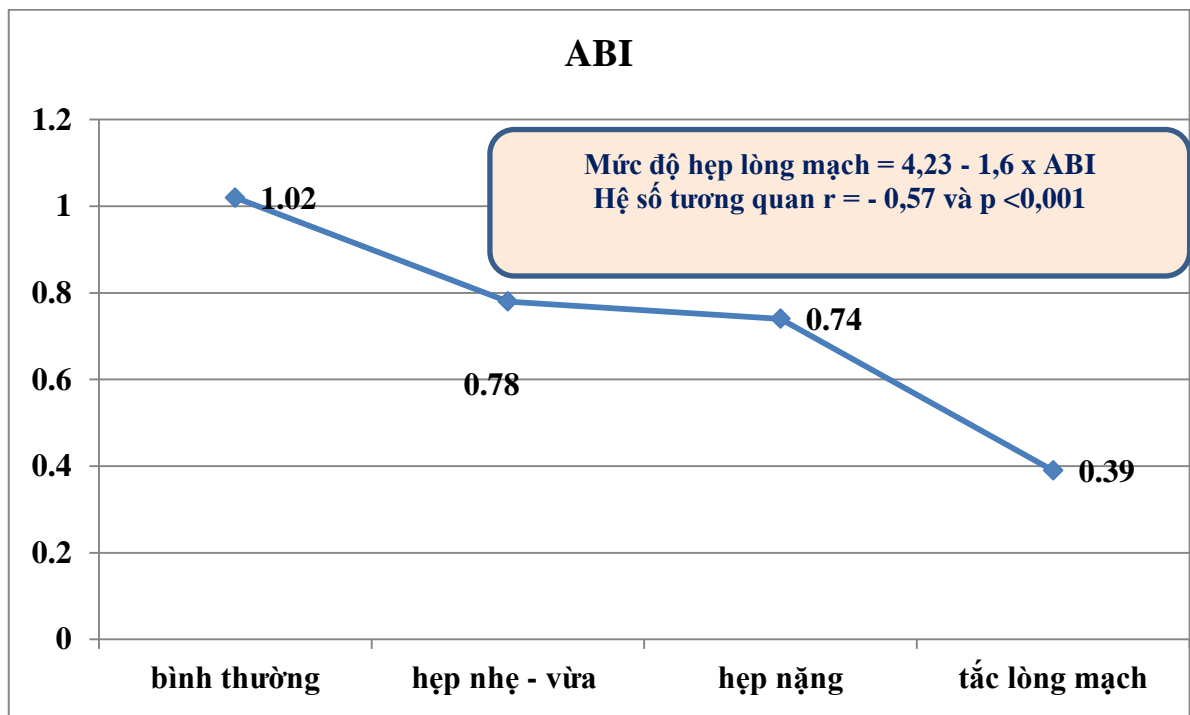
	n(số chi)	ABI: $\bar{X} \pm SD$	p
Tổn thương 1 tầng động mạch	35	0,56 ± 0,29	0,01
Tổn thương ≥ 2 tầng mạch	103	0,41 ± 0,34	
Tổng số chi	138		

Nhận xét: Trị số trung bình của chỉ số ABI ở nhóm chi có tổn thương nhiều tầng động mạch thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có tổn thương 1 tầng động mạch, với p= 0,01.

3.1.7.5. Tương quan giữa chỉ số ABI với mức độ hẹp lòng động mạch.

3.1.7.5.1. Phân bố chỉ số ABI theo mức độ hẹp lòng động mạch và tương quan giữa chỉ số ABI với mức độ hẹp tắc đường kính lòng động mạch qua hệ số tương quan r.

Chia thành các nhóm chi theo mức độ hẹp lòng mạch tăng dần: nhóm bình thường, nhóm hẹp lòng mạch nhẹ - vừa (< 75% đường kính lòng mạch), nhóm hẹp nặng (≥ 75% đường kính lòng mạch) và nhóm bị tắc hoàn toàn lòng mạch. Chúng tôi tính giá trị ABI ở các nhóm này và tìm hiểu mối tương quan giữa trị số ABI với mức độ hẹp lòng mạch qua tính hệ số tương quan r. Kết quả được trình bày trong biểu đồ sau:



Biểu đồ 3.9: Tương quan giữa chỉ số ABI với mức độ hẹp tắc đường kính lòng động mạch.

Nhận xét:

- Trị số ABI giảm dần khi mức độ hẹp lòng mạch tăng dần.
- ABI tương quan nghịch với mức độ hẹp lòng mạch. Sự tương quan này là chặt chẽ với hệ số tương quan r = -0,57 và p < 0,001.

3.1.7.5.2. So sánh trị số của ABI theo mức độ hẹp tắc lòng động mạch.

Ở những chi có bệnh lý BDMCD, chúng tôi chia thành 2 nhóm: nhóm chỉ có tổn thương hẹp động mạch động mạch và nhóm có tổn thương tắc hoàn toàn lòng ít nhất một động mạch. Sau đó so sánh chỉ số ABI ở 2 nhóm này. Kết quả được trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.13: So sánh trị số trung bình của chỉ số ABI ở nhóm hẹp động mạch với nhóm tắc động mạch.

	n(số chi)	ABI: $\bar{X} \pm SD$	p
Tổn thương hẹp động mạch	29	0,68 ± 0,30	< 0,001
Tổn thương tắc động mạch	109	0,38 ± 0,31	
Tổng số chi	138		

Nhận xét: Trị số trung bình của chỉ số ABI ở nhóm chi có tổn thương hẹp động mạch thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có tổn thương tắc động mạch động mạch, với $p < 0,001$.

3.2. SO SÁNH KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG BIẾN CỐ TIM MẠCH CỦA TICAGRELOR VỚI CLOPIDOGREL TRÊN CÁC BỆNH NHÂN BỊ BỆNH ĐỘNG MẠCH CHI DƯỚI.

Qua nghiên cứu 178 bệnh nhân bị bệnh động mạch chi dưới, bao gồm 57 bệnh nhân tại viện Tim mạch Việt Nam – bệnh viện Bạch Mai và 121 bệnh nhân tại khoa Mạch Máu - bệnh viện Chợ Rẫy trong thời gian từ năm 2013 – 2016, chúng tôi thu được một số kết quả sau.

3.2.1. Đặc điểm tuổi, giới của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

Bảng 3.14: So sánh tuổi trung bình và tỷ lệ giới của nhóm nghiên cứu với nhóm chứng.

Nhóm		Ticagrelor (n = 90)		Clopidogrel (n = 88)		p
Đặc điểm						
Tuổi TB: $\bar{X} \pm SD$		66,27 ± 8,8		68,38 ± 8,8		0,12
Độ tuổi trung bình của quần thể nghiên cứu chung là: 67,3 ± 8,8. Tuổi cao nhất là 85 tuổi, thấp nhất là 50 tuổi						
Giới tính		n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	0,78
	Nam	77	85,6%	74	84,1%	
	Nữ	13	14,4%	14	15,9%	
	Tổng số	90	100 %	88	100 %	
Tỷ lệ % nam giới trong quần thể nghiên cứu chung là: 84,8%						

Nhận xét:

- Tuổi trung bình của nhóm dùng ticagrelor là: 66,3 ± 8,8 tuổi; ở nhóm chứng là: 68,38 ± 8,8 tuổi. Sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với p= 0,12.
- Tỷ lệ nam giới của nhóm dùng thuốc ticagrelor là 85,6% so với nhóm chứng là 84,1%. Sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với p= 0,78.

3.2.2. Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ tim mạch và tiền sử các bệnh mạch máu của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

3.2.2.1. Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ tim mạch.

Bảng 3.15: So sánh tỷ lệ một số yếu tố nguy cơ của nhóm nghiên cứu với nhóm chứng.

Yếu tố nguy cơ tim mạch		Quần thể nghiên cứu chung	Nhóm		p
			Ticagrelor (n=90)	Clopidogrel (n =88)	
Một số yếu tố nguy cơ tim mạch	Tỷ lệ hút thuốc (%)	77%	74,4%	80,5%	0,32
	Tỷ lệ THA (%)	72,5%	74,4%	70,5%	0,55
	Tỷ lệ rối loạn cholesterol máu(%)	25,3%	27,8%	22,7%	0,44
	Tỷ lệ ĐTD (%)	23%	21,1%	25,5%	0,54

Nhận xét:

Tỷ lệ hút thuốc lá, rối loạn cholesterol máu, THA, ĐTD ở nhóm bệnh nhân dùng ticagrelor lần lượt là: 74,4%; 27,8%; 74,4%; 21,1% so với nhóm chứng là 80,5%; 22,75%; 70,5%; 25,5%. Sự khác biệt không có ý nghĩa với $p > 0,05$.

3.2.2.2. Đặc điểm về tiền sử một số bệnh mạch máu.

Bảng 3.16: So sánh tiền sử một số bệnh mạch máu ở nhóm nghiên cứu với nhóm chứng.

Nhóm Tiền sử bệnh		Nhóm ticagrelor		Nhóm clopidogrel		p
		n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Tiền sử NMCT		6	6,7%	7	8,0%	0,76
Tiền sử NMN		5	5,6%	3	3,4%	0,49
Tiền sử tái tưới máu và cắt cụt chi dưới	Can thiệp mạch	35	38,9%	31	35,4%	0,61
	Bắc cầu nối	32	35,6%	36	40,9%	0,46
	Cắt cụt chi	9	10%	13	14,8%	0,33

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử NMCT, NMN ở nhóm dùng ticagrelor là 6,75% và 5,6% so với nhóm chứng là 8,0% và 3,4% tương ứng; sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.
- Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử can thiệp, bắc cầu nối và cắt cụt chi ở 2 nhóm cũng không khác biệt có ý nghĩa, với $p > 0,05$.

3.2.3. Đặc điểm lâm sàng và một số chỉ số sinh hóa trước thời điểm dùng thuốc của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

Bảng 3.17. So sánh một số đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của nhóm nghiên cứu với nhóm chứng.

Đặc điểm		Nhóm		p
		Ticagrelor (n= 90)	Clopidogrel (n= 88)	
Triệu chứng chi dưới và giá trị ABI	Tỷ lệ BN có triệu chứng	52,2%	50%	0,77
	ABI chân phải: $\bar{x} \pm SD$	0,78 \pm 0,27	0,82 \pm 0,24	0,29
	ABI chân trái: $\bar{x} \pm SD$	0,76 \pm 0,28	0,8 \pm 0,27	0,34
Các chỉ số xét nghiệm	Nồng độ huyết sắc tố(g/l)	130,7 \pm 19	131,5 \pm 17	0,76
	GOT(U/L)	37,3 \pm 18	38,1 \pm 16	0,75
	GPT(U/L)	28,3 \pm 18	32,3 \pm 22	0,2
	Creatinin máu (μ mol/l)	102,7 \pm 21	104,4 \pm 23	0,62
	Bilirubin TP (μ mol/l)	10,1 \pm 3,8	11 \pm 4,3	0,12
	Bilirubin TT (μ mol/l)	3,7 \pm 1,7	3,8 \pm 1,8	0,73
	Glucose máu (mmol/l)	6,5 \pm 3,2	6,4 \pm 2,2	0,81
HbA1c (%)	6,1 \pm 1,1	6,2 \pm 1,2	0,59	

Nhận xét:

- Không có sự khác biệt về triệu chứng đau chi dưới và giá trị ABI trước khi dùng thuốc của nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng với $p > 0,05$.
- Các chỉ số GOT, GPT, creatinin máu, bilirubin, glucose, HbA1 và chỉ số huyết sắc tố thời điểm trước khi dùng thuốc của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê; với $p > 0,05$.

3.2.4. So sánh tỷ lệ biến cố tim mạch gộp ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

Biến cố tim mạch gộp là sự cộng gộp các biến cố tim mạch, gồm biến cố nhồi máu cơ tim (NMCT), biến cố nhồi máu não (NMN) và biến cố tử vong do nguyên nhân tim mạch (TVTM).

3.2.4.1. So sánh tỷ lệ biến cố tim mạch gộp ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng theo thời gian qua mô hình Kaplan- Meier.

Bảng 3.18: Tỷ lệ biến cố tim mạch gộp (gộp các biến cố NMCT, NMN và TVTM) ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng qua mô hình Kaplan- Meier.

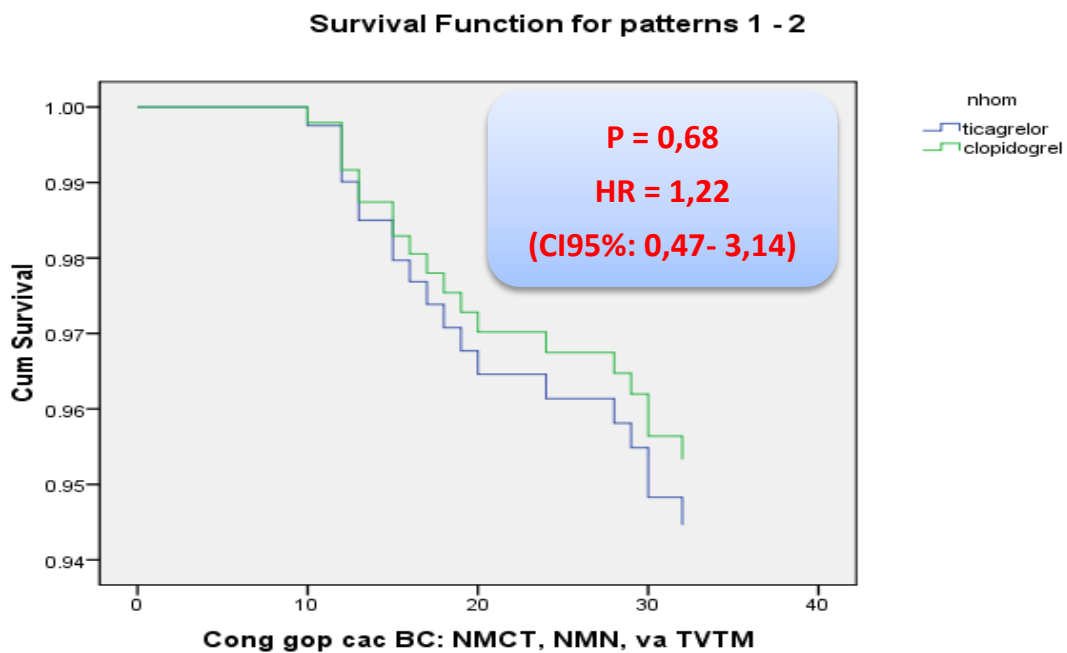
Nhóm Biến số		Ticagrelor		Clopidogrel		p
		n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Biến cố tim mạch gộp (NMCT + NMN + TVTM)	Bị biến cố	11	12,2%	8	9,1%	0,497
	Không bị biến cố	81	87,8%	80	90,9%	
	Tổng số	90	100%	88	100%	
Thời gian trung bình từ khi điều trị đến khi bị biến cố.		34,0 ± 0,7 (tháng)		34,2 ± 0,6 (tháng)		

Nhận xét:

- Nhóm nghiên cứu dùng thuốc ticagrelor có 11 bệnh nhân bị biến cố; chiếm tỷ lệ 12,2%.
- Nhóm chứng dùng thuốc clopidogrel có 8 bệnh nhân bị biến cố; chiếm tỷ lệ 9,1%.
- Thời gian trung bình từ lúc điều trị đến lúc bị biến cố ở nhóm nghiên cứu dùng thuốc ticagrelor là 34,0 ± 0,7 tháng; ở nhóm chứng là 34,2 ± 0,6 tháng.
- Tỷ lệ biến cố và thời gian trung bình từ khi điều trị đến khi bị biến cố ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với p= 0,497.

3.2.4.2. So sánh tỷ lệ biến cố tim mạch gộp ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng qua mô hình phân tích hồi quy đa biến COX.

Chúng tôi đưa vào mô hình phân tích hồi quy đa biến COX những biến số có thể ảnh hưởng tới khả năng bị biến cố tim mạch là các yếu tố: tuổi bệnh nhân khi tham gia nghiên cứu; tiền sử bị bệnh: NMCT, NMN, can thiệp ĐMV; các tình trạng hút thuốc lá, ĐTĐ, THA, rối loạn cholesterol máu để phân tích hiệu chỉnh xem tỷ lệ biến cố ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng có thực sự khác biệt hay không? Kết quả phân tích hồi quy đa biến này được biểu thị ở biểu đồ sau.



Biểu đồ 3.10: So sánh tỷ lệ biến cố tim mạch gộp ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng qua mô hình phân tích hồi quy COX.

Nhận xét:

Tỷ lệ biến cố ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,68$; và $HR=1,22$ ($CI95\%: 0,47- 3,14$).

3.2.5. So sánh tỷ lệ từng loại biến cố tim mạch ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

Bảng 3.19: So sánh tỷ lệ từng loại biến cố tim mạch ở nhóm nghiên cứu với nhóm chứng qua mô hình Kaplan- Meier.

Biến cố	Nhóm ticagrelor (n = 90)		Nhóm clopidogrel (n = 88)		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Tử vong tim mạch	5	5,6%	4	4,5%	0,75
Nhồi máu cơ tim	7	7,7%	3	3,4%	0,21
Nhồi máu não	4	4,4%	3	3,4%	0,72

Nhận xét:

Tỷ lệ biến cố nhồi máu cơ tim, nhồi máu não và tỷ lệ tử vong tim mạch ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p= 0,75; 0,21$ và $0,72$ tương ứng.

3.2.6. So sánh tỷ lệ tử vong ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

3.2.6.1. Tỷ lệ tử vong chung ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng theo thời gian qua mô hình Kaplan-Meier.

Bảng 3.20: So sánh tỷ lệ tử vong của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng qua mô hình Kaplan-Meier.

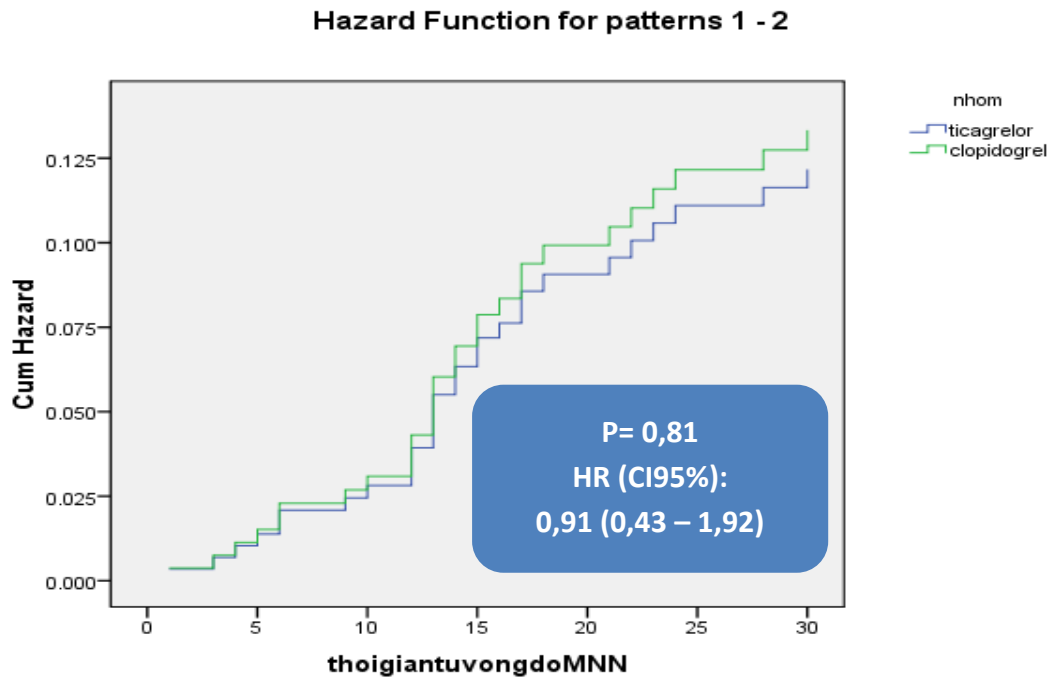
Biến số		Nhóm		Nhóm		p
		Ticagrelor		Clopidogrel		
		n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Tử vong	Tử vong	15	16,7%	14	15,9%	0,867
	Không tử vong	75	83,3%	74	84,1%	
	Tổng số	90	100%	88	100%	

Nhận xét:

- Nhóm nghiên cứu có 15 bệnh nhân tử vong chiếm tỷ lệ 16,7%.
- Nhóm chứng có 14 bệnh nhân tử vong chiếm tỷ lệ 15,9%.
- Sự khác biệt về tỷ lệ tử vong theo thời gian ở 2 nhóm là không có ý nghĩa thống kê với $p=0,867$.

3.2.6.2. So sánh tỷ lệ tử vong chung của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng theo thời gian qua mô hình phân tích hồi quy COX.

Chúng tôi đưa vào mô hình phân tích hồi quy đa biến COX những biến số dự báo có thể ảnh hưởng tới khả năng sống sót của bệnh nhân là các yếu tố: tuổi bệnh nhân khi tham gia nghiên cứu; tiền sử bị bệnh: NMCT, NMN, can thiệp ĐMV; các tình trạng hút thuốc lá, ĐTĐ, THA, rối loạn cholesterol máu để phân tích hiệu chỉnh xem tỷ lệ tử vong ở hai nhóm có thực sự khác biệt hay không? Kết quả phân tích hồi quy đa biến này được biểu thị ở biểu đồ sau.



Biểu đồ 3.11: So sánh tỷ lệ tử vong chung của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng qua mô hình phân tích hồi quy COX.

Nhận xét:

Tỷ lệ tử vong của nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p= 0,91$; HR(CI95%): 0,91(0,43- 1,92).

3.2.7. So sánh hiệu quả điều trị của ticagrelor với clopidogrel trên tiến triển bệnh lý tại chi dưới.

3.2.7.1. So sánh tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng đau chi dưới ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng khi kết thúc nghiên cứu.

Khi kết thúc điều trị chúng tôi chia bệnh nhân thành hai nhóm, nhóm còn triệu chứng đau chi dưới và nhóm không có triệu chứng đau chi dưới. Kết quả so sánh tỷ lệ đau chi ở hai nhóm như bảng sau.

Bảng 3.21: So sánh tỷ lệ còn triệu chứng đau chi dưới ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

Biến số		Nhóm		Nhóm		OR(CI95%)
		Ticagrelor	Clopidogrel	Ticagrelor	Clopidogrel	
		n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Triệu chứng đau chi dưới	Còn đau chi	21	23,3%	18	20,5%	0,85 (0,45 – 1,7)
	Không có triệu chứng đau	69	76,7%	70	79,5%	
	Tổng số	90	100%	88	100%	

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân còn triệu chứng đau chi dưới ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng sau khi kết thúc nghiên cứu khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $OR(CI95\%) = 0,85(0,45 - 1,7)$.

3.2.7.2. So sánh chỉ số ABI của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng khi kết thúc nghiên cứu.

Bảng 3.22. So sánh chỉ số ABI của nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng khi kết thúc nghiên cứu.

Nhóm		Nhóm	Nhóm	p
		ticagrelor	clopidogrel	
Giá trị ABI:	Chân phải	0,79 ± 0,35	0,84 ± 0,25	0,33
$\bar{X} \pm SD$	Chân trái	0,84 ± 0,35	0,85 ± 0,23	0,81

Nhận xét:

Giá trị ABI trung bình chân phải và chân trái tại thời điểm kết thúc nghiên cứu ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,33$ và $0,81$ tương ứng.

3.2.7.3. So sánh tỷ lệ nhập viện vì triệu chứng thiếu máu chi dưới trầm trọng ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng theo thời gian qua mô hình Kaplan – Meier.

Bảng 3.23: So sánh tỷ lệ nhập viện vì triệu chứng thiếu máu chi dưới trầm trọng ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng qua mô hình Kaplan – Meier.

Nhóm Biến số		Ticagrelor		Clopidogrel		p
		n	Tỷ lệ%	n	Tỷ lệ%	
Thiếu máu chi tiến triển phải nhập viện	Có biến cố	12	13,3%	15	17%	0,49
	Không bị biến cố	78	86,7%	73	83%	
	Tổng số	90	100%	88	100%	
Thời gian trung bình từ khi điều trị đến lúc biến cố (tháng)		32,7 ± 0,9 (tháng)		31,7 ± 1 (tháng)		

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu bị biến cố thiếu máu chi dưới trầm trọng phải nhập viện là 13,3%. Tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm chứng bị biến cố thiếu máu chi dưới trầm trọng phải nhập viện là 17%.
- Thời gian trung bình từ khi điều trị đến khi bị biến cố nhập viện vì triệu chứng thiếu máu chi dưới trầm trọng ở nhóm nghiên cứu là 32,7 ± 0,9 tháng, ở nhóm chứng là 31,7 ± 1 tháng.
- Tỷ lệ nhập viện vì triệu chứng thiếu máu chi dưới trầm trọng ở nhóm nghiên cứu thấp hơn nhóm chứng. Tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với p= 0,49.

3.2.7.4. So sánh tỷ lệ tái tưới máu chi dưới ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng theo thời gian qua mô hình Kaplan – Meier.

Tỷ lệ bệnh nhân phải tái tưới máu chi dưới bằng phương pháp can thiệp nội mạch hoặc phẫu thuật bắc cầu nối ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng được trình bày qua bảng sau.

Bảng 3.24. So sánh tỷ lệ tái tưới máu chi dưới ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng qua mô hình Kaplan – Meier.

Nhóm	Nhóm ticagrelor		Nhóm clopidogrel		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Có tái tưới máu chi dưới	8	8,9%	5	5,7%	0,456
Không có tái tưới máu chi dưới	82	91,1%	83	94,3%	
Tổng số	90	100%	88	100%	

Nhận xét:

Tỷ lệ tái tưới máu chi dưới theo thời gian ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p= 0,456$.

3.2.7.5. So sánh tỷ lệ biến cố cắt cụt chi ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng theo thời gian qua mô hình Kaplan – Meier.

Biến cố cắt cụt chi gồm có cắt cụt chi nhỏ bảo tồn được xương gót và cắt cụt chi lớn. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 8 bệnh nhân bị cắt cụt chi ở hai nhóm và đều là cắt cụt chi lớn không bảo tồn được xương gót. So sánh tỷ lệ cắt cụt chi ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng trong bảng sau:

Bảng 3.25: So sánh tỷ lệ biến cố cắt cụt chi và thời gian trung bình từ khi điều trị đến khi xảy ra biến cố cắt cụt chi của nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng.

Biến số		Nhóm	Ticagrelor		Clopidogrel		p
		n	Tỷ lệ%	n	Tỷ lệ%		
Biến cố cắt cụt chi dưới	Có biến cố	3	3,3%	5	5,7%	p= 0,48	
	Không bị biến cố	87	96,7%	83	94,3%		
	Tổng số	90	100%	88	100%		
Thời gian trung bình từ khi điều trị đến lúc biến cố (tháng)		35 ± 0,6 (tháng)		34,7 ± 0,6 (tháng)			

Nhận xét:

- Tỷ lệ biến cố phải cắt cụt chi ở nhóm nghiên cứu là 3,3%. Tỷ lệ biến cố cắt cụt chi ở nhóm chứng là 5,7%.
- Thời gian trung bình từ khi điều trị đến khi bị biến cố cắt cụt chi ở nhóm nghiên cứu là 35 ± 0,6 tháng, ở nhóm chứng là 34,7 ± 0,6 (tháng)
- Tỷ lệ biến cố cắt cụt chi ở nhóm nghiên cứu thấp hơn so với nhóm chứng. Tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với p= 0,48.

3.2.8. So sánh độ an toàn của ticagrelor với clopidogrel.

3.2.8.1. So sánh tỷ lệ chảy máu ở nhóm nghiên cứu với nhóm chứng qua mô hình phân tích Kaplan – Meier.

Biến cố mọi loại chảy máu gồm có các loại chảy máu: chảy máu dưới da; chảy máu niêm mạc mũi, miệng; chảy máu tiêu hóa; chảy máu đường tiết niệu; chảy máu các màng tim, màng phổi, màng bụng; chảy máu não; chảy máu nội nhãn cầu; chảy máu bao khớp... Bảng dưới đây so sánh biến cố chảy máu giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi.

Bảng 3.26: So sánh tỷ lệ chảy máu ở nhóm nghiên cứu với nhóm chứng.

Biến số		Nhóm		Ticagrelor		Clopidogrel		p
		n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %			
Biến cố chảy máu	Có biến cố	7	7,8%	6	6,8%	0,79		
	Không bị biến cố	83	92,2%	82	93,2%			
	Tổng số	90	100%	88	100%			
Thời gian trung bình từ khi điều trị đến khi bị biến cố chảy máu (tháng)		33,8 ± 0,9 (tháng)		34,3 ± 0,7 (tháng)				

Nhận xét:

- Tỷ lệ biến cố mọi loại chảy máu ở nhóm nghiên cứu là 7,8%. Tỷ lệ mọi loại chảy máu ở nhóm chứng là 6,8%.
- Thời gian trung bình từ khi điều trị đến khi bị biến cố chảy máu ở nhóm nghiên cứu là 33,8 ± 0,9 tháng, so với nhóm chứng là 34,3 ± 0,7 tháng.
- Tỷ lệ chảy máu ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p= 0,79.

3.2.8.2. So sánh tỷ lệ một số loại chảy máu ở nhóm nghiên cứu với nhóm chứng.

Bảng 3.27: So sánh tỷ lệ một số biến cố chảy máu ở nhóm nghiên cứu với nhóm chứng.

Biến cố		Nhóm	Ticagrelor		Clopidogrel		
			n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Biến cố chảy máu phải truyền máu	Có biến cố		1	1,1%	2	2,3%	p= 0,546
	Không BC		89	98,9%	86	97,7%	
	Tổng		90	100%	88	100%	
Biến cố chảy máu não	Có BC		0	0	1	1,1%	
	Không BC		90	100	87	98,9%	
	Tổng		90	100%	88	100%	
Biến cố chảy máu nặng gây tử vong	Có BC		0	0%	0	0%	
	Không BC		90	100%	88	100%	
	Tổng		90	100%	88	100%	

Nhận xét:

- Nhóm nghiên cứu có 1 bệnh nhân bị chảy máu nặng cần truyền máu, chiếm tỷ lệ 1,1%. Nhóm chứng có 2 bệnh nhân chảy máu nặng cần truyền máu chiếm tỷ lệ 2,3%. Tỷ lệ chảy máu nặng cần truyền máu ở nhóm nghiên cứu thấp hơn ở nhóm chứng. Tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với p= 0,546.
- Có một bệnh nhân ở nhóm chứng bị xuất huyết não chiếm tỷ lệ 1,1%. Trong khi đó không ghi nhận ca bệnh nào trong nhóm nghiên cứu bị biến cố này.
- Cả nhóm chứng và nhóm nghiên cứu đều không ghi nhận bệnh nhân nào bị biến cố chảy máu nặng dẫn đến tử vong.

3.2.8.3. So sánh một số chỉ số huyết học, hóa sinh ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng khi kết thúc nghiên cứu.

Bảng 3.28: So sánh một số chỉ số huyết học, hóa sinh ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng sau khi kết thúc điều trị.

Biến số	Nhóm	Ticagrelor	Clopidogrel	p
Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)		110,7 \pm 19,5	106,3 \pm 19	0,28
GOT (U/l)		32,7 \pm 12,7	34,5 \pm 14,8	0,48
GPT (U/l)		23,4 \pm 12,1	28,6 \pm 14,5	0,3
Bilirubin TP ($\mu\text{mol/l}$)		13,1 \pm 4,6	13,1 \pm 5,4	0,98
Bilirubin TT ($\mu\text{mol/l}$)		4,1 \pm 2,2	4,1 \pm 2,1	0,93
Glucose (mmol/l)		6,2 \pm 2,6	6,5 \pm 4,1	0,59
HbA1c (%)		6,23 \pm 1,3	5,29 \pm 1,5	0,85
Nồng độ huyết sắc tố (gram/dl)		136,3 \pm 17,9	137,5 \pm 16,3	0,7

Nhận xét:

Sự khác biệt về nồng độ huyết sắc tố, creatinin, GOT, GPT, bilirubin máu, đường máu, HbA1c máu sau khi điều trị bằng hai thuốc ticagrelor và clopidogrel là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.8.4. So sánh thời gian dùng thuốc trung bình và tỷ lệ bệnh nhân bỏ thuốc ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng.

Bảng 3.29: So sánh thời gian dùng thuốc trung bình và tỷ lệ bỏ thuốc ở nhóm nghiên cứu với nhóm chứng.

Nhóm Biến cố	Ticagrelor		Clopidogrel		p và OR (CI 95%)
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Bỏ thuốc điều trị	11	12,4%	15	17%	OR(CI95%) =1,46 (0,63- 3,38)
Không bỏ thuốc điều trị	78	87,6%	73	83%	
Tổng số	90	100%	88	100%	
Thời gian dùng thuốc trung bình (tháng)	27,8 ± 10,5 (tháng)		27,8 ± 10,1 (tháng)		p= 0,96

Nhận xét:

- Thời gian dùng thuốc của 2 nhóm là tương đương nhau với $p > 0,05$.
- Nhóm nghiên cứu có 11 bệnh nhân bỏ thuốc điều trị chiếm 12,4%. Nhóm chứng có 15 bệnh nhân bỏ thuốc chiếm 17%.
- Tỷ lệ bỏ thuốc ở nhóm nghiên cứu thấp hơn nhóm chứng. Tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với giá trị OR (CI95%) là 1,46 (0,63- 3,38).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. GIÁ TRỊ CỦA CHỈ SỐ HUYẾT ÁP TÂM THU CỔ CHÂN/CÁNH TAY (ABI) VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH ĐỘNG MẠCH CHI DƯỚI QUA SO SÁNH VỚI CHỤP MSCT ĐỘNG MẠCH CHI DƯỚI.

Từ tháng 01 năm 2013 đến tháng 12 năm 2016 chúng tôi khảo sát mẫu 158 chi dưới ở 79 bệnh nhân bị bệnh động mạch chi dưới qua chụp MSCT điều trị tại Viện tim mạch Việt Nam - bệnh viện Bạch Mai. Căn cứ trên số liệu thu thập được chúng tôi có một số bàn luận sau đây.

4.1.1. Đặc điểm tuổi, giới của nhóm nghiên cứu.

- Phân bố tuổi bệnh nhân nghiên cứu.

- Tuổi trung bình:

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là $70,6 \pm 10,8$ tuổi; tuổi cao nhất là 90 tuổi, tuổi thấp nhất là 46 tuổi.

Chúng tôi so sánh độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi với một số tác giả khác trong bảng sau:

Bảng 4.1. So sánh tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi với một số tác giả khác.

Tác giả	Tuổi trung bình
Chúng tôi	$70,6 \pm 10,8$
Vũ Thúy Thanh[96]	$69,4 \pm 9,1$
Nguyễn Trung Dũng [144]	66 ± 16
Nguyễn Mạnh Hà[95]	$70,5 \pm 18$
Lê Đức Dũng[145]	$67,6 \pm 14,7$

- Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi:

Nhóm tuổi gặp nhiều nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là nhóm từ 60- 70 tuổi (chiếm tỷ lệ 35,4% tổng số bệnh nhân), nhóm tuổi gặp ít nhất là nhóm dưới 50 tuổi (chiếm 3,8%). Số bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên trong nghiên cứu của chúng tôi lên tới 88,6% tổng số bệnh nhân. Như vậy BDMCD chủ yếu gặp ở người tuổi cao trên 60 tuổi.

Theo tác giả Vũ Thúy Thanh thì bệnh nhân trên 70 tuổi chiếm 56,3% tổng số bệnh nhân nghiên cứu[96]. Nghiên cứu FRAMINGHAM cho thấy nguy cơ và tỷ lệ BDMCD tăng theo tuổi[146].

- Tỷ lệ giới.

Trong nghiên cứu của chúng tôi nam giới chiếm 77,2%; nữ giới chiếm 22,8%; tỷ nam/ nữ = 3,39/1. Như vậy bệnh nhân nam giới chiếm đa số.

Phân bố bệnh nhân theo giới trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả của một số tác giả khác trong nước: trong đó tỷ lệ bệnh nhân nam giới bị BDMCD cao hơn nữ giới. Theo kết quả của tác giả Lê Văn Hùng thì tỷ lệ nam/ nữ =5,7/1[147]; còn theo tác giả Nguyễn Trung Dũng thì tỷ lệ này là 4,1/1[144].

4.1.2. Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ của nhóm nghiên cứu.

- Về tình trạng hút thuốc.

Hút thuốc lá, thuốc lào là yếu tố nguy cơ quan trọng hàng đầu của nhóm BDMCD. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có hút thuốc trong quần thể chung là 40,5%. Tỷ lệ này ở nhóm nam giới là 52,5%. Chúng tôi không gặp bệnh nhân nữ nào hút thuốc.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với một số nghiên cứu của các tác giả khác trong nước, trong đó tập quán hút thuốc của người Việt ít gặp ở phụ nữ mà chủ yếu gặp ở nam giới. Theo nghiên cứu của Vũ Thúy Thanh và Nguyễn Mạnh Hà thì tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc trong quần thể nghiên cứu là trên 60%, trong đó 100% bệnh nhân nam giới có hút thuốc. Trong 2 nghiên cứu này cũng không gặp bệnh nhân nữ nào hút thuốc[95][96].

Do mối liên hệ nhân quả chặt chẽ giữa tình trạng hút thuốc với BDMCD và thói quen hút thuốc chủ yếu gặp ở đàn ông Việt Nam nên tỷ lệ nam giới trong quần thể nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả trong nước khác đều chiếm đa số, tỷ lệ bệnh nhân nữ giới chỉ chiếm một tỷ lệ nhỏ. Vì vậy cần tích cực thông tin và giáo dục cộng đồng, đặc biệt là hướng tới nam giới, bỏ hút thuốc lá nhằm mục đích giảm thiểu tỷ lệ BDMCD cũng như các bệnh lý khác do hút thuốc gây ra.

Các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cho thấy tỷ lệ hút thuốc thấp hơn so với Việt Nam. Theo nghiên cứu của Armstrong D.J và CS trên 1.236 bệnh nhân bị bệnh động mạch chi dưới thì tỷ lệ hút thuốc lá là 27,2%[38], tỷ lệ này trong nghiên cứu Maca và cộng sự là 40% [148].

- Về tỷ lệ tăng huyết áp:

Tỷ lệ bệnh nhân có THA trong quần thể nghiên cứu của chúng tôi là 65,8%. Trong đó tỷ lệ này ở nữ giới là 61,1% và ở nam giới là 67,3%.

Tỷ lệ bệnh nhân bị tăng huyết áp tăng trong nghiên cứu của chúng tôi một phần có thể được lý giải là do độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu cao ($70,6 \pm 10,8$). Điều này cũng cho thấy sự song hành kết hợp của các bệnh lý tim mạch trên đối tượng BDMCD. Nghiên cứu của Ong L.K cho thấy tỷ lệ THA ở bệnh nhân bị BDMCD có thể cao gấp 2 lần ở quần thể dân số người trưởng thành bình thường (khoảng 30%)[23].

THA làm tăng nguy cơ của các bệnh lý động mạch do xơ vữa, trong đó có bệnh lý động mạch chi dưới. Theo nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Hà thì THA làm tăng nguy cơ BDMCD với $OR(CI95\%) = 2,5(1,5 - 3,1)[95]$. Vì vậy phát hiện và điều trị các yếu tố nguy cơ tim mạch nói chung và THA nói riêng là rất quan trọng, không những góp phần giảm thiểu tỷ lệ BDMCD mà còn giảm tỷ lệ và tử vong do các bệnh lý xơ vữa khác.

Kết quả về tỷ lệ THA trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với tác giả Elizabeth Selvin và CS (tỷ lệ THA là 73%)[19] và Vũ Thúy Thanh (69%)[96].

- Về tỷ lệ đái tháo đường :

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 25,3% bệnh nhân bị ĐTĐ. Trong đó tỷ lệ này ở nữ giới là 38,9% và nam giới là 21,3%.

Theo tác giả Nguyễn Mạnh Hà thì tỷ lệ ĐTĐ là 26%[95]; Nguyễn Trung Dũng là 22%[144]; Selvin và CS là 24,6%[19]; và Maca T là 36%[148].

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả nêu trên đều cho thấy tỷ lệ ĐTĐ ở bệnh nhân bị BDMCD cao hơn nhiều so với tỷ lệ ĐTĐ trong cộng đồng. Ở chiều ngược lại Selvin E, Thomas P khi nghiên cứu 9.000 bệnh nhân bị ĐTĐ cũng cho thấy, tỷ lệ mắc bệnh động mạch ngoại biên ở nhóm đái tháo đường cao gấp 3 lần so với nhóm không đái tháo đường [19]. Qua đó cho thấy đái tháo đường là một yếu tố nguy cơ cao của bệnh động mạch ngoại biên.

- Về tỷ lệ rối loạn lipid máu:

Rối loạn lipid máu là một yếu tố nguy cơ của BDMCD. Nghiên cứu FRAMINGHAM cho thấy những người có cholesterol toàn phần >7 mmol/l làm tăng nguy cơ bị đau cách hồi lên 2 lần[20]; còn theo NHANES thì RLLP làm tăng nguy cơ BDMCD với $OR = 1,68$ [19].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn lipid máu trong quần thể chung là 29,1%; ở nam giới là 29,5%; ở nhóm nữ giới là 27,8%.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với tác giả Nguyễn Trung Dũng, trong đó tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn lipid máu là 22,2% [144]. Tuy nhiên, theo tác giả nước ngoài thì lệ rối loạn lipid máu cao hơn. Nghiên cứu của Maca T cho thấy tỷ lệ bệnh nhân bị ĐMCD có tăng cholesterol toàn phần là 66% [148]. Kết quả này có thể do chế độ ăn của người phương tây giàu lipid hơn so với người Việt Nam.

4.1.3. Đặc điểm tổn thương mạch máu chi dưới trên phim chụp MSCT động mạch chi dưới.

Qua chụp MSCT 158 chi dưới ở 79 bệnh nhân chúng tôi thấy có 138 chi bị ĐMCD chiếm tỷ lệ 87,3% tổng số chi. Đặc điểm tổn thương động mạch ở nhóm chi bị bệnh như sau.

- Về vị trí động mạch tổn thương.

Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: số chi bị bệnh có tổn thương tầng chậu là 48,6%; tầng đùi khoeo là 76,8%; và có 76,1% số chi bị bệnh có tổn thương tầng dưới khoeo. Trong số 138 chi dưới có tổn thương ĐMCD trên phim chụp MSCT tỷ lệ hẹp tắc động mạch chày và động mạch đùi nông là cao nhất: Có 83 động mạch chày trước có tổn thương hẹp tắc, chiếm tỷ lệ 60,1%; tỷ lệ có hẹp tắc ở ĐM chày sau là: 52,2%. Số ĐM đùi nông bị tổn thương là 93; chiếm tỷ lệ 73,2%.

Theo TASCII thì các động mạch hạ lưu dưới gối có đường kính nhỏ, mức độ xơ cứng cao hơn những mạch khác nên đây là vị trí hay bị tổn thương hẹp tắc nhất trong số những động mạch ở chi dưới [15].

Vì tầng này có đường kính mạch máu nhỏ, khi bị bệnh sự bù trừ bằng chu vi mạch máu kém hiệu quả hơn so với các mạch máu phía trên. Mặt khác các vòng nối bằng hệ dưới gối nhỏ và mảnh hơn không đủ cung cấp máu cho vùng hạ lưu, bàn chân. Do đó tỷ lệ có triệu chứng ở những bệnh nhân bị tổn thương tầng dưới khoeo thường cao hơn và triệu chứng cũng nặng hơn.

Do tỷ lệ tổn thương tầng đùi khoeo và dưới khoeo cao nên trong quần thể nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ chi bị bệnh có triệu chứng lên tới 76,7%, tỷ lệ chi bị bệnh có triệu chứng nặng ở giai đoạn thiếu máu chi trầm trọng cũng cao (42,8%).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của một số nghiên cứu trong nước. Theo Vũ Thúy Thanh thì vị trí tổn thương động mạch chủ yếu là tầng dưới gối, trong đó hay gặp nhất là tổn thương ĐM chày trước là 59,38%; tiếp đó là ĐM chày sau chiếm 56,25%[96]. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Trung Dũng cũng cho thấy các động mạch dưới gối là vị trí hay bị tổn thương nhất trong BDMCD[144].

- Về mức độ hẹp tắc lòng động mạch.

Trong nghiên cứu của chúng tôi đa phần tổn thương hẹp tắc ở mức độ nặng. Tỷ lệ tổn thương hẹp tắc từ 70% đường kính lòng mạch trở lên chiếm 94,9%; trong đó tổn thương hẹp nặng là 15,9% và tỷ lệ tắc mạch lên tới 79%.

Tỷ lệ tổn thương mạch máu trong nghiên cứu của chúng tôi đa phần ở mức độ nặng, trong đó tỷ lệ tắc hoàn toàn chiếm tỷ lệ cao (79%). Đây cũng là một lý do để lý giải cho tỷ lệ chi có triệu chứng trong quần thể nghiên cứu của chúng tôi chiếm một tỷ lệ cao (76,7%). Nghiên cứu của Nguyễn Trung Dũng cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có tắc mạch hoàn toàn ít nhất 1 động mạch là 70%[144].

Bhardwaj R và CS nghiên cứu trên bệnh nhân bị BDMCD có biểu hiện lâm sàng ở giai đoạn Fontaine IIB- III cho thấy tỷ lệ tổn thương tắc hoàn toàn ở động mạch chi dưới là 72% [149].

- Về số lượng động mạch bị tổn thương.

Trong số 138 chi dưới bị BDMCD chỉ có 16,7% số chi tổn thương 1 động mạch. Số chi bị tổn thương từ 2 mạch máu trở lên chiếm tới 87,3%; trong số này có tới 8,7% số bệnh nhân có hẹp tắc 5- 6 động mạch. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy 74,6% số chi bị bệnh có tổn thương 2 tầng động mạch trở lên. Trong số này thì số chi bị bệnh có tổn thương cả 3 tầng động mạch chiếm tới 28,6%.

Như vậy phần lớn bệnh nhân của chúng tôi có tổn thương mạch máu phức tạp: đa mạch, đa tầng, và mức độ hẹp nặng và tắc hoàn toàn lòng mạch chiếm tỷ lệ cao. Có thể lý giải điều này là do: đa số bệnh nhân nhẹ bị bỏ sót chẩn đoán hoặc điều trị ở tuyến dưới, các bệnh nhân thường đến bệnh viện Bạch Mai ở giai đoạn muộn của bệnh, các triệu chứng lâm sàng ở giai đoạn này nặng hơn, do đó giải phẫu tổn thương cũng phức tạp và tương xứng với biểu hiện lâm sàng.

Nghiên cứu của các tác giả trong nước cũng cho kết quả tương tự. Nguyễn Thị Cẩm Nhung nghiên cứu trên bệnh nhân ĐTD nhập Viện Bạch Mai cho thấy số bệnh nhân tổn thương cả 2 và 3 tầng có tỷ lệ cao nhất (68,9%); chỉ có 31,1% tổn thương chỉ gặp ở 1 tầng giải phẫu[148]. Nghiên cứu của Whelan J.F cho thấy 60% BN bị BDMCD có đa tổn thương qua chụp động mạch[151]. Còn theo kết quả của Vũ Thúy Thanh thì trung bình mỗi BN có 2,6 vị trí mạch bị tổn thương[96].

4.1.4. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng ở nhóm chi bị bệnh.

Xơ vữa động mạch là tình trạng có tính hệ thống, có thể tổn thương nhiều vị trí mạch máu khác nhau. Đối với nhóm BDMCD do xơ thì tổn thương có thể tổn thương ở một chi hoặc cả hai chi. Tùy theo mức độ tổn thương nặng hay nhẹ và sự bù trừ của tuần hoàn bàng hệ có tốt hay không và một hay cả hai chi bị bệnh mà bệnh nhân có thể có triệu chứng hay không, triệu chứng nhẹ hay nặng, hay triệu chứng ở một chi hay cả hai chi.

Mẫu nghiên cứu của chúng tôi gồm 79 bệnh nhân. Các bệnh nhân có triệu chứng ở ít nhất một chi, đã điều trị ở tuyến dưới không cải thiện triệu chứng nên được chuyển đến điều trị tại bệnh viện Bạch Mai – là bệnh viện tuyến cuối ở miền bắc để chụp MSCT nhằm chẩn đoán xác định cũng như đánh giá chi tiết tổn thương động mạch. Qua chụp MSCT phát hiện 138/158 chi dưới ở 79 bệnh nhân này bị BDMCD. Trong nhóm chi bị bệnh có 33,3% số chi không có triệu chứng đau; tỷ lệ chi dưới có triệu chứng là 76,7%; trong đó tỷ lệ đau cách hồi là 23,9% và 42,8% số chi dưới có triệu chứng thiếu máu chi mức độ trầm trọng.

Theo AHA/ACC năm 2005 thì tại thời điểm chẩn đoán bệnh động mạch chi dưới có tới 20- 50% bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng, tỷ lệ đau cách hồi điển hình chỉ chiếm 10- 35%[35]. Theo tác giả Norgren L[15] thì triệu chứng đau cách hồi chiếm 30- 40%, không có triệu chứng khoảng 20- 50% và 10- 15% có thiếu máu trầm trọng.

Tỷ lệ chi có triệu chứng thiếu máu trầm trọng trong nghiên cứu của chúng tôi cao (42,8%) là do phần lớn bệnh nhân đến viện trong giai đoạn bệnh đã nặng. Có thể do điều kiện y tế, kinh tế và nhận thức của người bệnh còn hạn chế nên nhiều bệnh nhân bị bệnh ở giai đoạn sớm bị bỏ sót,

chẩn đoán nhầm, bệnh nhân không nhập viện hoặc bệnh nhân được điều trị ở y tế tuyến dưới, khi bệnh tiến triển nặng mới chuyển lên tuyến cao hơn, nơi có khả năng điều trị tái tưới máu cho bệnh nhân.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với một số nghiên cứu của các tác giả khác ở Việt Nam. Theo Vũ Thúy Thanh nghiên cứu ở bệnh viện Bạch Mai tỷ lệ bệnh nhân có loét hoại tử chi do thiếu máu nặng là 40,9% [96], còn tác giả Trần Văn Sơn nghiên cứu trên bệnh nhân bị BDMCD tại bệnh viện Chợ Rẫy thì có tới 85% bệnh nhân nhập viện ở giai đoạn thiếu máu trầm trọng [152].

Khi bắt động mạch mu chân và động mạch chày sau chúng tôi thấy có 22,5% số chi bị bệnh nhưng bắt mạch bình thường. Tỷ lệ chi dưới bị bệnh có bất thường khi bắt mạch chiếm tỷ lệ 77,5%; trong đó số chi bị bệnh không bắt được mạch ở cổ chân là 67,3%. Theo nghiên cứu của Louise S Londero và CS thì tỷ lệ bệnh nhân bị BDMCD có bất thường khi bắt mạch cổ chân là 71,9% [153].

4.1.5. Giá trị của phương pháp đo chỉ số ABI so với phương pháp chụp MSCT trong chẩn đoán bệnh động mạch chi dưới.

Chọn điểm cut off của chỉ số ABI = 0,9. Những bệnh nhân có chỉ số ABI < 0,9 được coi là test dương tính (có bệnh) và giá trị ABI \geq 0,9 được coi là test âm tính (không có bệnh).

Khi so sánh giá trị của chỉ số ABI với kết quả chụp MSCT động mạch chi dưới chúng tôi thấy: Độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp đo chỉ số ABI là cao với giá trị là 87,3% và 90% tương ứng; tỷ lệ dương tính giả và âm tính giả của phương pháp lần lượt là 10% và 13% tương ứng. Diện tích dưới đường cong (AUC) của phương pháp là 0,95 ($p < 0,001$).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng rất phù hợp với nghiên cứu của Hirsch A và CS. Trong nghiên cứu này thì độ nhạy và độ đặc hiệu của giá trị ABI < 0,9 là 79- 95% và 96% tương ứng. Diện tích dưới đường cong (AUC) của phương pháp này trong phát hiện tổn thương hẹp lòng động mạch trên 50% là 0,95 [35].

Tác giả Vũ Thúy Thanh nghiên cứu trên bệnh nhân đái tháo đường cũng cho thấy chỉ số ABI có giá trị cao trong chẩn đoán BDMCD với độ nhạy là 79,1%; độ đặc hiệu là 90,5%; diện tích dưới đường cong ROC là 0,922 và $p < 0,001$ [96].

Theo nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Hà thì độ nhạy của phương pháp ABI là 82%; độ đặc hiệu lên tới 98% và giá trị đường cong ROC gần giá trị 1[95].

Trong bối cảnh bệnh động mạch chi dưới ở cộng đồng có tỷ lệ cao, số lượng bệnh nhân lớn, tỷ lệ biến cố tim mạch và tiên lượng của bệnh tương đương với bệnh động mạch vành, cùng với đó là bệnh có biểu hiện nghèo nàn, nhiều bệnh nhân không có triệu chứng hoặc triệu chứng không điển hình thì với một phương tiện nhỏ gọn, kỹ thuật đơn giản và đặc biệt là có độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác cao, phương pháp đo chỉ số ABI rất có giá trị trong sàng lọc cũng như chẩn đoán sớm bệnh. Qua đó bệnh nhân được điều trị sớm, giúp cải thiện chất lượng cuộc sống cũng như phòng ngừa biến cố tim mạch, nâng cao tuổi thọ cho bệnh nhân.

Do có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nên phương pháp đo chỉ số ABI được hiệp hội Tim mạch học và trường môn Tim mạch Hoa Kỳ năm 2016 khuyến cáo là thăm dò đầu tiên để sàng lọc và chẩn đoán cho những bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh động mạch chi dưới. Chỉ trong trường bệnh nhân có dự định tái tưới máu chi dưới thì mới chỉ định các thăm dò hình ảnh

như siêu âm động mạch, hoặc chụp MSCT để đánh giá chi tiết giải phẫu tổn thương động mạch [81].

4.1.6. Một số yếu tố liên quan tới chỉ số ABI.

4.1.6.1. Tương quan giữa chỉ số ABI với tổn thương mạch máu qua phim chụp MSCT động mạch chi dưới.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số ABI có tương quan chặt với mức độ tổn thương mạch máu trên phim chụp MSCT động mạch chi dưới, cụ thể như sau:

- Khi tìm hiểu phân bố tổn thương động mạch theo chỉ số ABI, kết quả trình bày trong bảng 3.7 và 3.8 cho thấy ở nhóm ABI thấp nhất ($ABI < 0,4$) có mức độ tổn thương động mạch phức tạp nhất, với tỷ lệ chi bị tắc mạch và tổn thương cả 3 tầng mạch chiếm đa số (94,8% và 58,7% tương ứng). Trong khi ở nhóm chỉ số ABI bình thường ($ABI > 0,9$) thì tỷ lệ chi bị tắc mạch và tổn thương cả 3 tầng mạch chiếm một tỷ lệ rất nhỏ (7,7%).
- Ở chiều ngược lại chúng tôi tìm hiểu phân bố ABI theo mức độ tổn thương động mạch, kết quả cho thấy: Trị số của ABI có xu hướng giảm dần khi: Mức độ hẹp – tắc lòng động mạch tăng lên, số mạch máu bị tổn thương tăng lên, và số tầng động mạch bị tổn thương tăng lên.
- Chỉ số ABI có tương quan nghịch và chặt chẽ với mức độ hẹp lòng mạch, số tầng và số động mạch tổn thương với hệ số tương quan $r = - 0,57$; $- 0,65$ và $- 0,64$ tương ứng; và $p < 0,001$.
- Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy trị số của ABI thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở:

- Nhóm chi có tổn thương nhiều động mạch thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có tổn thương 1 động mạch với $p= 0,002$.
- Nhóm chi có tổn thương từ 2 tầng mạch trở lên so với nhóm chi chỉ có tổn thương một tầng động mạch ($p< 0,01$).
- Nhóm chi có tắc hoàn toàn động mạch so với nhóm chi chỉ có tổn thương hẹp động mạch ($p< 0,001$).

Tác giả Vũ Thúy Thanh năm 2012 [96] tìm hiểu mối tương quan giữa ABI với mức độ tổn thương động mạch trên bệnh nhân ĐTD bằng việc lập phương trình tuyến tính, kết quả cho thấy: trị số của chỉ số ABI có tương quan nghịch với mức độ hẹp, số lượng động mạch chi dưới bị hẹp qua chụp MSCT với $r = - 0,74$; $p< 0,001$ và $r = -0,78$; $p< 0,001$ tương ứng.

Có thể lý giải kết quả trên trong nghiên cứu của chúng tôi như sau: trị số của chỉ số ABI phụ thuộc vào áp lực dòng máu đến cổ chân, áp lực càng cao thì trị số của ABI càng cao, ngược lại áp lực dòng máu thấp sẽ làm trị số của ABI thấp. Vì vậy khi mức độ hẹp tắc lòng động mạch tăng lên, số lượng động mạch và số tầng động mạch có tổn thương tăng lên thì áp lực dòng máu xuống cổ chân sẽ giảm. Do đó trị số của chỉ số ABI sẽ thấp xuống.

Tuy phương pháp đo chỉ số ABI có điểm hạn chế là không dự báo được vị trí tổn thương và hình thái tổn thương động mạch chi dưới nhưng đây là phương pháp có ưu thế trong đánh giá về huyết động mạch máu, có mối tương quan chặt chẽ với mức độ nặng của bệnh. Huyết động và áp lực dòng máu xuống cổ chân không những phụ thuộc vào số lượng mạch máu tổn thương và mức độ hẹp lòng mạch, mà còn phụ thuộc vào tuần hoàn bàng hệ. Nếu tuần hoàn bàng hệ tốt, áp lực dòng máu xuống chi tốt thì trị số ABI vẫn có thể trong giới hạn bình thường.

Các nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy chỉ số ABI có giá trị cao trong đánh giá mức độ nặng và tiên lượng của BDMCD. Theo Jelnes R và cs nếu $ABI > 0,5$ thì ít khả năng dẫn tới thiếu máu chi trầm trọng trong 6,5 năm tiếp theo[87]. Khi $ABI < 0,4$ thì nguy cơ đau chi khi nghỉ, loét, hoại tử, khó lành vết thương và cắt cụt cao[88].

Kết quả nghiên cứu của Homam Moussa Pacha, MD và cs[154] cho thấy giá trị $ABI < 0,5$ làm tăng nguy cơ phải tái tưới máu chi dưới với (HR= 2,69; 95% CI: 2,15- 3,37; $p < 0,001$). Nguy cơ cắt cụt chi ở những bệnh nhân này tăng với (HR= 1,30; 95% CI: 0,82- 2,07; $p = 0,27$). Theo TASC 2 năm 2007 thì những bệnh nhân bị BDMCD giai đoạn nặng với giá trị $ABI < 0,5$ có tỷ lệ phải cắt cụt chi dưới lên tới 30%. Trong khi đó ở nhóm bệnh nhân bị BDMCD giai đoạn nhẹ hơn thì sau 5 năm theo dõi tỷ lệ bệnh nhân tiến triển nặng là 5- 10%[29].

4.1.5.2. Tương quan giữa chỉ số ABI với một số đặc điểm lâm sàng của bệnh động mạch chi dưới.

Kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ số ABI có tương quan với triệu chứng lâm sàng của BDMCD, cụ thể như sau:

- Khi đánh giá đặc điểm phân bố triệu chứng đau chi theo chỉ số ABI, kết quả nghiên cứu trình bày trong bảng 3.9 cho thấy: Ở nhóm ABI bình thường ($> 0,9$) đa số tỷ lệ chi không có triệu chứng đau (92,3%), không có bệnh nhân nào có biểu hiện thiếu máu chi trầm trọng. Ngược lại ở nhóm $ABI < 0,4$ thì tỷ lệ chi có biểu hiện thiếu máu chi trầm trọng chiếm tỷ lệ cao (58,7%), số chi không có triệu chứng chỉ chiếm 17,2%.
- Ở chiều ngược lại chúng tôi đánh giá chỉ số ABI theo mức độ biểu hiện lâm sàng, kết quả trình bày trong biểu đồ 3.5 và 3.6 cho thấy chỉ số ABI giảm dần khi mức độ đau chi tăng dần và khi độ nặng mạch giảm dần.

- Chỉ số ABI có tương quan nghịch và chặt chẽ với mức độ đau chi dưới và mức độ nẩy mạch với hệ số tương quan $r = - 0,66$; và $- 0,58$ tương ứng; và $p < 0,001$.
- Chúng tôi chia những chi bị BDMCD thành nhóm có triệu chứng đau so với nhóm không có triệu chứng đau, nhóm có triệu chứng thiếu máu trầm trọng so với nhóm không thiếu máu trầm trọng và nhóm còn bắt được mạch chi dưới so với nhóm không bắt được mạch chi dưới. Kết quả so sánh cho thấy trị số ABI thấp hơn có nghĩa ở:
 - Nhóm có triệu chứng so với nhóm không có triệu chứng; với $p < 0,001$.
 - Nhóm có biểu hiện thiếu máu trầm trọng so với nhóm không có biểu hiện thiếu máu trầm trọng; với $p < 0,001$.
 - Nhóm còn bắt được mạch chi dưới so với nhóm không bắt được mạch chi; với $p < 0,001$.

Theo kết quả nghiên cứu của Vũ Thúy Thanh thì trị số của ABI giảm dần tương ứng với độ nặng của biểu hiện lâm sàng. Trị số ABI trung bình ở nhóm không triệu chứng là $1,02 \pm 0,11$; ở nhóm đau cách hồi nhẹ là $0,95 \pm 0,2$ và chỉ còn $0,73 \pm 0,28$ ở nhóm có loét hoặc hoại tử chi dưới. Mức độ triệu chứng theo phân loại Fontaine càng tăng thì trị số của ABI càng giảm và sự khác biệt này giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$)[96].

Cũng theo kết quả nghiên cứu của Vũ Thúy Thanh cho thấy trị số của ABI giảm dần theo sự giảm độ nẩy của mạch chi dưới qua thăm khám lâm sàng (gồm mạch bẹn, mạch khoeo, mạch chày trước và mạch chày sau). Trị số của ABI ở nhóm chi không bắt được mạch thấp hơn rõ rệt và rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) so với nhóm mạch rõ[96].

Theo Murabito JM và cộng sự [155] thì chỉ số ABI có tương quan chặt chẽ với biểu hiện lâm sàng của BDMCD:

- Khi $0,75 \leq \text{ABI} < 0,90$ có BDMCD. Tuy nhiên tuần hoàn bàng hệ bù trừ tốt, bệnh nhân không có biểu hiện đau hoặc đau nhẹ, đau không điển hình.
- Khi $0,4 \leq \text{ABI} < 0,75$ tình trạng bù trừ ở mức độ trung bình, áp lực xa chỉ đủ để đảm bảo tưới máu cho nhu cầu chuyển hoá lúc nghỉ, nên thường có cơn đau cách hồi rõ khi bệnh nhân vận động.
- Khi $\text{ABI} < 0,4$ hoặc huyết áp cổ chân dưới 50mmHg, tổn thương gây ảnh hưởng huyết động nghiêm trọng, bệnh nặng, đau khi nghỉ hoặc có loét hoại tử chi dưới.

Nghiên cứu của Mary M.C Grae McDermott và CS thực hiện tại Chicago trên 460 bệnh nhân bị BDMCD đánh giá theo $\text{ABI} \leq 0,9$. Kết quả cho thấy dưới 40% bệnh nhân có $\text{ABI} < 0,4$ thực hiện được test đi bộ liên tục trong 6 phút,;so với trên 95% bệnh nhân ở nhóm có $1,0 < \text{ABI} < 1,5$. Trong nghiên cứu này tác giả cũng kết luận: mối tương quan giữa ABI và chức năng chi dưới mạnh hơn mối tương quan giữa triệu chứng đau cách hồi và chức năng của chi [156].

4.2. SO SÁNH HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG BIẾN CỐ TIM MẠCH CỦA TICAGRELOR VỚI CLOPIDOGREL TRÊN CÁC BỆNH NHÂN BỊ BỆNH ĐỘNG MẠCH CHI DƯỚI.

Qua kết quả nghiên cứu 178 bệnh nhân bị bệnh động mạch chi dưới đủ điều kiện tham gia nghiên cứu tại viện Tim mạch Việt Nam- bệnh viện Bạch Mai và khoa mạch máu - bệnh viện Chợ Rẫy từ 2013- 2016 chúng tôi đưa ra những bàn luận sau.

4.2.1. Đặc điểm tuổi, giới của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

- Đặc điểm về tuổi của nhóm nghiên cứu.

Tuổi trung bình của quần thể nghiên cứu chung là $67,3 \pm 8,8$. Tuổi cao nhất là 85 tuổi, tuổi thấp nhất là 50 tuổi. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu dùng ticagrelor là: $66,27 \pm 8,8$ tuổi so với nhóm chứng dùng clopidogrel là: $68,38 \pm 8,8$ tuổi, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,12$.

Kết quả cho thấy bệnh nhân bị BDMCD trong nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi cao. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu về bệnh động mạch chi dưới. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của Nguyễn Trung Dũng [144] là 66 ± 16 tuổi, nghiên cứu của Lê Đức Dũng [145] là $67,6 \pm 14,7$ tuổi. Theo nghiên cứu năm 2019 của tác giả Lia Alves - Cabratosa thì độ tuổi trung bình của bệnh nhân bị BDMCD là $66,7 \pm 10,7$ tuổi [157].

- Đặc điểm về giới của nhóm nghiên cứu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nam giới chiếm đa số ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm chứng với tỷ lệ 85,6% và 84,1% tương ứng. Sự khác biệt về tỷ lệ giới tính ở 2 nhóm là không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,78$.

Đặc điểm phân bố bệnh nhân theo giới trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nhiều tác giả khác trong nước như Lê Văn Hùng [147], Vũ Thúy Thanh [96], Nguyễn Mạnh Hà [95].

BDMCD gặp chủ yếu ở giới nam có thể do nam giới có nhiều yếu tố nguy cơ hơn nữ giới. Đặc biệt là hút thuốc lá - yếu tố nguy cơ quan trọng nhất của BDMCD chủ yếu gặp ở giới nam. Trong nghiên cứu của chúng

tỷ lệ hút thuốc là 77%. Kết quả trong nghiên cứu của Vũ Thúy Thanh và Nguyễn Mạnh Hà cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có hút thuốc trong quần thể nghiên cứu lên tới trên 60%: trong đó 100% bệnh nhân nam giới có hút thuốc, không gặp bệnh nhân nữ nào hút thuốc.

4.2.2. Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ, tiền sử bệnh mạch máu của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

- Một số yếu tố nguy cơ.

Hút thuốc lá, đái tháo đường, tăng huyết áp, tăng cholesterol máu là những yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ lệ bệnh lý mạch máu nói chung, trong đó có bệnh động mạch chi dưới.

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ hút thuốc lá, THA, tăng cholesterol máu, ĐTĐ trong quần thể chung lần lượt là 77%; 72,5%; 25% và 23% tương ứng. Không có sự khác biệt về các yếu tố nguy cơ trên giữa nhóm nghiên cứu dùng ticagrelor và nhóm chứng dùng clopidogrel với $p > 0,05$.

Kết quả của chúng tôi cho thấy tỷ lệ các yếu tố nguy cơ: hút thuốc, ĐTĐ, THA ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu đều cao. Điều này cho thấy sự song hành kết hợp của nhiều yếu tố nguy cơ trên đối tượng BDMCD. Những yếu tố nguy cơ này không chỉ thúc đẩy bệnh lý mạch máu chi dưới mà còn làm tăng nguy cơ của các bệnh lý mạch máu khác. Do đó thường có nhiều bệnh lý mạch máu như bệnh mạch vành, mạch não và mạch thận cùng kết hợp trên đối tượng bệnh nhân bị BDMCD.

Tỷ lệ các yếu tố nguy cơ trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với kết quả nhiều nghiên cứu khác. Trong nghiên cứu của Nguyễn Trung Dũng trên bệnh nhân bị BDMCD thì tỷ lệ hút thuốc là 69%, tỷ lệ THA

là 69,4% và ĐTĐ là 22%[144]. Còn theo tác giả Nguyễn Mạnh Hà thì tỷ lệ hút thuốc của bệnh nhân là 65%, THA là 51% và ĐTĐ là 27%[95].

- Tiền sử một số bệnh lý mạch máu của nhóm nghiên cứu.

Do bệnh lý xơ vữa động mạch có tính hệ thống, xảy ra nhiều nơi trong hệ thống động mạch nên có mối liên quan và sự kết hợp bệnh lý mạch máu khác xảy ra đồng thời trên bệnh nhân có bệnh lý động mạch chi dưới.

Theo TASCII thì 40- 60% bệnh nhân bị BDMCD có kèm theo bệnh động mạch vành. Cũng theo TASCII thì có 25- 50% bệnh nhân đau cách hồi có kèm theo bệnh động mạch cảnh [15]. Còn theo kết quả của Kurvers HA và CS thì tỷ lệ bệnh nhân có hẹp động mạch cảnh trong ở nhóm bệnh nhân bị BDMCD là 12,5% [32].

Trong nghiên cứu của mình chúng tôi không khai thác được tiền sử bệnh lý động mạch vành nói chung mà chỉ khai thác được tiền sử bệnh nhân có tiền sử NMCT. Trong đó tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử NMCT ở quần thể chung là 7,3%. Tỷ lệ này ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng lần lượt là 6,7% và 8,0% tương ứng, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận tiền sử đột quỵ não nói chung mà chỉ ghi nhận tiền sử đột quỵ não dạng nhồi máu não vì tình trạng bệnh lý này có liên quan trực tiếp tới cơ chế xơ vữa mạch. Theo số liệu chúng tôi thu thập thống kê được thì tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử nhồi máu não ở quần thể chung là 4,5%. Tỷ lệ này không có sự khác biệt giữa nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng (5,6% so với 3,4%; $p > 0,05$).

4.2.3. Đặc điểm lâm sàng, ABI và xét nghiệm ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

- Tiền sử tái tưới máu chi dưới.

Trong nhóm nghiên cứu dùng thuốc ticagrelor có 74,5% bệnh nhân đã có tiền sử phải tái tưới máu chi dưới, trong đó tỷ lệ bệnh nhân can thiệp mạch chi dưới là 38,9%; tỷ lệ bệnh nhân có phẫu thuật bắc cầu nối động mạch chi dưới là 35,6%.

Ở nhóm chứng dùng clopidogrel tỷ lệ tái tưới máu chi dưới, can thiệp mạch, và phẫu thuật bắc cầu nối động mạch chi dưới lần lượt là 76,3%; 35,4% và 40,9% tương ứng.

Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử cắt cụt chi dưới ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 10% và 14,8% tương ứng.

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử can thiệp mạch, phẫu thuật bắc cầu nối động mạch chi dưới và cắt cụt chi dưới ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng khác biệt không có ý nghĩa với $p= 0,61$; $0,46$; và $0,33$ tương ứng.

Từ kết quả nêu trên cho thấy phần lớn bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có bệnh lý động mạch chi dưới ở mức độ nặng vì tỷ lệ bệnh nhân đã phải cắt cụt chi hoặc tái tưới máu chi dưới chiếm tỷ lệ rất cao. Đây cũng là đặc điểm chung của những bệnh nhân đến khám và điều trị tại các bệnh viện tuyến cuối của Việt Nam. Những bệnh nhân này thường ở giai đoạn nặng, quá khả năng điều trị ở tuyến dưới, hoặc có chỉ định can thiệp phức tạp mà tuyến dưới chưa có khả năng thực hiện.

- Tỷ lệ đau chi dưới và chỉ số ABI.

Tùy theo mức độ hẹp, số lượng mạch máu bị hẹp cũng như mức độ phát triển của tuần hoàn bàng hệ hoặc các phương pháp đã được điều trị mà bệnh nhân bị BDMCD có biểu hiện triệu chứng khác nhau.

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm tuyển chọn vào nghiên cứu: tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng trong quần thể nghiên cứu chung là 50,8%; ở nhóm nghiên cứu là 52,2%; và ở nhóm chứng là 50%, sự khác biệt giữa 2 nhóm là không có ý nghĩa thống kê.

Theo ACC/AHA năm 2006 thì tại thời điểm chẩn đoán bệnh lý động mạch chi dưới, số bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng điển hình và không điển hình chỉ chiếm 50- 80%, có tới 20- 50% bệnh nhân không có triệu chứng đau[35].

Theo kết quả nghiên cứu của Trần Văn Sơn trên bệnh nhân bị BDMCD tại bệnh viện Chợ Rẫy thì có tới 85% bệnh nhân nhập viện ở giai đoạn thiếu máu trầm trọng[152]. Còn theo tác giả Nguyễn Trung Dũng, tỷ lệ bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng nặng là 57,4%[144]

Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ở giới hạn thấp so với số liệu của AHA/ACC và thấp hơn so với kết quả từ nghiên cứu của hai tác giả nêu trên có thể là do chúng tôi tuyển vào nghiên cứu nhiều bệnh nhân đã được chẩn đoán, điều trị và tái tưới máu từ trước nên triệu chứng tại chi dưới đã được cải thiện nhiều.

Giá trị ABI trung bình: Giá trị ABI trung bình của chân phải ở nhóm nghiên cứu là: $0,78 \pm 0,27$; so với nhóm chứng là: $0,82 \pm 0,24$; $p= 0,29$. Giá trị ABI trung bình của chân trái ở nhóm nghiên cứu là: $0,76 \pm 0,28$; so với nhóm chứng là: $0,8 \pm 0,27$; $p= 0,34$.

Như vậy tại thời điểm bắt đầu vào nghiên cứu các đặc điểm BDMCD ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng về: tỷ lệ tái tưới máu và cắt cụt chi dưới, tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng và giá trị ABI trung bình là tương đồng nhau.

Kết quả so sánh về một số xét nghiệm về huyết học và hóa sinh giữa 2 nhóm tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu cũng cho kết quả tương tự. Trong đó chúng tôi không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng về chỉ số huyết sắc tố và một số chỉ số sinh hóa máu như GOT, GPT, creatinin, bilirubin, với $p > 0,05$.

4.2.4. So sánh hiệu quả phòng ngừa biến cố tim mạch của ticagrelor với clopidogrel trên đối tượng bệnh nhân bị bệnh động mạch chi dưới.

Tiêu chí chính để đánh giá hiệu quả phòng ngừa biến cố tim mạch của thuốc ticagrelor trong nghiên cứu là so sánh tỷ lệ cộng gộp các biến cố nhồi máu cơ tim, nhồi máu não và tử vong tim mạch ở bệnh nhân được điều trị bằng thuốc này so với nhóm chứng dùng thuốc clopidogrel.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: Nhóm dùng thuốc ticagrelor có 11 bệnh nhân bị biến cố gộp các biến cố NMCT, NMN, và TVTM; chiếm tỷ lệ 12,2%. Ở nhóm chứng dùng thuốc clopidogrel có 8 bệnh nhân bị biến cố; chiếm tỷ lệ 9,1%. Thời gian trung bình từ lúc điều trị đến lúc bị biến cố ở nhóm nghiên cứu dùng thuốc ticagrelor là $34,0 \pm 0,7$ tháng; ở nhóm chứng là $34,2 \pm 0,6$ tháng. Sự khác biệt giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng là không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,49$.

Để loại trừ các yếu tố nhiễu có thể ảnh hưởng tới kết quả so sánh thời gian trung bình từ khi điều trị đến khi bị biến cố giữa 2 nhóm chúng tôi áp dụng mô hình phân tích hồi quy đa biến COX. Sau khi đưa vào mô hình này những biến số dự báo có thể ảnh hưởng tới khả năng bị biến cố

tim mạch là các yếu tố: tuổi bệnh nhân khi tham gia nghiên cứu; tiền sử bị bệnh: NMCT, NMN, can thiệp ĐMV; các tình trạng hút thuốc lá, ĐTD, THA, rối loạn cholesterol máu để phân tích hiệu chỉnh xem thời gian bị biến cố ở hai nhóm nghiên cứu và nhóm chứng có thực sự khác biệt hay không? Kết quả phân tích hồi quy đa biến COX cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ biến cố và thời gian trung bình từ thời điểm dùng thuốc đến khi bị biến cố ở nhóm dùng ticagrelor so với nhóm chứng với $p=0,68$; và $HR=1,22$ (CI95%: 0,47- 3,14).

Kết quả nghiên cứu PLATO trên đối tượng các bệnh nhân NMCT cấp cho thấy:

- Trên tổng thể quần thể nghiên cứu: sau thời gian điều trị 12 tháng thì tỷ lệ biến cố chính là biến cố gộp các biến cố tử vong do tim mạch, NMCT, đột quy ở nhóm dùng ticagrelor là 9,8%, thấp hơn so với nhóm chứng dùng clopidogrel là 11,9%, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ($HR=0,84$; và $p=0,0003$) [11].
- Tuy nhiên khi phân tích những bệnh nhân có kèm theo BDMCD trong nghiên cứu PLATO thì mặc dù tỷ lệ biến cố tim mạch gộp (tỷ lệ cộng gộp các biến cố NMCT, NMN, và TVTM) ở nhóm nghiên cứu dùng ticagrelor có thấp hơn so với nhóm chứng dùng clopidogrel, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$ [12].

Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả phân tích ở nhóm bệnh nhân có kèm theo BDMCD trong nghiên cứu PLATO.

Khi so sánh hiệu quả điều trị dự phòng của ticagrelor so với clopidogrel trên các biến cố tim mạch riêng lẻ, kết quả nghiên cứu của

chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ nhồi máu cơ tim, tỷ lệ nhồi máu não, và tỷ lệ tử vong tim mạch ở hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p=0,75$; $0,21$ và $0,72$ tương ứng.

Như vậy, trên đối tượng BDMCD thì hiệu quả phòng ngừa biến cố tim mạch của ticagelor ngang bằng mà không vượt trội hơn so với clopidogrel như trên đối tượng bệnh nhân bị bệnh lý động mạch vành. Sự khác biệt này có thể do một số lý do sau:

- Thứ nhất:
 - Bệnh động mạch chi dưới không trực tiếp gây nên biến cố tim mạch và tử vong tim mạch mà nó chỉ làm tăng nguy cơ bị biến cố tim mạch.
 - Điều này là do tỷ lệ các bệnh lý xơ vữa động mạch khác như động mạch vành, ĐM não đi cùng với bệnh động mạch chi dưới ở những nghiên cứu đó cao hơn so với quần thể chung [29][4][32][33].
 - Biến cố tim mạch và tử vong tim mạch ở bệnh nhân bị BDMCD là do bệnh lý tim mạch kèm theo trực tiếp gây ra.
 - Do trong nghiên cứu của chúng tôi không xét nghiệm và thăm dò hình ảnh để chẩn đoán xác định bệnh lý động mạch vành cũng như các bệnh lý động mạch khác nên chúng tôi không biết rõ chính xác tỷ lệ các bệnh lý này ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng có khác biệt hay không.
- Thứ hai: Có thể có sự khác biệt nào đó ở những bệnh nhân bị BDMCD so với những bệnh nhân bị bệnh ĐMV nên đáp ứng với thuốc khác nhau, mặc dù cả hai bệnh lý này đều là bệnh lý mạch máu do xơ vữa.

4.2.5. So sánh tỷ lệ tử vong chung của nhóm dùng ticagrelor với nhóm dùng clopidogrel.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ tử vong ở nhóm nghiên cứu là 16,7%; ở nhóm chứng là 15,9%. Sự khác biệt về tỷ lệ tử vong ở 2 nhóm là không có ý nghĩa thống kê với $p=0,867$.

Để loại trừ ảnh hưởng của các yếu tố nhiễu khác có thể làm sai lệch kết quả so sánh chúng tôi tiến hành phân tích qua mô hình hồi quy COX. Kết quả phân tích cũng cho thấy tỷ lệ tử vong chung do mọi nguyên nhân của nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng là không có sự khác biệt với $p=0,91$; HR(CI95%): 0,91(0,43 – 1,92).

Kết quả từ nghiên cứu PLATO trên 21.162 bệnh nhân bị hội chứng ĐMV cấp cho thấy tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân ở nhóm dùng ticagrelor thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm dùng clopidogrel (4,5% so với 5,9%; $p<0,001$)[11]. Tuy nhiên khi phân tích 1.142 bệnh nhân có kèm theo BDMCD trong nghiên cứu này thì mặc dù tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân ở nhóm dùng ticagrelor thấp hơn nhóm clopidogrel (8,7% so với 11,9% tương ứng), nhưng sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê, với $p=0,79$.

4.2.6. So sánh hiệu quả điều trị của ticagrelor so với clopidogrel trên các biến cố ở chi dưới.

Trên biến cố phải nhập viện vì thiếu máu chi dưới tiến triển nặng: kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân phải nhập viện vì triệu chứng thiếu máu chi dưới trầm trọng ở nhóm nghiên cứu là 13%, thấp hơn ở nhóm chứng là 17%, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p=0,49$.

Khi so sánh tỷ lệ phải tái tưới máu chi dưới giữa nhóm nghiên cứu với nhóm chứng: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ tái tưới máu chi dưới ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,456$.

Về biến cố cắt cụt chi dưới: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ cắt cụt chi ở nhóm nghiên cứu là 3,3%; tỷ lệ này thấp hơn so với nhóm chứng là 5,7%. Tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với giá trị $p=0,48$.

Khi so sánh tỷ lệ bệnh nhân còn triệu chứng ở chi dưới và giá trị ABI trung bình ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng tại thời điểm kết thúc nghiên cứu chúng tôi cũng không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm.

Như vậy theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi thì thuốc ticagrelor giúp cải thiện tình trạng triệu chứng và biến cố ở chi dưới so với thuốc clopidogrel, tuy nhiên sự khác biệt này chưa đủ ý nghĩa thống kê.

Kết quả phân tích trên nhóm bệnh nhân có kèm theo BDMCD trong nghiên cứu PEGASUS[133][134] cho thấy:

- Tỷ lệ bệnh nhân bị biến cố thiếu máu chi trầm trọng ở nhóm dùng ticagrelor thấp hơn so với nhóm chứng dùng giả dược (1,1% so với 1,5% tương ứng); với $p < 0,05$.
- Ticagrelor cũng làm giảm tỷ lệ bệnh nhân phải cắt cụt chi và can thiệp mạch chi dưới so với giả dược; với $HR=0,65$ và $p=0,026$.

4.2.7. So sánh độ an toàn của ticagrelor với clopidogrel.

4.2.7.1. So sánh tỷ lệ các biến cố chảy máu ở nhóm nghiên cứu với nhóm chứng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: Tỷ lệ biến cố mọi loại chảy máu ở nhóm nghiên cứu là 7,8%; ở nhóm chứng là 6,8%. Thời gian trung bình từ khi điều trị đến khi bị biến cố chảy máu ở nhóm nghiên cứu là $33,8 \pm 0,9$ tháng, ở nhóm chứng là $34,3 \pm 0,7$ tháng. Tỷ lệ biến cố chảy máu và thời gian trung bình từ khi điều trị đến khi bị biến cố khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p= 0,79$.

Tỷ lệ bệnh nhân chảy máu phải truyền máu ở nhóm nghiên cứu là 1,1% so với nhóm chứng là 2,3%. Tuy nhiên sự khác biệt giữa 2 nhóm là không có ý nghĩa thống kê với $p= 0,546$. Cả ba bệnh nhân chảy máu nặng phải truyền máu ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều là những bệnh nhân chảy máu từ dạ dày, trong đó có một bệnh nhân ung thư dạ dày ở nhóm dùng clopidogrel.

Chúng tôi không gặp bệnh nhân xuất huyết não nào ở nhóm nghiên cứu. Ở nhóm chứng có một bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 1,1%) bị xuất huyết não. Đây là một bệnh nhân nữ tham gia nghiên cứu ở tuổi 74. Bệnh nhân này có tiền sử đái tháo đường và tăng huyết áp trên 20 năm, với con số huyết áp tối đa $> 180/ 110$ mmHg. Sau 24 tháng nghiên cứu bệnh nhân được chẩn đoán xuất huyết não do THA, do quên uống thuốc điều trị THA. Ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều không có bệnh nhân nào bị tử vong vì biến cố chảy máu.

Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mức độ an toàn của thuốc ticagrelor so với clopidogrel trên các biến cố chảy máu là tương đương nhau với $p > 0,05$.

Kết quả so sánh biến cố chảy máu ở nhóm dùng thuốc ticagrelor với nhóm dùng thuốc clopidogrel trong nghiên cứu PLATO trên đối tượng bệnh nhân bị hội chứng động mạch vành cấp cho thấy: tỷ lệ biến cố chảy máu nặng gây tử vong (trừ xuất huyết não) ở nhóm dùng ticagrelor thấp hơn so với nhóm dùng clopidogrel (0,1% so với 0,3% tương ứng) có ý nghĩa thống kê với $p = 0,03$. Xuất huyết não gặp nhiều hơn ở nhóm dùng ticagrelor so với clopidogrel, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (0,2% so với 0,1% với $p = 0,1$)[11].

4.2.7.2. So sánh độ an toàn của ticagrelor so với clopidogrel trên một số chỉ số huyết học và hóa sinh máu.

Khi so sánh các chỉ số huyết học và sinh hóa máu ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng vào thời điểm kết thúc nghiên cứu chúng tôi không thấy sự khác biệt nào có ý nghĩa về giá trị chỉ số huyết sắc tố, GOT, GPT, ure, creatinin máu giữa 2 nhóm với $p > 0,05$.

Như vậy qua nghiên cứu chúng tôi thấy rằng ticagrelor an toàn tương đương với clopidogrel tác động trên các chỉ số huyết học, hóa sinh máu.

Khi so sánh về thay đổi các chỉ số hóa sinh máu sau khi điều trị trong nghiên cứu PLATO chỉ thấy mức tăng creatinin trên 50% ở nhóm ticagrelor cao hơn clopidogrel (7,4% và 5,9% tương ứng). Tuy nhiên mức tăng này thường không tăng thêm khi tiếp tục dùng thuốc và tổn thương thận mức độ nặng không khác biệt giữa hai nhóm[11].

4.2.7.3. So sánh thời gian dùng thuốc trung bình và tỷ lệ bệnh nhân phải ngưng thuốc điều trị ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian dùng thuốc trung bình ở 2 nhóm là không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với giá trị $p = 0,96$.

Nhóm nghiên cứu có 11 bệnh nhân bỏ thuốc điều trị chiếm 12,4%. Nhóm chứng có 15 bệnh nhân bỏ thuốc chiếm 17%. Tỷ lệ bỏ thuốc ở nhóm nghiên cứu thấp hơn nhóm chứng. Tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê, với OR(CI95%) là 1,46 (0,63- 3,38).

Qua so sánh thời gian dùng thuốc và tỷ lệ bệnh nhân phải ngưng thuốc giữa 2 nhóm, chúng tôi có thể kết luận khả năng dung nạp của thuốc ticagrelor là ngang bằng với thuốc clopidogrel.

Một số lý do dẫn đến việc bệnh nhân bỏ thuốc nghiên cứu là: bị biến cố chảy máu hay bị một biến cố khác, bệnh nhân tự ý dùng thuốc nghiên cứu. Tuy nhiên lý do phổ biến nhất khiến bệnh nhân không tiếp tục dùng thuốc nghiên cứu là nhiều bệnh nhân tuổi cao và ở các tỉnh xa trung tâm nghiên cứu nên bệnh nhân không đến lĩnh thuốc nghiên cứu được và bỏ thuốc nghiên cứu.

KẾT LUẬN

1. Giá trị của chỉ số ABI và một số yếu tố liên quan trong chẩn đoán bệnh động mạch chi dưới có đối chiếu với chụp MSCT.

Qua nghiên cứu 79 bệnh nhân BDMCD với 158 chi dưới tại viện tim mạch Việt Nam - bệnh viện Bạch mai chúng tôi thấy:

- Chỉ số ABI có giá trị cao trong chẩn đoán BDMCD khi đối chiếu với kết quả chụp MSCT với độ nhạy 87,3%; độ đặc hiệu 90%; tỉ lệ âm tính giả 13%; tỉ lệ dương tính giả 10%; diện tích dưới đường cong ROC= 0,945; $p < 0,001$.
- Chỉ số ABI tương quan nghịch, chặt với số động mạch bị hẹp, số tầng mạch bị hẹp, mức độ hẹp lòng động mạch với $p < 0,001$; hệ số tương quan lần lượt là - 0,64; - 0,65; - 0,57 tương ứng.
- Chỉ số ABI tương quan nghịch, chặt với mức độ đau chi ($r = -0,66$) và mức độ nẫy mạch ($r = -0,58$); $p < 0,001$.

2. So sánh kết quả điều trị dự phòng biến cố tim mạch của ticagrelor với clopidogrel trên các bệnh nhân bị BDMCD.

Qua nghiên cứu trên 178 bệnh nhân bị BDMCD điều trị tại viện tim mạch Việt Nam – Bệnh Viện Bạch Mai và khoa mạch máu - bệnh viện Chợ Rẫy chúng tôi thấy:

- Không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ biến cố tim mạch gộp (tỷ lệ cộng gộp các biến cố nhồi máu cơ tim, nhồi máu não, và tử vong tim mạch) giữa 2 nhóm điều trị bằng ticagrelor và clopidogrel với $p = 0,497$.

- Tỷ lệ các biến cố tim mạch riêng lẻ: tỷ lệ nhồi máu cơ tim, nhồi máu não, và tử vong tim mạch ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,21; 0,72; 0,75$ và $0,867$ tương ứng.
- Tỷ lệ biến cố ở chi dưới: tỉ lệ tái nhập viện vì thiếu máu chi dưới trầm trọng, tỉ lệ tái tưới máu chi, tỉ lệ cắt cụt chi ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là $0,49; 0,456; 0,48$.
- Biến cố xuất huyết ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng là tương đương nhau:
 - + Tỷ lệ xuất huyết chung ở nhóm nghiên cứu là $7,8\%$; ở nhóm chứng là $6,8\%$ ($p = 0,79$).
 - + Tỷ lệ chảy máu phải truyền máu ở nhóm nghiên cứu là $1,1\%$; nhóm chứng là $2,3\%$ ($p = 0,546$).
- Tỷ lệ bỏ thuốc ở nhóm nghiên cứu là $12,4\%$, nhóm chứng 17% , sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $OR(CI\ 95\%) = 1,46 (0,63-3,38)$.

KIẾN NGHỊ

1. Nên áp dụng phương pháp đo chỉ số ABI để sàng lọc, chẩn đoán và tiên lượng bệnh động mạch chi dưới, do phương pháp này đơn giản, giá trị chẩn đoán cao và tương quan chặt với mức độ tổn thương mạch máu, cũng như triệu chứng lâm sàng của bệnh.
2. Có thể chỉ định ticagrelor để phòng ngừa biến cố tim mạch ở bệnh nhân bị bệnh động mạch chi dưới với hiệu quả và nguy cơ chảy máu tương đương với clopidogrel.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Trần Xuân Thủy**, Đinh Thị Thu Hương (2018). “Kết quả điều trị của Ticagrelor ở bệnh nhân bị bệnh động mạch chi dưới”. *Tạp chí y học Việt Nam*, (470), tr. 85-88.
2. **Trần Xuân Thủy**, Đinh Thị Thu Hương (2021). “Một số yếu tố liên quan tới chỉ số huyết áp tâm thu cổ chân- cánh tay (ABI) ở bệnh nhân bị bệnh động mạch chi dưới”. *Tạp chí y học Việt Nam*, (500), tr. 116-119.
3. **Trần Xuân Thủy**, Đinh Thị Thu Hương (2021). “ So sánh tỷ lệ biến cố chảy máu, tỷ lệ bỏ thuốc và ảnh hưởng trên một số chỉ số hóa sinh máu giữa ticagrelor với clopidogrel trên bệnh nhân bị bệnh động mạch chi dưới”. *Tạp chí y học Việt Nam*, (500), tr. 203-208.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hiatt W.R, Goldstone J, Smith S et al (2008). Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: nomenclature for vascular diseases. *Circulation*, 118(25), 2826-9.
2. Fowkes F.G, Rudan G, Rudan J et al (2013). Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*, 382(9901), 1329-40.
3. Pande R. L, Perlstein T. S, Beckman A et al (2011). Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation*, 124(1), 17-23.
4. Hirsch A. T, Criqui M. H et al (2001). Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *Jama*, 286(11), 1317-24.
5. Shareghi S, Gopal A et al (2010). Diagnostic accuracy of 64 multidetector computed tomographic angiography in peripheral vascular disease. *Catheter Cardiovasc Interv*, 75(1), 23-31.
6. Lijmer J. G, Hunink M. G et al (1996). ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol*, 22(4), 391-8.
7. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002, 324, 71-86.
8. Gerhard-Herman M. D, Gornik H. N et al (2017). 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary. *Vasc Med*, 22(3), 43.

9. Green D (1996). A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 348(9038), 1329-39.
10. Mega J.L, Simon T, Collet J.P et al (2010). Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*, 304(16),1821–1830.
11. Wallentin L, Becker R.C et al (2009). Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 361(11), 1045-57.
12. Patel M.R, Becker C.R et al (2015). Cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with peripheral arterial disease treated with ticagrelor compared with clopidogrel: Data from the PLATO Trial". *Eur J Prev Cardiol*, 22(6), 734-42.
13. Trịnh Văn Minh (2001), "Giải phẫu người", *Trường ĐH Y Hà Nội*, tr.304-304 - 318
14. Creager M.A, Belkin M et al (2012). 2012 ACCF/AHA/ACR/SCAI/SIR/STS/SVM/SVN/SVS key data elements and definitions for peripheral atherosclerotic vascular disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards. *Circulation*, 125(2), 395-467.
15. Norgren L, Hiatt W.R et al (2007). Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol*, 26(2), 81-157.
16. Tendera M, Aboyans V et al (2011). ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 32(22), 2851-906.

17. Peige Song, PhD, Diana Rudan, MD et al (2019). Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *The Lancet*, 7, 1020 - 1030.
18. Mozaffarian D, Benjamin E.J et al (2016). Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 133(4), 338-360.
19. Selvin E, Erlinger T.P (2004). Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*, 110(6), 738-43.
20. Murabito M.J, Agostino R.B et al (1997). Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation*, 96(1), 44-9.
21. Dosluoglu H, Lall P et al. (2010). Insulin use is associated with poor limb salvage and survival in diabetic patients with chronic limb ischemia. *J Vasc Surg*, 51(5), 1178-89.
22. Meijer W.T, Hoes A.T et al (1998). Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 18(2), 185-92.
23. Ong K.L, Cheung B.M et al (2007). Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension*, 49(1), 69-75.
24. Ridker P.M, Stampfer M.J (2001). Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *Jama*, 285(19), 2481-5.

25. Maksimovic M, Vlajinac H, Radak D et al (2009). Relationship between peripheral arterial disease and metabolic syndrome. *Angiology*, 60(5), 546-53.
26. Conen D, Rexrode K.M et al (2009). Metabolic syndrome, inflammation, and risk of symptomatic peripheral artery disease in women: a prospective study. *Circulation*, 120(12), 1041-7.
27. Cacciapuoti F (2011). Hyper-homocysteinemia: a novel risk factor or a powerful marker for cardiovascular diseases? Pathogenetic and therapeutical uncertainties. *J Thromb Thrombolysis*, 32(1), 82-8.
28. Asfar S, Safar H.A (2007). Homocysteine levels and peripheral arterial occlusive disease: a prospective cohort study and review of the literature. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 48(5), 601-5.
29. Norgren L, Hiatt W.R et al. (2007). Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*, 45(5), 65-67.
30. Lee J.Y (2013). Prevalence and clinical implications of newly revealed, asymptomatic abnormal ankle-brachial index in patients with significant coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*, 6(12), 1303-13.
31. Ness J, Aronow W.S (1999). Prevalence of coexistence of coronary artery disease, ischemic stroke, and peripheral arterial disease in older persons, mean age 80 years, in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc*, 47(10), 1255-6.
32. Kurvers H.A, Blankensteijn J.D et al (2003). Screening for asymptomatic internal carotid artery stenosis and aneurysm of the abdominal aorta: comparing the yield between patients with manifest atherosclerosis and patients with risk factors for atherosclerosis only. *J Vasc Surg*, 37(6), 1226-33.

33. Leertouwer T.C, Pattynama M.P (2001). Incidental renal artery stenosis in peripheral vascular disease: a case for treatment. *Kidney Int*, 59(4), 1480-3.
34. Dormandy J, Heeck L (1999). The fate of patients with critical leg ischemia. *Semin Vasc Surg*, 12, 142.
35. Hirsch A.T, Haskal Z.J, Hertzner N.R et al (2006). ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. *Circulation*, 113(11), 463-654.
36. Dermott M, Greenland P, Liu K et al (2001). Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *Jama*, 286(13), 1599-606.
37. Khan N.A, Rahim S.A et al (2006). Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *Jama*, 295(5), 536-46.
38. Armstrong D.W, Tobin C (2010). The accuracy of the physical examination for the detection of lower extremity peripheral arterial disease. *Can J Cardiol*, 26(10), 346-50.
39. Cournot M, Boccalon H, Cambou J. P et al (2007). Accuracy of the screening physical examination to identify subclinical atherosclerosis and peripheral arterial disease in asymptomatic subjects. *J Vasc Surg*, 46(6), 1215-21.
40. Aboyans V, Criqui M.H, Abraham P et al (2012). Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 126(24), 2890-909.
41. Bandyk D.F, Chauvapun J.P (2007). Duplex ultrasound surveillance can be worthwhile after arterial intervention. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*, 19(4), 354-9.

42. Ferris B.L, Mills J.L et al (2003). Is early postoperative duplex scan surveillance of leg bypass grafts clinically important? *J Vasc Surg*, 37(3), 495-500.
43. Visser K, Hunink M. G et al. (2000). Peripheral artery disease: gadolinium – enhanced MR angiography versus color – guided duplex US – a meta – analysis. *Radiology*. 216, 67-77
44. Dominik, Fleischmann (2006). CT Angiography of Peripheral Arterial Disease. *J Vasc Interv Radiol*, 17, 3–26.
45. Cook, T. S. (2016). Computed Tomography Angiography of the Lower Extremities. *Radiologic Clinics of North America*, 54(1), 115–130.
46. Saremi, F., & Achenbach, S. (2015). Coronary Plaque Characterization Using CT. *American Journal of Roentgenology*, 204(3), 249–260.
47. Iezzi R et al (2012). Low-dose multidetector CT angiography in the evaluation of infrarenal aorta and peripheral arterial occlusive disease. *Radiology*, 263(1), 287-98.
48. Rubin G.D et al (2001). Multi-detector row CT angiography of lower extremity arterial inflow and runoff: initial experience. *Radiology*, 221(1), 146-58.
49. Ota H et al (2005). Quantitative vascular measurements in arterial occlusive disease. *Radiographic*,. 25(5), 1141-58.
50. Beregi J.P, Djabbari M et al (1997). Popliteal vascular disease: evaluation with spiral CT angiography. *Radiology*, 203(2), 477-83.
51. Shareghi S, Gopal A, et al (2010). Diagnostic accuracy of 64 multidetector computed tomographic angiography in peripheral vascular disease. *Catheter Cardiovasc Interv*, 75(1), 23-31.
52. Burbelko M, Augsten M et al (2013). Comparison of contrast-enhanced multi-station MR angiography and digital subtraction angiography of the lower extremity arterial disease. *J Magn Reson Imaging*, 37(6), 1427-35.

53. Ota H, Takase K, K et al (2004). MDCT compared with digital subtraction angiography for assessment of lower extremity arterial occlusive disease: importance of reviewing cross-sectional images. *AJR Am J Roentgenol*, 182(1), 201-9.
54. Andreucci M, Solomon R (2014). Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, and prevention. *Eur Radiol*, 25(13), 7410 - 18.
55. Stacul F, Van der Molen A.J et al (2011). Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*, 21(12), 2527-41.
56. Mackay D.F, Pell J.P (2013). Association between level of exposure to secondhand smoke and peripheral arterial disease: cross-sectional study of 5,686 never smokers. *Atherosclerosis*, 229(2), 273-6.
57. Quick C.R, Cotton L.T (1982). The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication. *Br J Surg*, 69, 24-6.
58. Jonason T, Bergstrom R (1987). Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. *Acta Med Scand*, 221(3), 253-60.
59. Singh S, Armstrong E. J et al (2014). Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vasc Med*, 19(4), 307-314.
60. Takahara M, Kaneto H et al (2010). The influence of glycemic control on the prognosis of Japanese patients undergoing percutaneous transluminal angioplasty for critical limb ischemia. *Diabetes Care*, 33(12), 2538-42.

61. Bavry A, Anderson R. D et al (2010). Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the INternational VErapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension*, 55(1), 48-53.
62. Feringa H, Van Waning V. H et al (2006). Cardioprotective medication is associated with improved survival in patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol*, 47(6), 1182-7.
63. Ramos R, Garcia-Gil M et al (2016). Statins for Prevention of Cardiovascular Events in a Low-Risk Population With Low Ankle Brachial Index. *J Am Coll Cardiol*, 67(6), 630-640.
64. Kumbhani D.J, Steg P. G et al (2014). Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*, 35(41), 2864-72.
65. Buchwald H, Bourdages H. R et al (1996). Impact of cholesterol reduction on peripheral arterial disease in the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *Surgery*, 120(4), 672-9.
66. Stewart K.J, Hiatt W. R et al (2002). Exercise training for claudication. *N Engl J Med*, 347(24), 1941-51.
67. Fakhry F, Rouwet E.V et al (2013). Long-term clinical effectiveness of supervised exercise therapy versus endovascular revascularization for intermittent claudication from a randomized clinical trial. *J Surg*, 100(9), 1164-71.
68. Murphy T. P, Cutlip D. E et al (2015). Supervised exercise, stent revascularization, or medical therapy for claudication due to aortoiliac peripheral artery disease: the CLEVER study. *J Am Coll Cardiol*, 65(10), 999-1009.

69. Parmenter B.J, Dieberg (2015). Exercise training for management of peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*, 45(2), 231-44.
70. Lane R, Ellis B, Watson L et al (2014). Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*, (7), 990.
71. Reilly M.P, Mohler E.R (2001). Cilostazol: treatment of intermittent claudication. *Ann Pharmacother*, 35(1), 48-56.
72. Dawson D.L, Cutler B.S et al (2000). A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med*, 109(7), 523-30.
73. Bedenis R, Stewart M et al (2014). Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*, (10), 3748.
74. Salhiyyah K, Senanayake E et al (2012). Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, 5262.
75. "Prostanoids for chronic critical leg ischemia. A randomized, controlled, open-label trial with prostaglandin E1. The ICAI Study Group. Ischemia Cronica degli Arti Inferiori" (1999), *Ann Intern Med*, 130(5), 412-21.
76. Đinh Thị Thu Hương, Nguyễn Tuấn Hải và CS (2010). Khuyến cáo 2010 của hội tim mạch học Việt Nam về chẩn đoán và điều trị bệnh động mạch chi dưới. *Khuyến cáo 2010 về các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa*, 163-192.
77. John F. Eidt, Venkat R. Kalapatapu (2014). Above- and Below-Knee Amputation. *Atlas of Vascular Surgery and Endovascular Therapy - Anatomy and Technique 1E Elsevier Saunders*, 604 - 609.
78. Nicholas J. Bevilacqua, Lee C. Rogers, George Andros (2014). Amputations of the Forefoot. *Atlas of Vascular Surgery and Endovascular Therapy - Anatomy and Technique Elsevier Saunders*, 610 – 616.

79. Fowkes FG, Murray GD et al (2008). Ankle Brachial Index Combined with Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: A Meta-analysis. *JAMA*, 300(2), 197–208.
80. Victor Aboyans, Michael H et al (2012). Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 126, 2890–2909
81. Marie D. Gerhard-Herman et al (2017). 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *Circulation*, 135(12): 686–725.
82. Frank Schröder, Nicolas Diehm (2006). A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*, 44(3), 531-6.
83. Premalatha G, Ravikumar R (2002). Comparison of colour duplex ultrasound and ankle-brachial pressure index measurements in peripheral vascular disease in type 2 diabetic patients with foot infections. *J Assoc Physicians India*, 50, 1240-4.
84. Allen J, Oates CP, Henderson J, Jago J, Whittingham TA, Chamberlain J, Jones NA, Murray A. Comparison of lower limb arterial assessments using color-duplex ultrasound and ankle/brachial pressure index measurements. *Angiology*. 1996; 47:225–232.
85. Xiaoming Guo (2008). Sensitivity and specificity of ankle-brachial index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries. *Circ J*, 72(4), 605-10
86. Khusrow Niazi (2006). Diagnostic utility of the two methods of ankle brachial index in the detection of peripheral arterial disease of lower extremities. *Catheter Cardiovasc Interv*, 68(5), 788-92.

87. Jernes R GO, Hougaard Jensen K, và cs (1986). Fate in intermittent claudication: outcome and risk factors. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 293, 1137-1340.
88. Yao S.T (1970). Haemodynamic studies in peripheral arterial disease. *Br J Surg*, 57, 761 – 766.
89. Nicoloff AD, Taylor LM et al (2002). Homocysteine and Progression of Atherosclerosis Study Investigators. Relationship between site of initial symptoms and subsequent progression of disease in a prospective study of atherosclerosis progression in patients receiving long-term treatment for symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*, 35, 38–46.
90. Hertzner NR (1987). Basic data concerning associated coronary artery disease in peripheral vascular patients. *Ann Vasc Surg*, 1: 616–620.
91. Hiatt WR, Hamman RF (1995). Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease: the San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation*, 91, 1472-1479.
92. Newman A.B, Tyrell K.S, Kuller L.H (1997). Mortality over four year in SHEP participants with a low ankle-arm index. *J Am Geriatr Soc*, 45(12), 1472-1478.
93. Ramsey DE MD, Sumner DS (1983). Toe blood pressure: a valuable adjunct to ankle pressure measurement for assessing peripheral arterial disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 24, 8-43.
94. Brooks B DR, Patel S, và cs (2001). TBI or not TBI: that is the question. Is it better to measure toe pressure than ankle pressure in diabetic patient. *Diabet Med*, 18, 528-532.
95. Nguyễn Mạnh Hà (2013). *Nghiên cứu bệnh động mạch chi dưới trên bệnh nhân có nguy cơ cao tại viện Tim Mạch Việt Nam*. Luận văn thạc sỹ y học.

96. Vũ Thúy Thanh (2012). *Nhận xét chỉ số cổ chân cánh tay trong đánh giá mức độ tổn thương động mạch chi dưới ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có tổn thương bàn chân*. Luận văn bác sĩ nội trú.
97. Giovanni Davì M.D, Carlo Patrono (2007). Platelet Activation and Atherothrombosis. *N Engl J Med*, 357, 2482-94.
98. Offermanns S, Laugwitz KL, Spicher K (1994). G proteins of the G12 family are activated via thromboxane A2 and thrombin receptors in human platelets. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91, 504–508.
99. Murugappa S, Kunapuli SP (2006). The role of ADP receptors in platelet function. *Front Biosci*, 11, 1977–1986.
100. Offermanns S (2006). Activation of platelet function through G protein-coupled receptors. *Circ Res*, 99(12), 1293-304.
101. Bernlochner I¹, Sibbing D (2012). Thienopyridines and other ADP-receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol*, 210, 165-98.
102. Loll PJ , Picot D , Garavito RM (1995) . The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H2 synthase . *Nat Struct Biol*, 2 (8), 637 – 643.
103. Born G , Patrono C (2006). Antiplatelet drugs . *Br J Pharmacol*, 147, 241 - 251 .
104. Coller BS (1997). Platelet GPIIb/IIIa antagonists: the first anti-integrin receptor therapeutics. *J Clin Invest*, 11, S57–S60.
105. Criqui M.H, Ninomiya J.K et al (2008). Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(21), 1736–42.
106. Belch J, Mac Cuish A, Campbell et al (2008). The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 337, 1840.

107. Fowkes F. G, Price J.F et al (2010). Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*, 303, 841–848.
108. Raju N.C, Sobieraj-Teague M, et al (2011). Effect of aspirin mortality in primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med*, 124(7), 621–6329.
109. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al (2009). Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 373(9678), 1849–1860.
110. CAPRIE Steering Committee (1996). A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet*, 348, 1329 – 1339
111. Alonso-Coello P, Bellmunt S et al (2012). Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141(2), 669S-90.
112. Cacoub P.P, Bhatt D.L et al (2009). Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J*, 30, 192–201.
113. Bhatt D. L, Flather M. D, Hacke W et al (2007). Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*, 49, 1982–8.
114. Burch JW, Stanford N, Majerus PW (1978). Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J Clin Invest*, 61(2), 314–319.
115. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T et al (2010). Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos*, 38, 92-99

116. Herbert JM, Frehel D, Vallee E et al (1993). Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent. *Cardiovasc Drug Rev*, 11(2), 180-198.
117. Bonello L, Tantry U.S, Marcucci R et al (2010). Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*, 56(12), 919–933.
118. Angiolillo D.J, Fernandez-Ortiz A et al (2005). Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*, 54, 2430–2435.
119. Gilard M, Arnaud B, Cornily J.C (2008). Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLOpidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*, 51, 256–260.
120. Mega J.L, Simon T, Collet J.P et al (2010). Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: ametaanalysis. *JAMA*, 304(16), 1821–1830.
121. Van Giezen J.J, Nilsson L, Berntsson P et al (2009). Ticagrelor binds to human P2Y₁₂ independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation. *J Thromb Haemost*, 7, 1556–65
122. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K et al (2010). Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos*, 38, 92-99.
123. Teng R, Oliver S, Hayes MA, Butler K (2010). Absorption, distribution, metabolism and excretion of ticagrelor in healthy subjects. *Drug Metab Dispos*, 38,1514–21.

124. Sorich M.J, Rowlan A, McKinnon R.A, Wiese M.D (2014). CYP2C19 genotype has a greater effect on adverse cardiovascular outcomes following PCI and in Asian populations treated with clopidogrel: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Genet*, 7, 895–902.
125. Tresukosol D, Suktitipat B, Hunnangkul S et al (2014). Effects of cytochrome P450 2C19 and paraoxonase 1 polymorphisms on antiplatelet response to clopidogrel therapy in patients with coronary artery disease. *PLoS One*, 9, 110- 188.
126. Butler K, Teng R (2008). AZD6140, the first reversible oral platelet P2Y12 receptor antagonist, exhibits linear pharmacokinetics following multiple doses in healthy subjects, with greater and less variable inhibition of platelet aggregation compared with clopidogrel. *Can J Clin Pharmacol*, 15, 684–685.
127. Teng R, Maya J (2014). Absolute bioavailability and regional absorption of ticagrelor in healthy volunteers. *J Drug Assess*, 3:43–50.
128. Teng R, Mitchell PD, Butler K (2012). Lack of significant food effect on the pharmacokinetics of ticagrelor in healthy volunteers. *J Clin Pharm Ther*, 37:464–8.
129. Teng R, Butler K (2010). Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y12 receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*, 66, 487–96.
130. Teng R, Oliver S, Hayes MA, Butler K (2010). Absorption, distribution, metabolism and excretion of ticagrelor in healthy subjects. *Drug Metab Dispos*, 38, 1514–21.
131. Peters GR, Butler KA, Winter HR (2006). Multiple-dose pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of the oral reversible, orally active ADP receptor antagonist AZD6140. *Eur Heart J*, 27, 45- 56.

132. Teng R (2015). Ticagrelor: pharmacokinetic, pharmacodynamic, and Pharmacogenetic Profile: An Update. *Clin Pharmacokinet*, 54, 1125–1138.
133. Bonaca M. P, Bhatt D. L, Cohen M et al (2015). Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 372, 1791-1800.
134. Bonaca M.P, Bhatt D.L, Storey R.F et al (2016). Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*, 67, 2719-2728.
135. Paul K. Whelton, Robert M. Carey et al (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/ AGS/ APhA/ ASH/ ASPC/ NMA/ PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.*, 71, 13–115.
136. American Diabetes Association (2010). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabet Care*, 33, 62-69.
137. Scott M.Grundy DB, Richard S.C et al (2002). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*, 106, 3413-3421.
138. Wood D.M (2005), Pack year smoking histories: what about patients who use loose tobacco?. *Tob control*, 14, 141-142.
139. Jason M, Tarkin , Marc R et al (2016). Imaging Atherosclerosis. *Circulation Research*, 118, 750–769.
140. Alan T Hirsch, Ziv J Haskal et al (2006). ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for

Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol*, 47(6), 1239-312.

141. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* (2013), 44, 2064 - 2089
142. Jorge Ferreira¹, Carlos Aguiar et al (2012). Impact of ESC/ACCF/AHA/WHF universal definition of myocardial infarction on mortality at 10 years. *Eur Heart J*, 33 (20), 2544-2550.
143. Roxana Mehran, Sunil V et al (2011). Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*, 123, 2736-2747
144. Nguyễn Trung Dũng (2009). *Nghiên cứu vai trò của phương pháp đo huyết áp tăng trong chẩn đoán bệnh động mạch chi dưới có đối chiếu với siêu âm doppler và chụp mạch*. Luận văn bác sỹ nội trú.
145. Lê Đức Dũng (2012). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hiệu quả điều trị bệnh lý viêm tắc động mạch chi dưới bằng phương pháp can thiệp nội mạch*. Luận văn chuyên khoa cấp II, Học viện Quân Y, Hà Nội.
146. Kannel W.B, Schwartz M.J và cs (1970). Intermittent clau-dication: incidence in the Framingham Study. *Circulation*, 41, 875-883.

147. Lê Văn Hùng (2001). *Nghiên cứu giá trị của siêu âm triplex đối chiếu với chụp mạch trong chẩn đoán hẹp tắc động mạch chi dưới*. Luận văn thạc sĩ y học.
148. Maca T, Mlekusch W et al (2007). Influence and interaction of diabetes and lipoprotein (a) serum levels on mortality of patients with Peripheral Artery Disease. *European Journal of Clinical Investigation*, 37, 180-186.
149. Bhardwaj R, Ganju N, et al (2001). Prevalence of coronary artery disease in patients with symptomatic Peripheral vascular disease. *Indian Heart J*, 53, 189-191.
150. Nguyễn Thị Cẩm Nhung (2015). *Nghiên cứu đặc điểm tổn thương động mạch chi dưới trên siêu âm triplex và chụp cắt lớp vi tính đa dãy ở bệnh nhân đái tháo đường*. Luận văn thạc sĩ y học.
151. Whelan J.F (1992). Color Flow Doppler Ultrasonography: Comparison with Peripheral Arteriography for the Investigation of Peripheral Vascular Disease. *J Clin Ultrasound*, 20, 369-374.
152. Trần Văn Sơn (2006). Vai trò của siêu âm Doppler trong chẩn đoán bệnh tắc động mạch mạn tính chi dưới. *Y học TP. Hồ Chí Minh*, 10 (4), 2, 228-236.
153. Louise S, Londero' Jes S (2016). Pulse Palpation Is an Effective Method for Population-Based Screening to Exclude Peripheral Arterial Disease. *J Vasc Surg*, 63(5), 1305-10.
154. Homam Moussa Pacha M. D(2018). Association of Ankle-Brachial Indices With Limb Revascularization or Amputation in Patients With Peripheral Artery Disease. *JAMA Netw Open*, 8, 235 -258.
155. Murabito J.M, D'Agostino R.B, Silbershatz H (1997). Intermittent claudication: a risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation*, 96, 44-49.

156. Mary McGrae McDermott MPG, Kiang Liu (2002). The Ankle Brachial Index Is Associated with Leg Function and Physical Activity: The Walking and Leg Circulation Study. *Annals of Internal Medicine*, 136, 883-873.
157. Lia Alves-Cabratosa (2019). Role of Low Ankle–Brachial Index in Cardiovascular and Mortality Risk Compared with Major Risk Conditions. *J Clin Med*, 8(6): 870.

MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

1. PHẦN HÀNH CHÍNH

Họ và tên:.....giớiTuổi:

Địa chỉ :

Số điện thoại:.....

Ngày vào việnkhoa điều trị:.....

Mã số bệnh án:

Chẩn đoán:

2. NỘI DUNG NGHIÊN CỨU

2.1. Một số đặc điểm của nhóm nghiên cứu tại thời điểm tham gia nghiên cứu.

2.1.2. - cân nặngkg. Chiều cao.....cm. BMI.....

2.1.2 - Tình trạng hút thuốc lá:

Hiện tại có hút . không hút . Đã bỏ

Số bao × năm

Kết luận về tình trạng hút thuốc lá: Có . Không

2.1.3. Tình trạng THA:

Tiền sử THA: có . Không . Có được điều trị: có . Không

Con số HA cao nhất: Tâm thummHg. Tâm trương.....mmHg

HA hiện tại: Tâm thu.....mmHg. Tâm Trương.....mmHg

Kết luận về tình trạng THA: Có . Không

2.1.4. Tình trạng RLLP:

Tiền sử RLLP: Có . Không . Có được điều trị: Có . Không

Chỉ số lipid hiện tại: Choles toàn phần.....mml/l. LDL choles.....mml/l

HDL choles.....mml/l. Trimml/l

Kết luận về tình trạng RLLP: Có . Không

2.1.5. Tình trạng ĐTĐ:

Tiền sử ĐTĐ: có . Không . Có được điều trị: Có . Không

Xét nghiệm hiện tại: GLU máu....mml/l. HbA1c.....

Kết luận về tình trạng ĐTĐ: Có . Không

2.1.6. Tình trạng bệnh ĐMV:

Tiền sử bệnh ĐMV.....

Lâm sàng cơn đau ngực hiện tại:

ĐTĐ: sóng Q bệnh lý: Có . Không

Đoạn ST: chênh lên . Chênh xuống

Sóng T: có đảo ngược . Không đảo ngược

Troponin T: μ m/l.. Troponin T(+). Troponin T(-)

Siêu âm tim: rối loạn vận động vùng: có . Không

Kết quả chụp ĐMV:

Kết luận về tình trạng bệnh ĐMV:

Tiền sử: NMCT. ĐTNKÔĐ . ĐTNÔĐ

Hiện tại: NMCT. ĐTNKÔĐ . ĐTNÔĐ

2.1.7. Tiền sử can thiệp ĐMV:

Có . Không

2.1.8. Tiền sử bắc cầu nối chủ vành:

Có . Không

2.1.9. Tình trạng suy tim:

Tiền sử suy tim: có . Không

Hiện tại: có khó thở . NYHA..... Không khó thở . Có phù . Không phù

XQ: Tim to: . Tim không to . Chỉ số tim/ngực.....

Siêu âm tim: Dd...mm. Ds....mm. Vdml. Dsml

Buồng tim giãn. Không giãn

EF....%. EF giảm . EF bình thường

ProBNP..... ProBNP tăng . ProBNP bình thường

Kết luận về tình trạng suy tim: có suy tim . Không suy tim

2.1.10. Tình trạng đột quy thiếu máu:

Tiền sử: có . Không

Lâm sàng hiện tại:

Hình ảnh CT scanner.....

Hình ảnh MRI.....

Kết luận về tình trạng đột quy thiếu máu: có . Không

2.1.11. Tình trạng bệnh thận mạn:

Tiền sử bệnh thận mạn:

Hiện tại: cre μ l/l. Ureml/l. MLCT ước tính

Số lượng HC:

Kết luận về tình trạng bệnh thận mạn: có . Không

2.1.12. Tình trạng bệnh goute:

Tiền sử: có . Không . Tiền sử đau ngón chân cái: có . Không

Lâm sàng: có đau ngón cái . Không

Hạt tophy: có . Không

Acid uric máu.....mml/l

Kết luận về tình trạng bệnh goute : có . Không

2.1.13. Một số thuốc điều trị phối hợp:

Các thuốc điều trị phối hợp	Aspegic		
	Heparin		
	Thuốc hạ áp		
	Thuốc hạ lipid		
	Thuốc PPI		

2.2. Lâm sàng bệnh ĐMCD tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu.

Fontaine		Rutherford		
Giai đoạn	Lâm sàng	Độ	Loại	
I	Không triệu chứng	0	0	Không triệu chứng
IIa	Đau cách hồi nhẹ	I	1	Đau cách hồi nhẹ
IIb	Đau cách hồi vừa đến nặng	I	2	Đau cách hồi vừa
		I	3	Đau cách hồi nặng
III	Đau chi khi nghỉ	II	4	Đau chi khi nghỉ
IV	Loét hoặc hoại tử chi	III	5	Mất tổ chức ít
		III	6	Mất tổ chức nhiều

2.3. Chỉ số ABI tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu.

Huyết áp tâm thu cánh tay:	
Huyết áp động mạch chày trước phải	
Huyết áp động mạch chày sau phải	
Giá trị ABI chân phải:	
Huyết áp động mạch chày trước trái	
Huyết áp động mạch chày sau trái	
Giá trị ABI chân trái:	

2.4. Đặc điểm MSCT mạch chi dưới của bệnh nhân lúc bắt đầu nghiên cứu

Kết quả chụp MSCT		Hẹp			Tắc hoàn toàn
		Hẹp < 50%	Hẹp 50 – 75%	Hẹp >75%	
Đm chủ bụng					
Đm chậu chung	T				
	P				
Đm chậu trong	T				
	P				
Đm chậu ngoài	T				
	P				
Đm đùi chung	T				
	P				
Đm đùi sâu	T				
	P				
Đm đùi nông	T				
	P				
Đm khoeo	T				
	P				
Đm chày trước	T				
	P				
Đm chày sau	T				
	P				
Đm mác	T				
	P				

đến bác cầu nối mạch vành								
Chảy máu nặng hoặc nhẹ								
Khó thở								
Khó thở phải ngừng thuốc								
Nhịp chậm								
Ngất do nhịp chậm								
Block nhĩ thất								
Tạo nhịp tim								
Ung thư								
Ngừng tim ≥ 3 giây								
Uric máu								
Số lượng HC								
Hemoglobin								
Số lượng TC								
Số lượng BC								
IRN								
APTT								
Glucose máu								
Creatinin máu								
Ure								
GOT								
GPT								
Phân loại fontain								
ABI phải								
ABI trái								
Phân suất tổng máu (EF)								

Kết luận về biến cố lâm sàng:

Biến cố mắc phảithời điểm mắc.....mức độ.....

2.6. Bệnh nhân phải dừng thuốc

Không .Có .

Thời điểm dừng thuốc:.....lý do dừng thuốc.....

Dừng (bỏ thuốc tạm thời có . Dừng thuốc vĩnh viễn .

Kết luận:

không bỏ thuốc . Có dừng thuốc tạm thời . Bỏ thuốc vĩnh viễn .