

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



TRƯƠNG MINH CHÂU

**GIÁ TRỊ CỦA CA125 TRONG TIÊN ĐOÁN TỬ VONG
VÀ TÁI NHẬP VIỆN Ở BỆNH NHÂN SUY TIM CẤP**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP.HỒ CHÍ MINH, Năm 2026

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

TRƯỜNG MINH CHÂU

GIÁ TRỊ CỦA CA125 TRONG TIÊN ĐOÁN TỬ VONG
VÀ TÁI NHẬP VIỆN Ở BỆNH NHÂN SUY TIM CẤP

NGÀNH: NỘI KHOA

MÃ SỐ: 9720107

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

PGS.TS. CHÂU NGỌC HOA

TP.HỒ CHÍ MINH, Năm 2026

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin chân thành cảm ơn sâu sắc đến cô – PGS.TS. Châu Ngọc Hoa, cô đã hướng dẫn tôi từ khi tôi học cao học, chỉnh sửa cho tôi từ ý tưởng đầu tiên, tận tâm hướng dẫn tôi thực hiện nghiên cứu này. Tôi xin chân thành cảm ơn sâu sắc đến quý thầy cô trong Bộ môn Nội tổng quát đã hướng dẫn tôi và tạo cho tôi môi trường học tập tốt. Cuối cùng, tôi xin chân thành cảm ơn đến tập thể Khoa Nội tim mạch Bệnh viện Nhân dân Gia Định đã giúp đỡ tôi trong thời gian thực hiện đề tài này.

TP. Hồ Chí Minh, ngày 22 tháng 03 năm 2026
Tác giả

Trương Minh Châu

LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên là Trương Minh Châu, là nghiên cứu sinh: Nội khoa, khóa 2021 – 2024, xin cam đoan:

(1) Luận án là do chính bản thân tôi thực hiện, dưới sự hướng dẫn khoa học của PGS.TS. Châu Ngọc Hoa.

(2) Các tài liệu tham khảo được tôi xem xét, chọn lọc kỹ lưỡng, trích dẫn và liệt kê tài liệu tham khảo đầy đủ.

(3) Kết quả trình bày trong luận án được hoàn thành dựa trên các kết quả nghiên cứu của bản thân tôi và các kết quả của nghiên cứu này chưa được dùng cho bất cứ đề tài cùng cấp nào khác.

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 22 tháng 03 năm 2026

Người hướng dẫn

Tác giả thực hiện

PGS.TS. Châu Ngọc Hoa

Trương Minh Châu

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN	i
LỜI CAM ĐOAN.....	ii
MỤC LỤC	iii
DANH MỤC VIẾT TẮT VÀ THUẬT NGỮ ANH VIỆT	v
DANH MỤC BẢNG	viii
DANH MỤC HÌNH.....	x
DANH MỤC BIỂU ĐỒ	xi
DANH MỤC LƯU ĐỒ	xiii
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU	3
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	4
1.1. Suy tim cấp.....	4
1.2. Tiên lượng ở bệnh nhân suy tim cấp.....	14
1.3. Tổng quan về CA125.....	21
1.4. Tình hình nghiên cứu CA125 trong suy tim cấp.....	25
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	37
2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	37
2.2. Đối tượng nghiên cứu.....	37
2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	38
2.4. Cỡ mẫu của nghiên cứu.....	39
2.5. Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc.....	40
2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu.....	51
2.7. Quy trình nghiên cứu.....	55
2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu.....	56
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu.....	62
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ.....	63

3.1. Khảo sát nồng độ CA125 và xác định các yếu tố liên quan với CA125 ở bệnh nhân suy tim cấp.....	64
3.2. CA125 và động học của CA125 trong tiên đoán tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp trong 12 tháng.....	78
3.3. CA125 kết hợp với NT-proBNP và mô hình AHEAD trong tiên lượng tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp.....	91
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....	106
4.1. Xác định nồng độ và các yếu tố liên quan với CA125 ở bệnh nhân suy tim cấp	106
4.2. CA125 và động học CA125 trong tiên lượng tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp.....	121
4.3. CA125 kết hợp với NT-proBNP và mô hình AHEAD trong tiên lượng tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp.....	128
4.4. Hạn chế của công trình nghiên cứu.....	134
KẾT LUẬN.....	135
KIẾN NGHỊ.....	137
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC 1 Bảng thu thập số liệu	
PHỤ LỤC 2 Bản thông tin dành cho người tham gia nghiên cứu và chấp thuận tham gia nghiên cứu	
PHỤ LỤC 3 Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị suy tim mạn tính Bộ Y Tế năm 2020	
PHỤ LỤC 4 Chấp thuận của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học	
PHỤ LỤC 5 Danh sách bệnh nhân tham gia nghiên cứu	

DANH MỤC VIẾT TẮT VÀ THUẬT NGỮ ANH VIỆT

Viết tắt	Gốc từ Tiếng Anh	Nghĩa Tiếng việt
AHA	American Heart Association	Hội Tim Hoa Kỳ
ACC	American College of Cardiology	Trường môn Tim Hoa Kỳ
aHR	Adjusted Hazard Ratio	Tỉ số rủi ro hiệu chỉnh
AUC	Area Under the Curve	Diện tích dưới đường cong
AVP	Arginine-vasopressin	
AHEAD	Atrial fibrillation Hemoglobin Elderly Abnormal renal parameters Diabetes mellitus	
ADHERE	Acute Decompensated Heart Failure National Registry	
BNP	B type Natriuretic Peptide	Peptide natri niệu loại B
BUN	Blood Ure Nitrogen	Ni-tơ Urê máu
BIOSTAT-CHF	Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure	
CRP	C- Reactive Protein	Protein phản ứng C
NRI	Net reclassification improvement index	Chỉ số cải thiện khả năng tái phân nhóm
CA125	Carbohydrate antigen 125	
PSTM		Phân suất tổng máu
PRA	Plasma renin activity	Hoạt tính renin huyết tương
PIONEER-HF	Patients Stabilized from an Acute Decompensated Heart Failure Episode	
RAA	Renin angiotensin aldosterone	
ST2	Suppression of Tumorigenicity gene 2	Gen ức chế tính sinh ung 2

sST2	soluble suppression of tumorigenesis-2	ST2 hòa tan
SOLOIST-WHF	Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure	
STRONG-HF	The Safety, Tolerability and Efficacy of Rapid Optimization, Helped by NT-proBNP Testing, of Heart Failure Therapies	
TNF α	Tumor necrosis factor alpha	Yếu tố hoại tử u alpha
TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinase	Men ức chế mô
ESC	European Society of Cardiology	Hội Tim Châu Âu
ESC-HF-LT	European Society of Cardiology Heart Failure Long Term Registry	
EMPULSE	Empagliflozin in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure Who Have Been Stabilized	
FGF-23	Fibroblast growth factor-23	Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 23
GDF15	Growth differentiation factor 15	Yếu tố biệt hóa tăng trưởng 15
GWTG-HF	Get with the Guidelines Heart Failure	
HR	Hazard Ratio	Tỉ số rủi ro
IDI	Integrated discriminatory improvement index	Chỉ số cải thiện khả năng phân định mô hình
ICON	The International Collaborative of NT-proBNP Study	
KIM-1	Kidney injury molecule-1	Phân tử tổn thương thận 1
KTC		Khoảng tin cậy
NT-proBNP	N- terminal pro- B type natriuretic peptide	Tiền chất BNP ở đầu tận N
NAG	N-acetyl- β -(D)-glucosaminidase	
NYHA	New York Heart Association	Hội tim New York

NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin	
MR-proANP	Mid regional pro atrial natriuretic peptide	
MPO	Myeloperoxidase	
MMP	Matrix metalloproteases	
MR-proADM	Mid-regional pro-adrenomedullin	
OPTIMIZE-HF	the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure	
OR	Odds ratio	Tỉ số chênh
REPORT-HF	REgistry to assess medical Practice with lOngitudinal obseRvation for Treatment of Heart Failure	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1 Nguyên nhân tăng peptide natri niệu.....	19
Bảng 1.2 Nghiên cứu CA125 trên bệnh nhân suy tim cấp.....	29
Bảng 1.3 Động học CA125 và kết cục lâm sàng.....	30
Bảng 1.4 Kết hợp CA125 và peptide natri niệu trong tiên lượng trên bệnh nhân suy tim cấp.....	35
Bảng 2.1 Biến số liên quan với điều trị suy tim.....	49
Bảng 2.2 Ý nghĩa hệ số tương quan (r).....	57
Bảng 2.3 Ý nghĩa của diện tích dưới đường cong.....	59
Bảng 3.1 Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân suy tim cấp phân nhóm theo không biến cố và có biến cố tử vong hoặc tái nhập viện.....	64
Bảng 3.2 Đặc điểm siêu âm tim, xét nghiệm của bệnh nhân suy tim cấp phân nhóm theo không biến cố và có biến cố tử vong hoặc tái nhập viện.....	66
Bảng 3.3 Đặc điểm về điều trị của bệnh nhân suy tim cấp phân nhóm theo không biến cố và có biến cố tử vong hoặc tái nhập viện.....	68
Bảng 3.4 Đặc điểm dân số nghiên cứu theo CA125.....	70
Bảng 3.5 Tương quan của CA125 với các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân suy tim cấp.....	74
Bảng 3.6 Yếu tố liên quan với sự thay đổi CA125.....	77
Bảng 3.7 Ngưỡng quyết định của CA125 và NT-proBNP với tử vong do tim mạch.....	81
Bảng 3.8 Ngưỡng quyết định của CA125 và NT-proBNP với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim ở bệnh nhân suy tim cấp.....	83
Bảng 3.9 CA125 liên quan với tử vong do tim mạch từ phân tích hồi qui Cox.....	86
Bảng 3.10 CA125 liên quan với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim từ phân tích hồi qui Cox.....	87
Bảng 3.11 Động học CA125 liên quan với tử vong do tim mạch từ phân tích hồi qui Cox đơn biến và đa biến.....	90

Bảng 3.12 Động học CA125 liên quan với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim từ phân tích hồi qui Cox đơn biến và đa biến.....	91
Bảng 3.13 CA125 và NT-proBNP liên quan với tử vong do tim mạch trong mô hình hồi qui Cox.....	95
Bảng 3.14 CA125 và NT-proBNP liên quan với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim trong mô hình hồi qui Cox.....	97
Bảng 3.15 Kết hợp CA125 và AHEAD liên quan với tử vong do tim mạch.....	100
Bảng 3.16 Kết hợp CA125 và AHEAD liên quan tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim.....	101
Bảng 3.17 Phân định mô hình AHEAD khi thêm CA125 trong tiên đoán biến cố.....	104
Bảng 4.1 Đặc điểm bệnh nền trên bệnh nhân suy tim cấp.....	110
Bảng 4.2 Đặc điểm điều trị khi nằm viện.....	115
Bảng 4.3 Đặc điểm thuốc điều trị khi xuất viện.....	116
Bảng 4.4 Kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp.....	121

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1	Sung huyết do tái phân bố dịch và quá tải dịch.....	8
Hình 1.2	Bệnh sinh chính của suy tim và các dấu ấn sinh học tim.....	17
Hình 1.3	Bệnh sinh, ứng dụng lâm sàng của CA125 trong suy tim.....	22
Hình 1.4	Cấu trúc CA125.....	23
Hình 1.5	Sinh bệnh học CA125 trong suy tim.....	24

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1 Phân tích sống còn.....	31
Biểu đồ 1.2 Biểu đồ phân tích sống còn trên bệnh nhân có CA125 giảm và không giảm trong quá trình nhập viện.....	32
Biểu đồ 3.1 Phân bố nồng độ CA125 trên bệnh nhân suy tim cấp.....	69
Biểu đồ 3.2 Vị trí của CA125 trong biểu đồ tương quan heatmap.....	75
Biểu đồ 3.3 Xác suất sống còn tích lũy của 316 bệnh nhân trong 12 tháng với tử vong do tim mạch.....	78
Biểu đồ 3.4. Xác suất sống còn tích lũy của 316 bệnh nhân trong 12 tháng với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện lần đầu do suy tim.....	79
Biểu đồ 3.5 Diện tích dưới đường cong của NT-proBNP và CA125 với tử vong do tim mạch.....	80
Biểu đồ 3.6 Diện tích dưới đường cong của NT-proBNP và CA125 với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim.....	82
Biểu đồ 3.7 Kaplan-Meier với tử vong do tim mạch theo CA125.....	84
Biểu đồ 3.8 Kaplan-Meier với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim theo CA125.....	85
Biểu đồ 3.9 Đường cong sống còn Kaplan-Meier với tử vong do tim mạch theo sự thay đổi CA125.....	88
Biểu đồ 3.10 Đường cong sống còn Kaplan-Meier với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim theo sự thay đổi CA125.....	89
Biểu đồ 3.11 Phân bố nồng độ NT-proBNP trên bệnh nhân suy tim cấp.....	92
Biểu đồ 3.12 Đường cong sống còn Kaplan-Meier ở bệnh nhân suy tim cấp theo trạng thái CA125 và NT-proBNP với tử vong do tim mạch.....	93
Biểu đồ 3.13 Đường cong sống còn Kaplan-Meier trên bệnh nhân suy tim cấp theo trạng thái CA125 và NT-proBNP với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim.....	94

Biểu đồ 3.14 Đường cong sống còn Kaplan-Meier với tử vong do tim mạch theo thang điểm AHEAD.....	98
Biểu đồ 3.15 Đường cong sống còn Kaplan-Meier với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim theo thang điểm AHEAD.....	99
Biểu đồ 3.16 So sánh diện tích dưới đường cong của mô hình AHEAD và CA125 kết hợp AHEAD với tử vong do tim mạch.....	102
Biểu đồ 3.17 So sánh diện tích dưới đường cong của mô hình AHEAD và CA125 kết hợp AHEAD với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim.....	103

DANH MỤC LƯU ĐỒ

Lưu đồ 1.1 Chẩn đoán xác định suy tim cấp.....	10
Lưu đồ 2.1 Tóm tắt qui trình nghiên cứu.....	55
Lưu đồ 3.1 Dân số nghiên cứu.....	63

ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tim đang trở thành đại dịch trên toàn cầu[1], với tỉ lệ hiện mắc ngày càng gia tăng[2] và là bệnh có dự hậu xấu[3-5]. Phân tích tổng hợp của James SL (2018)[6] công bố trên The Lancet, có 64,3 triệu bệnh nhân suy tim trên toàn cầu. Những bệnh nhân này đối diện với nguy cơ tử vong cao hơn ung thư tiền liệt tuyến và bàng quang ở nam, ung thư vú ở nữ [7]. Đặc biệt, nguy cơ tử vong gia tăng rất mạnh khi đối diện với biến cố suy tim cấp, bệnh nhân suy tim cấp tăng nguy cơ tử vong gấp bốn lần so với suy tim mạn (tử vong 4% ở bệnh nhân suy tim mạn so với 16% ở bệnh nhân suy tim cấp)[8]. Theo số liệu từ các nghiên cứu sô bộ, tỉ lệ tử vong trong một năm trên bệnh nhân suy tim cấp từ 18% đến 28%[3-5]. Tại Việt Nam, tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân suy tim cấp cao hơn so với tỉ lệ tử vong chung trên toàn cầu. Nghiên cứu REPORT-HF (2020)[9] là nghiên cứu đoàn hệ đầu tiên trên toàn cầu về suy tim cấp với 18.102 bệnh nhân, có 20% bệnh nhân tử vong trong vòng một năm sau xuất viện, trong đó tỉ lệ tử vong tại Việt Nam là 25,8%. Ngoài kết cục tử vong, bệnh nhân suy tim cấp còn đối diện với nguy cơ tái nhập viện, có 24%–26% bệnh nhân tái nhập viện do suy tim trong một năm sau xuất viện[4,10].

Bệnh nhân suy tim cấp có hai công cụ tiên lượng chính là dấu ấn sinh học tim và mô hình tiên lượng. Mô hình tiên lượng được xây dựng từ các yếu tố tiên lượng lâm sàng và cận lâm sàng như: tuổi, giới, huyết áp tâm thu, natri huyết thanh, đái tháo đường, creatinin, phân độ suy tim theo chức năng của Hội Tim Mạch New York (NYHA), blood ure nitrogen (BUN), phân suất tổng máu thất trái, hemoglobin, N-terminal pro- B type natriuretic peptide (NT-proBNP)[11]. Trong các mô hình tiên lượng, mô hình AHEAD là một trong những mô hình có thể ứng dụng trên dân số Việt Nam, mô hình này dễ sử dụng, được phát triển trên dân số Châu Âu và đã được ngoại kiểm trên dân số Châu Á[12,13]. Dấu ấn sinh học tim mà đại diện là NT-proBNP, được coi là dấu ấn sinh học chuẩn trong suy tim cấp. Theo khuyến cáo của Trường môn Tim Hoa Kỳ (2022)[14], NT-proBNP sử dụng tiên lượng với mức I chứng cứ A. Tuy nhiên, dấu ấn sinh học này bị ảnh hưởng với tuổi, chức năng thận

và cân nặng[14]. Chính vì vậy, cần phối hợp với các dấu ấn sinh học khác để gia tăng độ chính xác trong tiên lượng trên bệnh nhân suy tim cấp.

Carbohydrate antigen 125 (CA125) là dấu ấn sinh học tiềm năng ứng dụng trong suy tim cấp[15]. CA125 là một glycoprotein thuộc gia đình mucin và được biết như mucin 16, Bast RC (1981)[16] phát hiện và đặt tên là kháng thể đơn dòng thứ 125 chống lại tế bào ung thư buồng trứng. Hiện tại, CA125 đang được sử dụng trong tiên lượng và theo dõi điều trị hóa trị trong ung thư buồng trứng[17]. Gần đây, CA125 được nghiên cứu trong suy tim, CA125 tăng trong suy tim qua cơ chế viêm và huyết động, cả hai cơ chế này sẽ gây hoạt hóa tế bào trung biểu mô, giải phóng CA125 từ tế bào trung biểu mô vào trong vòng tuần hoàn[15]. CA125 tương quan với dấu hiệu sung huyết và là yếu tố tiên lượng tử vong và tái nhập viện trên bệnh nhân suy tim cấp[15]. So với NT-proBNP, CA125 có khác biệt, nhưng những khác biệt này là sự bổ trợ với NT-proBNP khi sử dụng như: (1) là dấu ấn của tim phải, (2) có thời gian bán hủy kéo dài hơn NT-proBNP, (3) có thể tiên lượng tốt trên bệnh nhân lớn tuổi, suy thận và phân suất tổng máu bảo tồn[18-20], (4) xét nghiệm luôn sẵn có và chi phí thấp[15].

Nghiên cứu về CA125 trên bệnh nhân suy tim cấp xác định CA125 cao tăng biến cố trên bệnh nhân suy tim cấp tại Châu Âu và Châu Mỹ[21-23]. Tại Châu Á, nghiên cứu tại Hàn Quốc của Yoon JY (2019)[24] cũng xác định mối liên quan này. Tại Việt Nam và Đông Nam Á, chưa có nghiên cứu về CA125 trên bệnh nhân suy tim cấp. Ngoài ra, Sasamoto N (2021)[25] nghiên cứu trên 946 phụ nữ mãn kinh, tác giả nhận thấy nồng độ CA125 có sự khác biệt giữa các chủng tộc, nồng độ CA125 thấp ở chủng tộc da màu hơn so với da trắng[25]. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu “Giá trị của CA125 trong tiên đoán tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp” với các mục tiêu sau:

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Xác định nồng độ và các yếu tố liên quan với CA125 ở bệnh nhân suy tim cấp.
2. Đánh giá CA125 và động học của CA125 trong tiên đoán tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp trong 12 tháng.
3. Phân tích giá trị của CA125 kết hợp với NT-proBNP và mô hình AHEAD trong tiên đoán tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp trong 12 tháng.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Suy tim cấp

1.1.1. Định nghĩa và phân loại suy tim cấp

Định nghĩa: theo hướng dẫn của Hội Tim Châu Âu (2021)[26], suy tim cấp là bệnh lý đặc trưng bởi triệu chứng cơ năng và/hoặc thực thể của suy tim, tiến triển nhanh chóng hoặc diễn tiến một cách từ từ, nhưng khiến người bệnh cần hỗ trợ y tế khẩn cấp hoặc cần nhập viện điều trị cấp cứu.

Suy tim cấp có thể là bệnh cảnh suy tim xuất hiện lần đầu (suy tim mới) hoặc do tiến triển xấu đi của suy tim mạn tính (đợt mất bù cấp trên nền suy tim mạn). Suy tim cấp có thể do tổn thương tim nguyên phát hoặc yếu tố thúc đẩy bên ngoài. Tổn thương tim nguyên phát (thiếu máu cơ tim, viêm cơ tim hoặc độc tính lên tế bào cơ tim), tổn thương van tim cấp, hoặc chèn ép tim cấp. Yếu tố thúc đẩy thường xảy ra trên bệnh nhân suy tim mạn như nhiễm trùng, tăng huyết áp không kiểm soát, rối loạn nhịp hoặc không tuân trị[27].

Có nhiều cách phân loại suy tim cấp. Gần đây, hướng dẫn của Hội Tim Châu Âu (2021) phân loại thành bốn kiểu hình lâm sàng chính: (1) suy tim mất bù cấp, (2) phù phổi cấp, (3) suy tim phải đơn độc và (4) sốc tim. Các kiểu hình lâm sàng này dựa vào triệu chứng sung huyết và/ hoặc giảm tưới máu và đôi khi các kiểu hình này có thể trùng lặp với nhau. Phân loại này giúp tiên lượng và hướng dẫn điều trị như oxy liệu pháp, thuốc lợi tiểu, giãn mạch, tăng co bóp cơ tim và co mạch[26].

1.1.2. Dịch tễ học của suy tim cấp

1.1.2.1. Vấn đề suy tim hiện nay

Suy tim là vấn đề sức khỏe toàn cầu hiện tại và trong tương lai. Nghiên cứu dịch tễ tại Hoa Kỳ và Châu Âu, có 1 đến 9 trường hợp mới mắc trên 1.000 người – năm, tỉ lệ này ổn định từ 1970 đến 1990 và có khuynh hướng giảm[28]. Tương tự, nghiên cứu dịch tễ của Conrad N (2018)[29] trên 4 triệu người, tác giả nhận thấy tỉ suất mới

mắc của suy tim giữa năm 2002 và 2014 giảm từ 3,6 xuống 3,3 trên 1.000 người – năm, giảm 7% bệnh nhân suy tim (tỉ suất hiệu chỉnh: 0,93; KTC 95%: 0,91 đến 0,94). Tuy nhiên, số bệnh nhân hiện mắc suy tim lại tiếp tục gia tăng, theo thống kê của James SL (2018)[6], trên thế giới có hơn 64,3 triệu bệnh nhân suy tim. Nguyên nhân chính là do tăng tuổi thọ, tăng dân số trên toàn thế giới và hiệu quả điều trị hiện tại gia tăng tỉ lệ sống còn sau chẩn đoán suy tim[30].

Ngoài đối diện với suy tim mạn, y tế trên toàn cầu còn đối diện với suy tim cấp. Bệnh nhân suy tim mạn thường xuyên nhập viện với suy tim cấp. Suy tim cấp là lý do nhập viện hàng đầu ở bệnh nhân trên 65 tuổi[26]. Hiện tại, điều trị trên bệnh nhân suy tim mạn đã có nhiều tiến bộ, giảm tử vong và tái nhập viện. Tuy nhiên, chưa có biện pháp điều trị nào với bằng chứng giảm tử vong và tái nhập viện trên bệnh nhân suy tim cấp[26].

1.1.2.2. Kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp

Tử vong nội viện và sau xuất viện

Bệnh nhân suy tim cấp có tiên lượng xấu. Tại Hoa Kỳ, nghiên cứu sổ bộ ADHERE (2010)[31] với 135.667 bệnh nhân suy tim cấp tại 300 trung tâm từ năm 2001 đến 2006, nghiên cứu này xác định tỉ lệ tử vong nội trú là 5%, sau 30 ngày là 12,2%, và sau 1 năm là 38,3%. Tại Châu Âu, Cleland JG (2003)[32] cũng thực hiện nghiên cứu sổ bộ đánh giá kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp tại 115 trung tâm ở 24 quốc gia trong giai đoạn từ năm 2000 đến 2001 với 11.327 bệnh nhân suy tim cấp nhập viện, tác giả ghi nhận tỉ lệ tử vong nội viện là 6,9% và tử vong sau xuất viện 3 tháng là 13,5%. Tại Châu Á, Reyes EB (2016)[33] thực hiện nghiên cứu tại chín quốc gia Châu Á giai đoạn từ năm 2009 đến 2015, tác giả xác định tỉ lệ tử vong nội trú 3% đến 7% và tỉ lệ tử vong sau xuất viện 30 ngày lên đến 17% (Indonesia). Tại Việt Nam, theo số liệu từ nghiên cứu toàn cầu về suy tim cấp REPORT-HF (2020)[9], tử vong trong vòng 1 năm sau xuất viện là 25,8%. Tại Miền Nam, nghiên cứu của Trần Phi Long (2018)[34] trên 120 bệnh nhân suy tim cấp tại Bệnh viện Chợ Rẫy có tỉ lệ tử vong nội viện là 9,2%, nghiên cứu của Phạm Công Hải (2016)[35] trên 329 bệnh

nhân suy tim cấp thực hiện tại cùng Bệnh viện với nghiên cứu chúng tôi có tỉ lệ tử vong nội viện là 10%.

Tái nhập viện

Bệnh nhân suy tim có tỉ lệ tái nhập viện cao. Theo thống kê tại Hoa Kỳ và Châu Âu, tỉ lệ tái nhập viện sau 30 ngày là 20% đến 25%, khoảng 50% bệnh nhân tái nhập viện một lần trong năm đầu sau khi được chẩn đoán, có 20% bệnh nhân tái nhập viện những năm sau đó và trên 80% tái nhập viện sau 5 năm. Bệnh nhân suy tim tái nhập viện thường do nguyên nhân không do suy tim, nguyên nhân chính là do bệnh nhân suy tim có nhiều bệnh lý phối hợp, có 50% bệnh nhân suy tim tái nhập viện do nguyên nhân tim mạch và chỉ 30% bệnh nhân nhập viện do suy tim trong vòng 30 ngày sau suy tim cấp[28]. Tại Châu Á, theo nghiên cứu của Reyes EB (2016)[33], nhập viện do suy tim chiếm 2,2% (Đài Loan) và 19% (Thái Lan) tổng số lượt nhập viện, tỉ lệ tái nhập viện sau 30 ngày là 3% đến 15% và sau 90 ngày là 17,6% (Singapore). Tại Việt Nam, theo thống kê tại Viện Tim Hà Nội, nhập viện do suy tim chiếm 15% tổng số lượt nhập viện và tỉ lệ tái nhập viện sau 30 ngày là 7%[33].

1.1.3. Sinh lý bệnh của suy tim cấp

Về mặt kinh điển, suy tim cấp là suy chức năng bơm của tim, làm giảm tưới máu mô và gây sung huyết do giảm dòng máu trở về tim. Trải qua nhiều thập niên, các cơ chế sinh bệnh học phức tạp trên bệnh nhân suy tim cấp được đề ra, trong đó cơ chế huyết động được nhiều đồng thuận và là cơ chế sinh bệnh học chính trong suy tim cấp[36]. Sự thay đổi huyết động xảy ra nhiều tuần trước khi xuất hiện biến cố suy tim cấp, sự thay đổi huyết động được xác định bằng tăng áp lực ổ đầy hệ thống và phổi, và hậu quả gây ra sung huyết. Sung huyết có hai cơ chế chính: (1) sung huyết do tăng thể tích máu toàn bộ, nguyên nhân chính là do tích tụ dịch trong khoang lòng mạch và ngoại vi; (2) ngoài sung huyết do quá tải dịch, tăng áp lực ổ đầy hệ thống trong suy tim còn do cơ chế tái phân bố dịch (Hình 1.1)[37].

1.1.3.1. Sung huyết do quá tải dịch

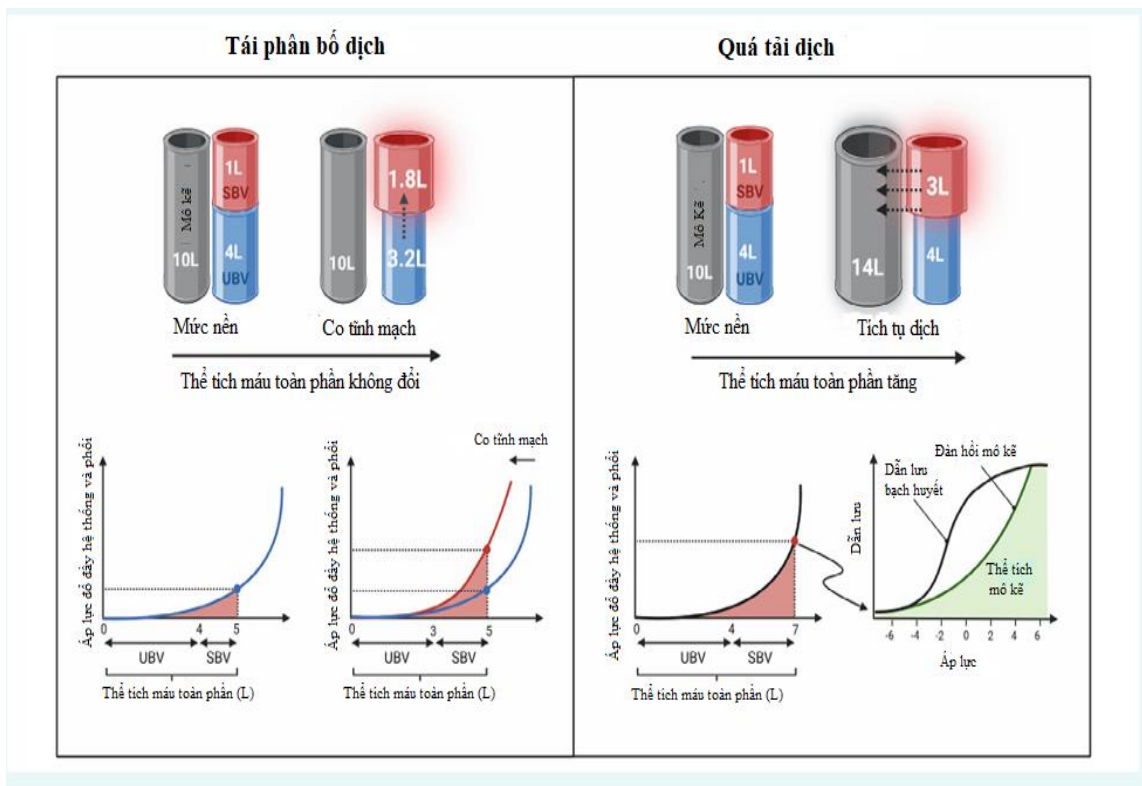
Suy giảm chức năng tim hoạt hóa các con đường thần kinh và thể dịch bao gồm: hệ thần kinh giao cảm, hệ renin angiotensin aldosterone, hệ arginine vasopressin. Quá trình hoạt hóa này giảm cung cấp oxy mô ngoại biên của tim, giảm bài tiết natri và nước của thận. Hậu quả của tiến trình này sẽ gây tăng áp lực trong tĩnh mạch, gây di chuyển dịch từ mao mạch sang mô kẽ qua định luật Starling. Ngoài cơ chế trên, tích tụ dịch trong suy tim cấp còn thông qua mạng lưới glycosaminoglycan trong mô kẽ và dẫn lưu của hệ bạch huyết kém hiệu quả. Người khỏe, khi có sự gia tăng dịch trong mô kẽ sẽ dẫn lưu qua hệ bạch huyết. Tuy nhiên, bệnh nhân suy tim, lưu thông dịch trong hệ bạch huyết đạt mức tối đa, dịch không dẫn lưu qua hệ bạch huyết mà tích tụ trong mô kẽ. Bên cạnh đó, giảm khả năng đàn hồi của mạng lưới glycosaminoglycan trong mô kẽ, do duy trì cân bằng dương, làm giảm khả năng đệm của mạng lưới glycosaminoglycan và gây sung huyết mô kẽ[37,38].

Quá tải dịch không thể giải thích toàn bộ sinh lý bệnh sung huyết trên bệnh nhân suy tim cấp. Đa số bệnh nhân suy tim cấp có trọng lượng cơ thể gia tăng không nhiều (<1 kg) trước khi nhập viện[39]. Chính vì vậy, bên cạnh cơ chế quá tải dịch, bệnh nhân còn có đóng góp quan trọng của cơ chế tái phân bố dịch trước khi xảy ra biến cố suy tim cấp.

1.1.3.2. Sung huyết do tái phân bố dịch

Tái phân bố dịch là nguyên nhân chính gây ra sung huyết trên bệnh nhân suy tim cấp[40]. Phần lớn máu lưu thông trong vòng tuần hoàn được dự trữ tại hệ tĩnh mạch, máu dự trữ ở đây được chia thành hai dạng: thể tích máu hoạt động “stressed volume” và thể tích máu dự trữ “unstressed volume”[41,42]. Thể tích máu dự trữ (chiếm 70% thể tích máu tĩnh mạch), là lượng máu lấp đầy khoảng trống trong lòng tĩnh mạch ở mức áp lực vận chuyển qua màng bằng 0, thể tích máu này chứa trong các tĩnh mạch tạng (gan, dạ dày ruột và lách) và có khả năng di chuyển vào tuần hoàn khi cần thiết[41,42]. Ngược lại, thể tích máu hoạt động (chiếm 30% thể tích máu tĩnh mạch) là lượng máu từ hệ tĩnh mạch về tim, lượng máu tĩnh mạch này có ảnh hưởng

đến áp lực tĩnh mạch hệ thống và điều hòa áp lực ổ đầy nhĩ phải. Hệ thần kinh giao cảm giữ vai trò chính điều hòa hai dạng máu dự trữ này. Khi hệ thần kinh giao cảm hoạt hóa, sẽ chuyển máu dạng dự trữ trong tĩnh mạch (nguồn máu chính từ tĩnh mạch lách) vào vòng tuần hoàn, quá trình dịch chuyển này làm tăng cấp tính áp lực tĩnh mạch trung tâm và gây dấu hiệu sung huyết. Vì vậy, cơ chế sung huyết trên bệnh nhân suy tim do rối loạn trương lực mạch máu cấp tính hơn là do quá tải thể tích dịch[37].



Hình 1.1 Sung huyết do tái phân bố dịch và quá tải dịch

UBV unstressed blood volume: thể tích máu dự trữ

SBV stressed blood volume: thể tích máu hoạt động.

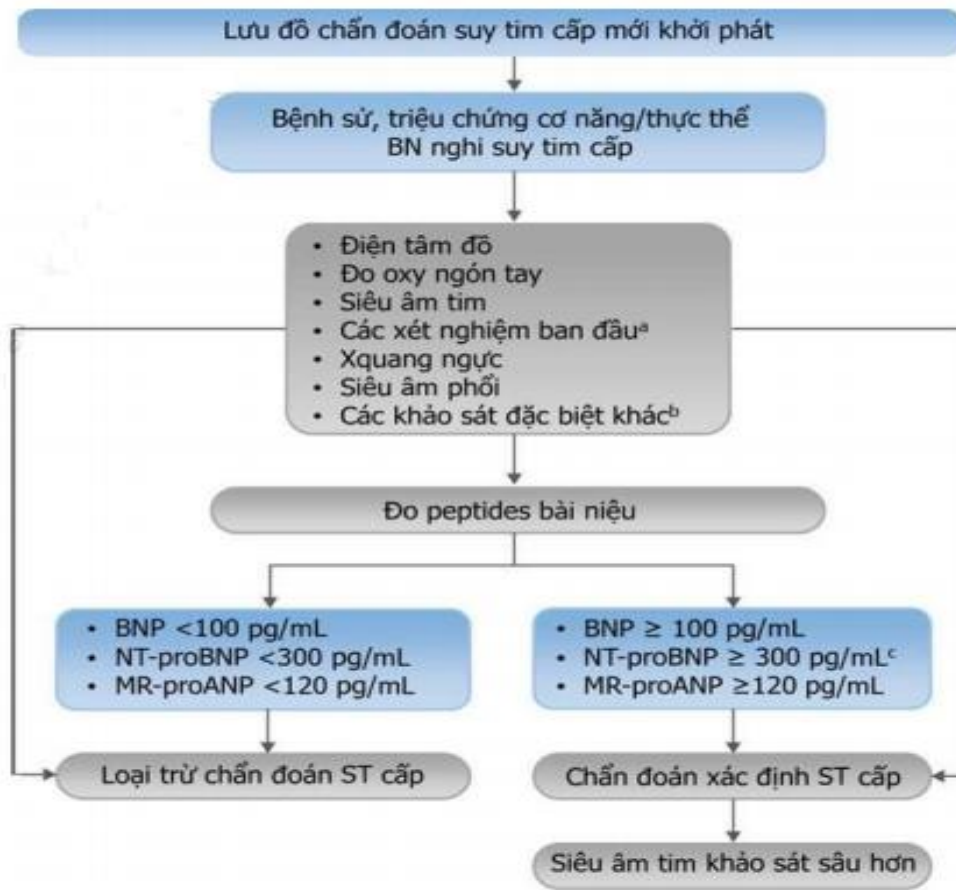
“Nguồn: Nunez, J, 2022”[37]

Tái phân bố dịch và quá tải dịch tăng tải lên tim và gây ra triệu chứng sung huyết, nhưng mức độ ảnh hưởng với cơ chế nào sẽ thay đổi theo bệnh cảnh lâm sàng. Trong khi quá tải dịch thường xuất hiện trên bệnh nhân suy tim cấp với phân suất tống máu giảm, tái phân bố dịch là cơ chế sinh bệnh học chính với suy tim cấp phân suất tống máu bảo tồn. Tiếp cận theo hai cơ chế sung huyết này, điều trị suy tim được cá thể hóa, lợi tiểu có thể sử dụng trên bệnh nhân có quá tải dịch và giãn mạch có thể phù hợp hơn với bệnh nhân có tái phân bố dịch[40].

Hơn nữa, nghiên cứu thực nghiệm gần đây nhận thấy sung huyết còn do các con đường sinh bệnh học khác như: rối loạn chức năng nội mô, hiện tượng viêm và stress oxy hóa [43].

Hậu quả của sung huyết gây suy đa tạng bao gồm thận, gan, ruột[40]. Bệnh nhân suy tim cấp thường xuyên có kèm theo suy thận và có ảnh hưởng lẫn nhau giữa hai cơ quan này được biết đến như hội chứng tim thận. Tổn thương thận trên bệnh nhân suy tim qua hai cơ chế: (1) giảm lưu lượng tim làm giảm lượng máu đến nuôi thận và (2) sung huyết tĩnh mạch thận gây thiếu máu nuôi thận[44]. Ngoài ra, suy tim cấp thường xuyên liên quan đến suy gan và được biết đến như hội chứng gan tim. Suy chức năng gan mật thường xảy ra trên bệnh nhân suy tim phải, bệnh nhân suy tim phải có sung huyết hệ thống, sung huyết tĩnh mạch gan. Sung huyết gan gây giảm tưới máu mô gan và gây viêm gan. Cuối cùng, bệnh nhân suy tim cấp thường kèm theo sung huyết ruột. Đây chính là nguyên nhân giảm hấp thu của đường tiêu hóa và liên quan đến hội chứng suy kiệt trên bệnh nhân suy tim cấp[45].

1.1.4. Chẩn đoán suy tim cấp



Lưu đồ 1.1 Chẩn đoán xác định suy tim cấp. BN: bệnh nhân, ST: suy tim.

(^a) Xét nghiệm ban đầu bao gồm troponin, creatinin máu, điện giải đồ, chức năng giáp, chức năng gan, D-dimer khi nghi ngờ tắc động mạch phổi và procalcitonin khi nghi ngờ nhiễm trùng, khí máu động mạch nếu có suy hô hấp và lactate máu nếu có giảm tưới máu cơ quan. (^b) Khảo sát đặc biệt khác gồm: chụp động mạch vành nếu nghi ngờ hội chứng động mạch vành cấp, chụp cắt lớp vi tính lồng ngực có cản quang nếu nghĩ đến tắc động mạch phổi. (^c) Giá trị chẩn đoán suy tim cấp của NT-proBNP khi >450 pg/mL nếu <55 tuổi; >900 pg/mL nếu từ 55 đến 75 tuổi; >1800 pg/mL nếu >75 tuổi.

“Nguồn: McDonagh T A, 2021”[26]

Chẩn đoán suy tim cấp bắt đầu từ triệu chứng cơ năng và thực thể (Lưu đồ 1.1). Triệu chứng lâm sàng của suy tim cấp thường gặp gồm: khó thở, mệt mỏi, ăn kém, sụt hoặc tăng cân và tiểu ít. Bệnh nhân cần được đánh giá lâm sàng theo dấu hiệu sung huyết và giảm tưới máu: (1) các triệu chứng sung huyết: khó thở khi nằm, phù phổi, phù ngoại biên, tĩnh mạch cảnh nổi, gan to, cổ trướng và phản hồi gan tĩnh mạch cảnh dương tính; (2) giảm tưới máu: thay đổi tri giác, đầu chi lạnh và ẩm, tụt huyết áp, thiếu niệu và giảm chức năng thận. Cận lâm sàng hỗ trợ như điện tim và siêu âm tim. X-quang ngực và siêu âm phổi có thể sử dụng để chẩn đoán suy tim đặc biệt trong trường hợp peptide natri niệu không có sẵn. Xét nghiệm peptide natri niệu (BNP hoặc NT-proBNP hoặc MR-proANP) nên được thực hiện nếu chẩn đoán suy tim không chắc chắn. Nồng độ peptide natri niệu bình thường có thể loại trừ chẩn đoán. Ngưỡng quyết định để loại trừ chẩn đoán suy tim cấp là: BNP <100 pg/mL, NT-proBNP <300 pg/mL và MR-proANP <120 pg/mL[26,46].

1.1.5. Điều trị suy tim cấp

Theo khuyến cáo của Hội Tim Châu Âu (2021)[26], điều trị suy tim cấp chia thành ba giai đoạn với các mục tiêu và cách tiếp cận chuyên biệt cho từng giai đoạn: (1) trước khi bệnh nhân nhập viện, (2) điều trị nội trú và (3) điều trị khi xuất viện.

1.1.5.1. Điều trị trước nhập viện

Bệnh nhân suy tim cấp cần được điều trị sớm và chuyển nhanh đến bệnh viện. Bệnh nhân cần được vận chuyển bằng xe cấp cứu và theo dõi bằng dụng cụ không xâm lấn như máy đo nồng độ bão hòa oxy máu, huyết áp, mạch và nhịp thở. Oxy liệu pháp được sử dụng khi độ bão hòa oxy <90%, bệnh nhân suy hô hấp với tần số thở >25 lần/ phút. Tiếp cận cấp cứu và chuyển viện trễ là yếu tố tiên lượng xấu với bệnh nhân suy tim cấp[26].

1.1.5.2. Điều trị nội trú

Bệnh nhân suy tim cấp nhập viện có bốn kiểu hình lâm sàng chính: (1) suy tim mất bù cấp, (2) phù phổi cấp, (3) suy thất phải đơn độc, (4) choáng tim. Tất cả các

kiểu hình này biểu hiện với hai hội chứng lâm sàng chính là sung huyết và giảm tưới máu. Trong đó, điều trị sung huyết với vai trò chính của lợi tiểu đường tĩnh mạch.

Điều trị lợi tiểu

Lợi tiểu đường tĩnh mạch là nền tảng trong điều trị sung huyết trên bệnh nhân suy tim cấp, lợi tiểu có tác dụng tăng bài tiết nước và muối tại ống thận. Trong các loại lợi tiểu, lợi tiểu quai thường được sử dụng do tác dụng nhanh và hiệu quả. Tuy nhiên, liều sử dụng, sử dụng đường tĩnh mạch ngắt quãng hoặc truyền liên tục và thời gian sử dụng đường tĩnh mạch còn thiếu dữ liệu[14,26]. Dựa vào nghiên cứu quan sát, bắt đầu sử dụng lợi tiểu quai bằng đường tĩnh mạch, sử dụng liều thấp, đánh giá đáp ứng và tăng liều nếu bệnh nhân không đạt mục tiêu điều trị[47]. Sử dụng furosemide liều khởi đầu gấp 1 đến 2 lần liều sử dụng hàng ngày bằng đường uống trước khi bệnh nhân nhập viện, nếu bệnh nhân không sử dụng lợi tiểu trước, liều khởi đầu từ 20 đến 40 mg.

Đánh giá đáp ứng lợi tiểu bằng natri niệu sau 2 giờ hoặc đo thể tích nước tiểu mỗi giờ sau 6 giờ. Bệnh nhân đáp ứng lợi tiểu khi natri niệu ≥ 50 đến 70 mEq/l sau 2 giờ hoặc thể tích nước tiểu ≥ 100 đến 150 ml/giờ trong 6 giờ; nếu suy giảm đáp ứng lợi tiểu tăng gấp đôi liều và đánh giá tiếp; nếu bệnh nhân chưa đạt mục tiêu điều trị có thể phối hợp với các loại lợi tiểu khác: thiazide, metolazone hoặc acetazolamide. Khi đạt tình trạng đẳng thể tích, bệnh nhân nên được chuyển sang lợi tiểu đường uống, sử dụng liều thấp nhất để đạt hiệu quả kiểm soát sung huyết[26].

Điều trị thuốc giãn mạch

Thuốc giãn mạch có tác dụng giãn động mạch và tĩnh mạch làm giảm lượng máu về tim, giảm hậu tải, tăng thể tích mỗi nhát bóp của tim và từ đó làm giảm triệu chứng. Vì vậy, thuốc giãn mạch sẽ có hiệu quả với bệnh nhân suy tim cấp do tái phân bố dịch. Tuy nhiên, hai thử nghiệm lâm sàng so sánh điều trị thường qui với can thiệp sớm và duy trì thuốc giãn mạch đường tĩnh mạch đã thất bại[48,49]; trong thực hành lâm sàng, thuốc giãn mạch có thể cân nhắc khi bệnh nhân suy tim cấp do tái phân bố

dịch và khi huyết áp tâm thu >110 mmHg, có thể sử dụng liều thấp và tăng liều giúp kiểm soát huyết áp và triệu chứng[26].

Điều trị thuốc tăng co bóp cơ tim và cơ mạch

Thuốc tăng co bóp cơ tim được sử dụng trên bệnh nhân suy tim cấp với huyết áp thấp và giảm cung lượng tim, giúp duy trì tưới máu cơ quan. Tuy nhiên, sử dụng thuốc này cần sử dụng liều thấp và tăng dần. Thuốc tăng co bóp cơ tim có thể gây tăng nhịp tim, gây thiếu máu cơ tim và rối loạn nhịp thất. Ngoài thuốc tăng co bóp cơ tim, bệnh nhân sốc tim cần sử dụng thuốc vận mạch, nhằm đảm bảo tưới máu mô. Trong một số trường hợp, có thể sử dụng thuốc vận mạch và tăng co bóp cơ tim ở bệnh nhân suy tim tiến triển[26].

1.1.5.3. Điều trị sau xuất viện

Bệnh nhân suy tim cấp sẽ gia tăng biến cố sau xuất viện[50]. Vì vậy, mục tiêu điều trị giai đoạn này giảm tỉ lệ tử vong và tái nhập viện. Trong đó, kiểm soát sung huyết một cách tối ưu là một trong những mục tiêu quan trọng. Bệnh nhân suy tim cấp được xuất viện khi sung huyết được kiểm soát. Tuy nhiên, đánh giá sung huyết dựa vào công cụ truyền thống là một thách thức trong thực hành lâm sàng[51]. Trong đó, không nhận diện được sung huyết, sung huyết tồn lưu là nguyên nhân tái nhập viện và yếu tố tiên lượng xấu sau xuất viện[52].

Ngoài kiểm soát sung huyết trước xuất viện, điều trị thuốc cải thiện tiên lượng sau xuất viện dựa vào phân suất tổng máu thất trái được khuyến cáo mạnh[26]. Bệnh nhân suy tim phân suất tổng máu giảm, tứ trụ trong điều trị bao gồm: chẹn beta, ức chế thụ thể kép angiotensin/neprilysin, ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể, lợi tiểu kháng aldosteron, ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 nên được tiếp tục, khởi động hoặc tăng liều điều trị. Điều trị với tứ trụ cải thiện kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp[26]. Bệnh nhân suy tim phân suất tổng máu giảm nhẹ và bảo tồn, điều trị bệnh phối hợp và sử dụng ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2, thuốc duy nhất có bằng chứng cải thiện tiên lượng trong phân nhóm này. Ngoài ra, điều trị một số thuốc

chuyên biệt theo từng nguyên nhân và phẫu thuật khi bệnh nhân có chỉ định cần đánh giá trong suốt quá trình nằm viện[26,53].

Giai đoạn sau xuất viện sớm là giai đoạn quan trọng đối với bệnh nhân suy tim cấp. Bệnh nhân suy tim cấp có tỉ lệ tử vong và tái nhập viện cao trong giai đoạn này[54]. Để cải thiện kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp, các khuyến cáo kiến nghị cần sử dụng thuốc cải thiện tiên lượng ngay trước khi xuất viện hoặc sớm sau xuất viện[14,26]. Bốn thử nghiệm lâm sàng gần đây đã cho thấy bằng chứng ủng hộ quan điểm này. Nghiên cứu EMPULSE[55] xác định bằng chứng về khởi trị với empagliflozin trên bệnh nhân nhập viện với suy tim cấp liên quan đến cải thiện biến cố gộp tử vong hoặc tái nhập viện, cải thiện chất lượng cuộc sống sau xuất viện. Nghiên cứu SOLOIST-WHF[56] là nghiên cứu mù đôi trên bệnh nhân đái tháo đường nhập viện với suy tim nặng, nghiên cứu nhận thấy sotagliflozin khởi đầu ngay trước xuất viện và sớm sau xuất viện cải thiện tử vong do nguyên nhân tim mạch, nhập viện và nhập viện khẩn do suy tim trong suốt 18 tháng sau xuất viện. Nghiên cứu PIONEER-HF[57] nhận thấy khởi trị sacubitril/valsartan trên bệnh nhân ổn định sau điều trị suy tim cấp liên quan đến giảm nồng độ NT-proBNP và nguy cơ tử vong do tim mạch hoặc tái nhập viện do suy tim so với enalapril. Cuối cùng, nghiên cứu STRONG-HF[58] là nghiên cứu đa trung tâm nhãn mở thận thấy khởi đầu sớm và tích cực các thuốc nền tảng điều trị suy tim và lên thang nhanh trong 2 ngày sau xuất viện trên bệnh nhân suy tim cấp, với kết quả an toàn và hiệu quả, giảm nhập viện vì suy tim và/ hoặc tử vong do mọi nguyên nhân trong 180 ngày.

1.2. Tiên lượng ở bệnh nhân suy tim cấp

Bệnh nhân suy tim cấp có tỉ lệ tử vong và tái nhập viện cao, do đó vai trò tiên lượng trên bệnh nhân suy tim cấp là vô cùng cần thiết. Tiên lượng chính xác giúp bệnh nhân, gia đình và bác sĩ quyết định chiến lược điều trị và hỗ trợ kế hoạch theo dõi một cách hợp lý. Nhiều yếu tố tiên lượng tử vong và tái nhập viện được xác định trên bệnh nhân suy tim cấp[11]. Tuy nhiên, khả năng ứng dụng trong thực hành lâm sàng còn hạn chế và khả năng tiên lượng chính xác là một thử thách[27]. Chính vì

vậy, để gia tăng độ chính xác trong tiên lượng cần sử dụng đa công cụ. Dựa vào bằng chứng và khuyến cáo hiện nay[26,59], hai công cụ được sử dụng trong tiên lượng trên bệnh nhân suy tim cấp: (1) dấu ấn sinh học tim, trong đó peptide natri niệu được coi là dấu ấn sinh học chuẩn; (2) mô hình tiên lượng, bao gồm nhiều yếu tố tiên lượng đã được xác định trên bệnh nhân suy tim cấp.

1.2.1. Dấu ấn sinh học tim

1.2.1.1. Dấu ấn sinh học lý tưởng

Dấu ấn sinh học “biomarker” được định nghĩa lần đầu tiên vào năm 1989: “Dấu ấn sinh học là một chỉ số sinh học, được định lượng, sử dụng để chẩn đoán và phân tầng nguy cơ bệnh”[60]. Năm 2001, Viện Sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ tái định nghĩa: “Dấu ấn sinh học là dấu ấn biến đổi sinh học bình thường, được đo lường khách quan, dấu ấn đánh giá tiến triển của bệnh hoặc đánh giá đáp ứng điều trị với thuốc và can thiệp”[61]. Dấu ấn sinh học theo định nghĩa của Tổ chức Y tế Thế giới (2001): “Một dấu ấn sinh học là sản phẩm của chuyển hóa trong cơ thể, có thể đo lường, dấu ấn này có thể tiên đoán biến cố mới xuất hiện hoặc bệnh mới mắc”[62].

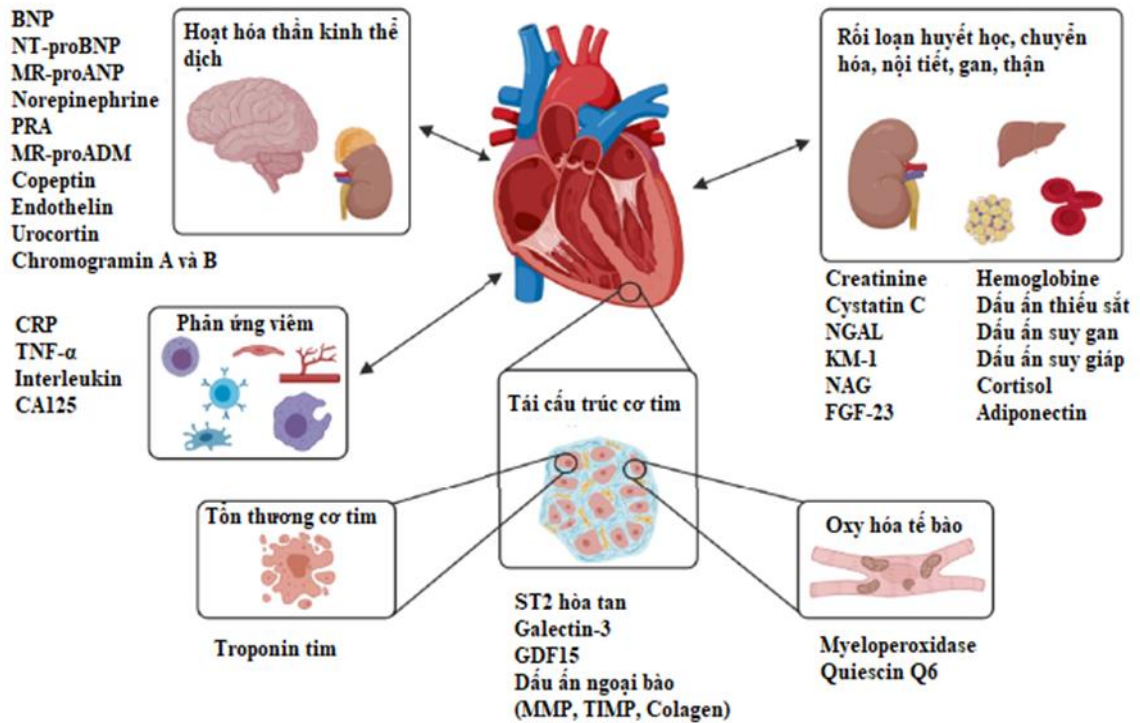
Morrow DA[63] đưa ra ba tiêu chuẩn cho một dấu ấn sinh học tim được sử dụng trong thực hành lâm sàng: (1) cho kết quả lặp lại và chính xác, với chi phí hợp lý và thực hiện trong thời gian ngắn; (2) phải cung cấp thêm thông tin mà lâm sàng không đánh giá được; (3) thông tin hỗ trợ cho quyết định lâm sàng. Năm 2018, Januzzi JL[64] cập nhật những tiêu chuẩn này trong suy tim: (1) dấu ấn được đo lường chính xác; (2) dễ dàng thực hiện, cho kết quả nhanh chóng, mức giá hợp lý, có giá trị tham chiếu, những sai sót xảy ra trước, trong và sau xét nghiệm được kiểm soát; (3) dấu ấn sinh học này phải phản ánh quá trình sinh bệnh học trên bệnh nhân suy tim; (4) phải cung cấp thêm thông tin, những thông tin này không thể đánh giá được bằng khám lâm sàng hoặc các xét nghiệm khác; (5) được sử dụng trong chẩn đoán, phân tầng nguy cơ hoặc hướng dẫn điều trị suy tim.

Trong thực hành, rất ít dấu ấn sinh học thỏa các tiêu chuẩn trên. Tuy nhiên, dấu ấn sinh học được ứng dụng khi nó phản ánh cơ chế sinh bệnh học ở bệnh nhân suy tim, có thể sử dụng trong chẩn đoán, phân tầng nguy cơ hoặc theo dõi điều trị.

1.2.1.2. Dấu ấn sinh học liên quan sinh bệnh học suy tim

Hiện tại chưa có hệ thống phân loại dấu ấn sinh học tim thống nhất. Dựa vào đặc tính của dấu ấn sinh học, Castiglione V[65] phân loại dấu ấn sinh học tim thành các nhóm (Hình 1.2): (1) hoạt hóa thần kinh thể dịch: BNP, NT-proBNP, MR-proANP, norepinephrine, endothelin; (2) phản ứng viêm: CRP, TNF α , interleukin, CA125; (3) tổn thương cơ tim: troponin tim; (4) tái cấu trúc tế bào cơ tim: ST2 hòa tan, galectin-3; (5) oxy hóa tế bào: myeloperoxidase; (6) bệnh phối hợp: rối loạn huyết học, chuyển hóa-nội tiết, gan thận. Mỗi dấu ấn sinh học tim đánh giá một con đường sinh bệnh học ở bệnh nhân suy tim. Một bệnh nhân suy tim có thể có nhiều cơ chế phối hợp làm cho suy tim trở thành bệnh lý đa cơ quan và phức tạp.

Hiện tượng viêm có thể là một con đường sinh bệnh học quan trọng trên bệnh nhân suy tim cấp[66]. Hiện tượng viêm được phát hiện ở bệnh nhân suy tim cấp với sự gia tăng các yếu tố viêm. Có những bằng chứng cho thấy hiện tượng viêm trong suy tim cấp làm thay đổi kháng lực mạch máu, tái phân bố dịch và sung huyết phổi, rối loạn chức năng tâm trương và giảm tưới máu hệ thống[67,68]. Các yếu tố viêm trong suy tim bao gồm CRP, interleukin, cytokin liên quan đến quá trình tiến triển của bệnh nhân suy tim. Các yếu tố này là yếu tố tiên đoán độc lập kết cục ở bệnh nhân suy tim cấp[68].



Hình 1.2 Bệnh sinh chính của suy tim và các dấu ấn sinh học tim

BNP brain natriuretic peptide, CA125 cancer antigen 125, CRP C-reactive protein, FGF-23 fibroblast growth factor-23, GDF15 growth differentiation factor, KIM-1 kidney injury molecule-1, MMP matrix metalloproteases, MR-proADM mid-regional pro-adrenomedullin, MR-proANP mid-regional pro-atrial natriuretic peptide, NAG N-acetyl- β -(D)-glucosaminidase, NGAL neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NT-proBNP N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, PRA plasma renin activity, ST2 suppression of tumorigenesis-2, TIMP tissue inhibitor of metalloproteinase, TNF- α tumor necrosis factor alpha.

“Nguồn: Castiglione V, 2022”[65]

Trong các dấu ấn sinh học tim, peptide natri niệu (BNP, NT-proBNP) thường được ứng dụng trong thực hành lâm sàng và được coi là dấu ấn sinh học chuẩn trong các thử nghiệm lâm sàng. Cả hai dấu ấn này có vai trò như nhau trong chẩn đoán và tiên lượng trên bệnh nhân suy tim[26]. Tuy nhiên, BNP ảnh hưởng bởi thuốc ức chế thụ thể kép angiotensin/neprilysin, nhóm thuốc này làm tăng BNP khi sử dụng[69]. Do đó, nên sử dụng NT-proBNP trên bệnh nhân suy tim có sử dụng nhóm thuốc này[70].

1.2.1.3. Vai trò tiên lượng của NT-proBNP trong suy tim cấp

NT-proBNP là dạng bất hoạt của BNP. Dấu ấn sinh học này được giải phóng từ cơ tim vùng tâm thất do tăng áp lực căng thành tâm thất[71]. Theo khuyến cáo của Trường môn Tim Hoa Kỳ (2022)[14], NT-proBNP được khuyến cáo mức I chứng cứ A cho tiên lượng trên bệnh nhân suy tim cấp. Hiện tại, chưa có đồng thuận về ngưỡng quyết định tiên lượng trong suy tim cấp. Nghiên cứu của Januzzi JL (2005)[72], đây là nghiên cứu quốc tế đa trung tâm tại Châu Mỹ và Châu Âu, trên 1.256 bệnh nhân khó thở nhập khoa cấp cứu (trong đó có 720 bệnh nhân suy tim cấp), nghiên cứu xác định NT-proBNP >5.180 pg/mL tăng nguy cơ tử vong hơn năm lần trong vòng 76 ngày (OR: 5,2; KTC 95%: 2,2 đến 8,1; $P < 0,001$).

Trong thực hành, NT-proBNP tăng trong một số tình huống không liên quan đến suy tim và thậm chí không do tim (Bảng 1.1)[26]. Chính vì vậy, trong những tình huống này khả năng tiên lượng của dấu ấn sinh học này giảm chính xác. Do đó, cần phối hợp với các dấu ấn sinh học khác để gia tăng độ chính xác trong tiên lượng[73]. Các dấu ấn sinh học được khuyến cáo phối hợp với NT-proBNP bao gồm các dấu ấn sinh học đánh giá tổn thương cơ tim (troponin tim) với mức khuyến cáo I chứng cứ A; các dấu ấn khác bao gồm dấu ấn viêm, oxy hóa tế bào, hoạt hóa thần kinh thể dịch, tái cấu trúc tế bào với mức khuyến cáo IIb chứng cứ A[74].

Bảng 1.1 Nguyên nhân tăng peptide natri niệu

Do tim	<p>Suy tim</p> <p>Hội chứng vành cấp</p> <p>Thuyên tắc phổi</p> <p>Viêm cơ tim</p> <p>Phi đại thất trái, bệnh cơ tim phì đại hoặc bệnh cơ tim hạn chế</p> <p>Bệnh van tim</p> <p>Tim bẩm sinh</p> <p>Nhịp nhanh thất và nhĩ</p> <p>Chấn thương tim, sốc điện</p> <p>Thủ thuật hoặc phẫu thuật liên quan đến tim</p> <p>Tăng áp phổi</p>
Không do tim	<p>Cao tuổi</p> <p>Đột quy thiếu máu</p> <p>Xuất huyết dưới nhện</p> <p>Suy thận, suy gan</p> <p>Hội chứng cận ung</p> <p>Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính</p> <p>Nhiễm trùng nặng (viêm phổi, nhiễm trùng huyết)</p> <p>Bỏng nặng</p> <p>Thiếu máu</p> <p>Bất thường về nội tiết và chuyển hóa nặng</p>

“Nguồn: Hội Tim Châu Âu, 2021”[26]

1.2.2. Mô hình tiên lượng

1.2.2.1. Sử dụng mô hình tiên lượng trên bệnh nhân suy tim cấp

Mô hình tiên lượng là sự kết hợp các biến tiên lượng giúp dự báo kết cục của bệnh nhân theo nhóm nguy cơ. Đối với bệnh nhân suy tim cấp, hai kết cục quan tâm là tử vong và tái nhập viện do suy tim. Chính vì vậy, các mô hình tiên lượng trong suy tim được phát triển, kiểm định để dự báo hai kết cục này. Quá trình hình thành mô hình bắt đầu từ dân số phát triển mô hình, tìm ra những yếu tố có khả năng tiên lượng để xây dựng mô hình và sau đó kiểm định trong một dân số khác. Tuy nhiên, sự đa dạng về nguyên nhân, biểu hiện kiểu hình và hiệu quả điều trị khác nhau theo phân suất tổng máu thất trái, nên sử dụng mô hình tiên lượng trên bệnh nhân suy tim là một thách thức trong thực hành. Theo phân tích gộp từ 117 mô hình tiên lượng trên bệnh nhân suy tim, khả năng tiên lượng của các mô hình có độ chính xác ở mức độ trung bình[75]. Theo khuyến cáo của Trường môn Tim Hoa Kỳ (2022)[14], các mô hình tiên lượng trên bệnh nhân suy tim cấp được khuyến cáo với mức IIa và chứng cứ B.

Nhiều mô hình tiên lượng được khuyến cáo sử dụng trên bệnh nhân suy tim cấp[14] bao gồm: Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE), the American Heart Association Get with the Guidelines Heart Failure (GWTG-HF), Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment (EFFECT-HF), Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE). Mỗi mô hình có ưu điểm và nhược điểm khác nhau. Việc lựa chọn mô hình nào trong thực hành lâm sàng sẽ phụ thuộc vào các biến tiên lượng trong mô hình, phương pháp thống kê sử dụng để phát triển mô hình, phân loại suy tim theo phân suất tổng máu thất trái, thời gian phát triển và kiểm định mô hình, và cuối cùng là mô hình đã được kiểm định trên dân số chúng ta ứng dụng hay chưa?

1.2.2.2. Mô hình tiên lượng AHEAD

Trong các mô hình tiên lượng trên bệnh nhân suy tim cấp gần đây, mô hình AHEAD là mô hình đơn giản và dễ sử dụng[12]. Mô hình này được công bố vào năm

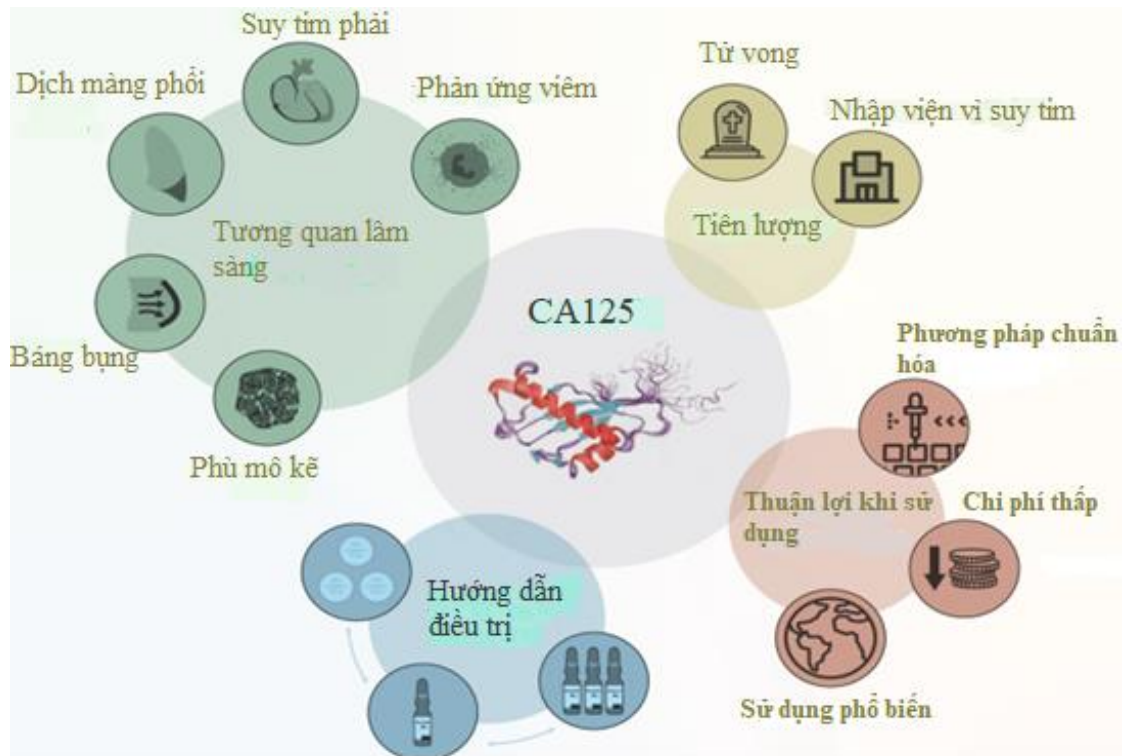
2016 và được phát triển từ dân số với 5.846 bệnh nhân suy tim cấp. Đây là nghiên cứu tiên cứu, đa trung tâm tại Cộng hòa Czech. Mô hình có 5 biến số tiên lượng, mỗi biến tiên lượng tương đương một điểm và nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân tăng theo mỗi điểm số. Các biến số này bao gồm: rung nhĩ, thiếu máu (hemoglobin <130 g/l đối với nam và <120 g/l với nữ, lớn tuổi (tuổi >70 năm), suy thận (creatinin >130 $\mu\text{mol/l}$) và đái tháo đường. Các biến tiên lượng này dễ ứng dụng trong thực hành lâm sàng và mô hình này tăng khả năng phân định tử vong theo thời gian (Area Under the Curve (AUC) 0,63 tại 12 tháng và 0,74 tại 90 tháng). Mô hình này đã được ngoại kiểm trên dân số Châu Á, Chen YJ (2017)[13] thực hiện nghiên cứu ngoại kiểm mô hình AHEAD trên 2.143 bệnh nhân suy tim cấp tại Đài Loan, tác giả nhận thấy gia tăng biến cố trên bệnh nhân suy tim cấp với gia tăng điểm số trong mô hình này, nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân và tử vong do tim mạch tăng 1,4 lần với tăng mỗi điểm số trong mô hình (HR: 1,38; KTC 95%: 1,30 đến 1,47 và HR: 1,37; KTC 95%: 1,25 đến 1,50, theo thứ tự).

Tiên lượng chính xác là một thách thức trên bệnh nhân suy tim cấp[75], nguyên nhân chính là do sự đa dạng về nguyên nhân và kiểu hình suy tim. Chính vì vậy cần phối hợp các công cụ tiên lượng để tăng độ chính xác. Trong các công cụ đó, CA125 là một dấu ấn sinh học phản ánh sung huyết trên bệnh nhân suy tim cấp và đang trở thành dấu ấn tiên lượng tiềm năng.

1.3. Tổng quan về CA125

CA125 là một glycoprotein thuộc gia đình mucin và có tên khác là mucin 16. Bast RC (1981)[16] là tác giả đầu tiên nghiên cứu về dấu ấn này và đặt tên là kháng thể đơn dòng thứ 125 chống lại tế bào ung thư buồng trứng. Ngay sau đó, năm 1983 tác giả đã nghiên cứu dấu ấn này trong theo dõi ung thư buồng trứng và nhận thấy tăng CA125 liên quan đến tiến triển của ung thư buồng trứng[76]. Hiện tại, dấu ấn này được ứng dụng trong theo dõi tái phát ung thư buồng trứng sau điều trị[17]. Ngoài ung thư, CA125 được biết đến trong tim mạch với nghiên cứu đầu tiên của

Nagele H (1999)[77], nhiều nghiên cứu sau đó đánh giá vai trò của dấu ấn này ở những phương diện khác nhau trong suy tim[15].



Hình 1.3 Bệnh sinh, ứng dụng lâm sàng của CA125 trong suy tim

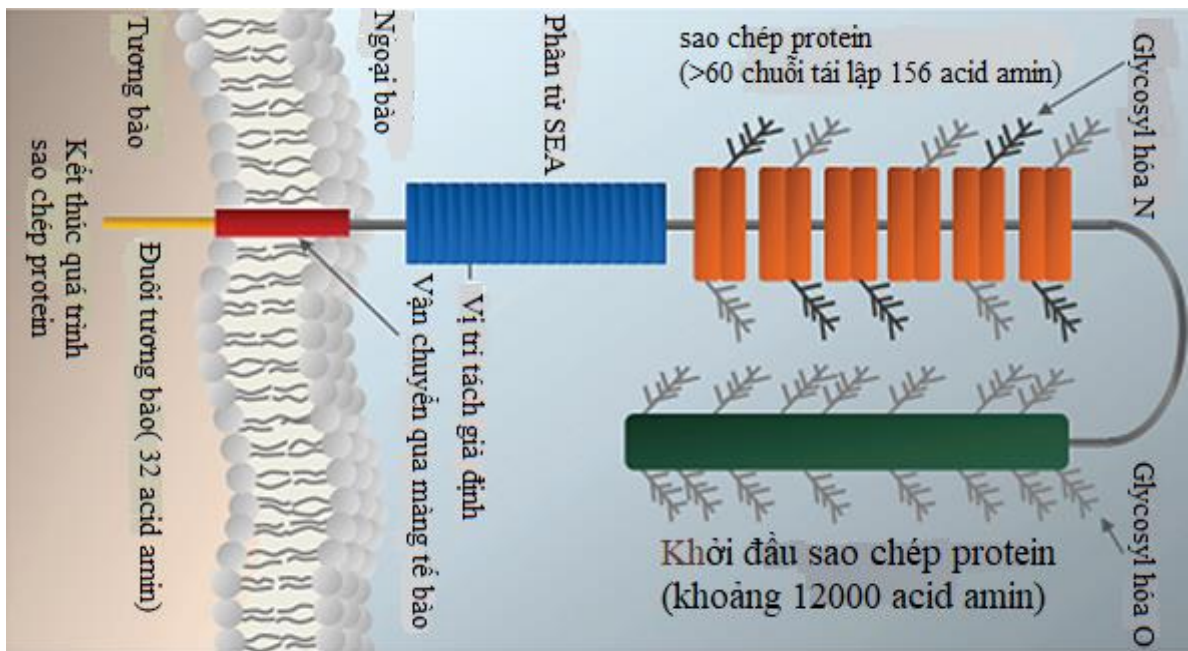
“Nguồn: Nunez J, 2021”[15]

Từ kết quả của các nghiên cứu[21,78,79], Nunez J (2021)[15] trong một bài báo tổng quan công bố trên tạp chí suy tim Châu Âu, tác giả nhận định CA125 có tiềm năng ứng dụng trong suy tim với những lý do sau: (1) CA125 có liên quan mạnh với sinh bệnh học và triệu chứng trên bệnh nhân suy tim, (2) dấu ấn này có nhiều thuận lợi khi sử dụng: đang được sử dụng phổ biến, xét nghiệm được chuẩn hóa và chi phí thấp, (3) có thể sử dụng trong tiên lượng, và hướng dẫn điều trị (Hình 1.3)[15].

1.3.1. Cấu trúc CA125

CA125 là protein vận chuyển qua màng loại I, có 22.000 acid amin, với trọng lượng phân tử cao 2,5 MDa. CA125 có ba thành phần chính: vị trí khởi đầu sao chép

acid amin, sao chép acid amin, kết thúc quá trình sao chép acid amin. Cả hai vị trí khởi đầu sao chép acid amin và quá trình sao chép acid amin của CA125 đều ở ngoại bào (Hình 1.4) [15]. Tất cả các mucin trong thành phần sao chép acid amin có khả năng tái lập nhanh theo trình tự acid amin và sản xuất nhanh mucin. Vị trí kết thúc quá trình sao chép acid amin gồm 3 thành phần: phân tử acid amin có tên SEA nằm theo chuỗi ở ngoại bào bao gồm các acid amin (urchin spermprotein, enterokinase, và agrin), vùng vận chuyển qua màng và đuôi tương bào nằm trong tế bào. Mucin 16 có thể được tạo ra tại ngoại bào và di chuyển vào trong máu, qua trình này bắt đầu tại vị trí đuôi tương bào thông qua phản ứng ly giải acid amin. Mucin 16 được hình thành chủ yếu bởi tế bào trung biểu mô của màng ngoài tim, màng phổi và màng bụng[15].



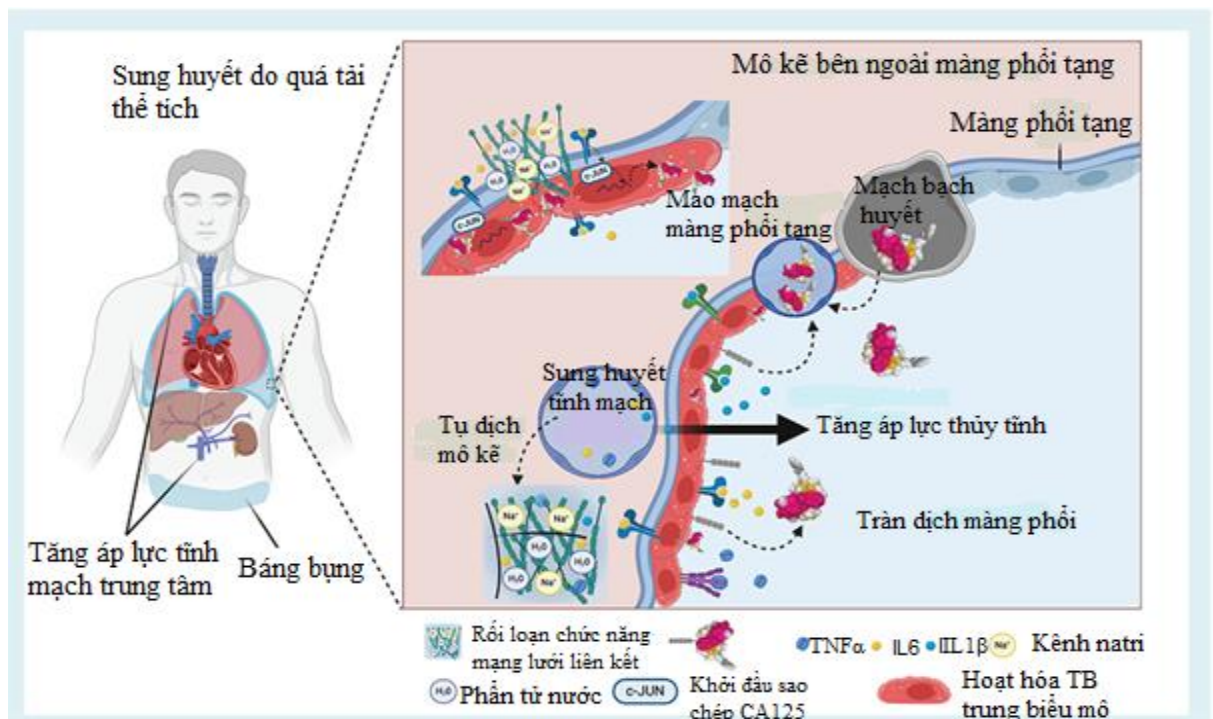
Hình 1.4 Cấu trúc CA125

CA125 có ba thành phần chính (vùng khởi đầu quá trình sao chép (>12.000 acid amin, glycosyl hóa mạnh), thành phần sao chép acid amin (tách phân tử SEA và sao chép acid amin) và kết thúc quá trình sao chép acid amin).

“Nguồn: Nunez J, 2021”[15]

1.3.2. Sinh bệnh học CA125 trong suy tim

CA125 là glycoprotein tạo ra trên bề mặt tế bào trung biểu mô. Trong ung thư buồng trứng, CA125 tăng do sản xuất quá mức của tế bào ung thư buồng trứng[17]. Cơ chế tăng CA125 trong suy tim chưa được xác định rõ. Từ nghiên cứu thực nghiệm, CA125 tăng trong suy tim thông qua hai cơ chế chính bao gồm cơ chế huyết động và cơ chế viêm: (1) cơ chế huyết động xảy ra do quá tải dịch gây căng giãn mạch máu và mô quanh mạch máu, tiến trình này sẽ hoạt hóa tế bào trung biểu mô và giải phóng CA125 từ bề mặt của các tế bào trung biểu mô, (2) viêm là một cơ chế khác gây tăng CA125, trong suy tim có hiện tượng viêm hệ thống và giải phóng các cytokin tiền viêm, các cytokin tiền viêm này hoạt hóa tế bào trung biểu mô gây tăng tiết CA125 (Hình 1.5)[15].



Hình 1.5 Sinh bệnh học CA125 trong suy tim.

“Nguồn: Nunez J, 2021”[15]

Theo Colombo PC (2014)[80], sung huyết tĩnh mạch có thể gây hoạt hóa tế bào nội mô mạch máu, hoạt hóa phản ứng viêm, gây suy gan và thiếu máu nuôi ruột. Thiếu máu nuôi ruột làm mất chức năng hấp thu và mất khả năng bảo vệ của tế bào biểu mô ruột. Chính vì vậy, vi khuẩn đường ruột có thể sản sinh độc tố và di chuyển qua ruột vào vòng tuần hoàn. Hơn nữa, phản ứng viêm làm nặng thêm tình trạng sung huyết và hoạt hóa hệ thần kinh thể dịch. Hiện tượng viêm và sung huyết tương tác với nhau tạo thành vòng xoắn bệnh lý trong suy tim cấp.

1.3.3. Nguyên nhân tăng CA125

CA125 tăng trong ung thư buồng trứng và đang được sử dụng trong theo dõi đáp ứng điều trị ung thư buồng trứng[81]. Ngoài ra, CA125 cũng tăng trong một số ung thư khác như: ung thư bàng quang, ung thư đầu cổ, ung thư dạ dày, ung thư gan, ung thư phổi, bạch cầu mạn dòng tủy, u lympho không Hodgkin, và ung thư bàng quang[82]. CA125 là dấu ấn của ung thư, tuy nhiên, dấu ấn này cũng có thể tăng trong những điều kiện sinh lý khác như: phụ nữ mang thai, ngày hành kinh, xơ gan, viêm vùng chậu, chấn thương phúc mạc, bàng bụng và suy tim[83,84].

1.4. Tình hình nghiên cứu CA125 trong suy tim cấp

1.4.1. Nghiên cứu nước ngoài

1.4.1.1. CA125 là dấu ấn sung huyết trên bệnh nhân suy tim cấp

Sung huyết là triệu chứng chính trong chẩn đoán và mục tiêu điều trị trên bệnh nhân suy tim cấp, nhưng xác định sung huyết trong suy tim là một thách thức[85]. Thách thức này là do triệu chứng cơ năng, thực thể, và X quang ngực trong chẩn đoán sung huyết có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp[85]. Chính vì vậy, cần có công cụ hỗ trợ cho đánh giá sung huyết. Hiện tại, dấu ấn sinh học chưa được khuyến cáo trong đánh giá sung huyết trên bệnh nhân suy tim. Peptide natri niệu là dấu ấn sinh học đang được sử dụng thường quy trong chẩn đoán và tiên lượng. Tuy nhiên, dấu ấn này không phải là dấu ấn đánh giá sung huyết tốt[86]. Nhiều nghiên cứu đã xác định CA125 liên quan với chỉ số sung huyết, dấu hiệu sung huyết lâm sàng và sung huyết trên hình

ảnh học như tràn dịch màng phổi, giãn tĩnh mạch chủ dưới và sung huyết tĩnh mạch thận[21,78,86,87].

Nunez J (2020)[21] nghiên cứu trên 2.356 bệnh nhân suy tim cấp và suy tim ngoại trú nặng. Trong nghiên cứu này, tác giả xác định các yếu tố đóng góp vào sự thay đổi của CA125 bao gồm: NT-proBNP, chỉ số sung huyết, tuổi, tần số tim, phổi có ran, huyết áp tâm thu và gan to. Trong đó, các yếu tố liên quan đến sung huyết (NT-proBNP, chỉ số sung huyết, natri huyết thanh, phổi có ran và gan to) đóng góp 79,4% sự thay đổi của CA125. Trong phân tích cụm (cluster analysis), CA125 chung cụm với chỉ số sung huyết, dấu ấn sinh học sung huyết (NT-proBNP, bioadremomedulline) và dấu ấn viêm (interleukin 6 và yếu tố tăng trưởng 15 (GDF15)).

Nghiên cứu của Minana G (2020)[78] trên 2.949 bệnh nhân suy tim cấp, nghiên cứu này xác định các yếu tố ảnh hưởng đến sự thay đổi của CA125 trên bệnh nhân suy tim cấp. Tác giả xác định năm yếu tố quan trọng dự báo sự thay đổi của CA125 là tràn dịch màng phổi, hở van ba lá nặng, tuổi, NT-proBNP và phù ngoại biên, theo thứ tự. Trong đó, các yếu tố liên quan đến sung huyết (tràn dịch màng phổi, hở van ba lá nặng, NT-proBNP, phù ngoại biên, natri huyết thanh, phù phổi cấp) đóng góp 74,9% sự thay đổi của CA125.

Llacer P (2021)[86] nghiên cứu trên 191 bệnh nhân suy tim cấp, tác giả so sánh sự liên quan của CA125 và NT-proBNP với ba dấu hiệu sung huyết trên bệnh nhân suy tim bao gồm: phù ngoại biên, tràn dịch màng phổi và đường kính tĩnh mạch chủ dưới. Trong nghiên cứu này, tác giả nhận thấy CA125 tương quan với các yếu tố sung huyết như sung huyết mô, tràn dịch màng phổi, giãn tĩnh mạch chủ dưới. Trong khi đó, NT-proBNP không liên quan với giãn tĩnh mạch chủ dưới ($P = 0,385$).

CA125 có liên quan với sung huyết tĩnh mạch thận trên bệnh nhân suy tim cấp. Nunez-Marin G (2021)[87] nghiên cứu trên 70 bệnh nhân suy tim cấp. Tác giả xác định sung huyết tĩnh mạch thận qua siêu âm doppler tĩnh mạch thận (với phổ đơn pha hoặc hai pha). Trong nghiên cứu này, tác giả phát hiện tăng CA125 theo mức độ nặng

của sung huyết tĩnh mạch thận. Ngoài ra, mô hình hồi quy logistic đa biến dự báo sung huyết tĩnh mạch thận, CA125 là biến số tiên đoán độc lập (OR:1,39; KTC 95%: 1,08 đến 1,77; $P = 0,008$) và là yếu tố đóng góp mạnh nhất sung huyết tĩnh mạch thận với hệ số xác định bội (R^2 : 0,475). Do liên quan với sung huyết, CA125 được xác định là dấu ấn sinh học sử dụng trong tiên lượng trên bệnh nhân suy tim cấp.

1.4.1.2. CA125 phân tầng nguy cơ tử vong và tái nhập viện trên bệnh nhân suy tim cấp

CA125 liên quan tử vong và tái nhập viện trên bệnh nhân suy tim cấp

CA125 liên quan với tử vong trên bệnh nhân suy tim cấp. Nunez J (2007)[88] thực hiện nghiên cứu trên 529 bệnh nhân nhập viện vì suy tim cấp tại Tây Ban Nha. CA125 được xét nghiệm trong 48 ± 12 giờ sau khi nhập viện. Trong nghiên cứu này, tác giả ghi nhận có 66% bệnh nhân với CA125 >35 U/mL và 16,8% bệnh nhân tử vong trong 6 tháng. Tác giả phân tích CA125 theo khoảng tứ phân vị và nhận thấy nguy cơ tử vong trong vòng 6 tháng tăng theo khoảng tứ phân vị thứ hai, thứ ba và thứ tư so với phân vị thứ nhất (HR: 3,25; KTC 95%: 1,20 đến 8,79), (HR:4,91; KTC 95%: 1,88 đến 12,85) và (HR: 8,41; KTC 95%: 3,24 đến 21,79), theo thứ tự. Ngoài ra, nghiên cứu xác định ngưỡng tiên lượng tử vong của CA125 theo biến số liên tục, CA125 >60 U/mL tăng nguy cơ tử vong trên bệnh nhân suy tim cấp.

CA125 liên quan với tử vong và tái nhập viện trên bệnh nhân suy tim cấp. Tác giả Li KHC (2018)[89] thực hiện phân tích gộp gồm 16 nghiên cứu (15 nghiên cứu đoàn hệ và một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên) bao gồm 8.401 bệnh nhân suy tim cấp, nồng độ CA125 cao tăng nguy cơ tử vong 44% so với nhóm CA125 thấp (HR: 1,44; KTC 95%: 1,21 đến 1,72; với $P < 0,001$) và tăng 51% nguy cơ tái nhập viện do suy tim (HR: 1,51; KTC 95%: 1,11 đến 2,04; $P < 0,01$). Tác giả xác định CA125 có liên quan với dấu hiệu sung huyết, nồng độ CA125 cao hơn 54,8 U/mL ($P < 0,0001$) ở bệnh nhân tràn dịch màng phổi so với nhóm không tràn dịch.

Tiếp theo, Nunez J (2020)[21] xác định vai trò tiên lượng của CA125 trong nghiên cứu The BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure

(BIOSTAT-CHF), nghiên cứu trên 2.356 bệnh nhân suy tim cấp và suy tim ngoại trú nặng từ 69 bệnh viện tại 11 quốc gia ở Châu Âu trong dân số phát triển mô hình, và 1.738 bệnh nhân từ 6 bệnh viện tại Scotland và Anh trong dân số kiểm định. Tác giả nhận thấy CA125 liên quan với tử vong và biến cố gộp (tử vong hoặc tái nhập viện do suy tim) trong cả hai dân số nghiên cứu. Nguy cơ tử vong và tái nhập viện do suy tim tăng khi CA125 ở khoảng tứ phân vị thứ ba và thứ tư so với khoảng tứ phân vị thứ nhất. Ngoài ra, tác giả xác định nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân tăng 18% mỗi logCA125 (HR:1,18; KTC 95%: 1,09 đến 1,28; $P < 0,001$) và gia tăng 15% nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân hoặc nhập viện do suy tim mỗi logCA125 (HR:1,15; KTC 95%: 1,09 đến 1,21, $P < 0,001$) trong dân số phát triển mô hình. Kết quả tương tự cũng được báo cáo trong dân số kiểm định. Đặc biệt, nghiên cứu xác định gia tăng nguy cơ tử vong và tái nhập viện tuyến tính với nồng độ CA125 khi CA125 tăng đến 200 U/mL. Trong nghiên cứu này, giá trị tiên lượng của CA125 độc lập với sung huyết hệ thống nặng. Ngoài ra, Nunez J cũng nhận thấy CA125 gia tăng khả năng phân định mô hình khi kết hợp với mô hình BIOSTAT-CHF với tử vong do mọi nguyên nhân ((IDI: 0,008; KTC 95%: 0,001 đến 0,020; $P = 0,010$) và (cNRI: 0,137; KTC 95%: 0,073 đến 0,184; $P < 0,001$)) và tử vong hoặc tái nhập viện do suy tim ((IDI: 0,009; KTC 95%: 0,003 đến 0,017; $P < 0,010$) và (cNRI: 0,104; KTC 95%: 0,061 đến 0,150; $P = 0,003$)).

CA125 liên quan với tử vong ở bệnh nhân lớn tuổi. Llacer P (2022)[19] nghiên cứu với 359 bệnh nhân suy tim cấp trên 70 tuổi. Nghiên cứu này theo dõi hai kết cục tử vong và tái nhập viện. Trong 1 năm theo dõi, có 24,2% bệnh nhân tử vong. Tỷ lệ tử vong của bệnh nhân tăng theo khoảng tứ phân vị của CA125 từ phân vị thứ nhất đến thứ tư (14,4%, 26,7%, 26,7% và 29,2%; $P = 0,09$, theo thứ tự). Trong phân tích đa biến, CA125 cao liên quan với nguy cơ tử vong cao ($P = 0,009$) và có khuynh hướng liên quan với kết cục tái nhập viện ($P = 0,089$).

Bảng 1.2 Nghiên cứu CA125 trên bệnh nhân suy tim cấp

Tác giả	Thiết kế nghiên cứu	Cỡ mẫu	Ngưỡng quyết định	Biến cố	Kết cục
Nunez J (2007) ^[88]	Đoàn hệ tiến cứu	529	35 U/mL	Tử vong	CA125 liên quan tử vong.
Li KHC (2018) ^[89]	Phân tích gộp	8.401 (16 nghiên cứu)		Tử vong, tái nhập viện	CA125 liên quan tử vong và tái nhập viện.
Nunez J (2020) ^[21]	Đoàn hệ tiến cứu đa trung tâm	2.356	Tứ phân vị, liên tục	Tử vong, tái nhập viện	CA125 liên quan tử vong và kết cục gộp (tử vong và tái nhập viện). CA125 liên quan thuận với chỉ số sung huyết.
Llacer P (2022) ^[19]	Đoàn hệ tiến cứu, đa trung tâm	359	Liên tục	Tử vong, tái nhập viện	CA125 liên quan tử vong nhưng không liên quan tái nhập viện trên bệnh nhân cao tuổi.

Động học CA125 liên quan tử vong và tái nhập viện trên bệnh nhân suy tim cấp

Nhiều nghiên cứu thể hiện sự thay đổi CA125 liên quan với kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp (Bảng 1.3). Nunez J (2012)[90] nghiên cứu trên 293 bệnh nhân suy tim cấp tại bệnh viện thuộc trường đại học tại Tây Ban Nha, CA125 được xét nghiệm tại thời điểm xuất viện và 31 ngày sau xuất viện. Tác giả chia bệnh nhân thành bốn nhóm theo hai thời điểm này, với ngưỡng quyết định CA125 là 35 U/mL. Trong mô hình hồi quy Cox, CA125 giảm nhưng không bình thường tăng nguy cơ tử vong 2,4 lần (HR: 2,41; KTC 95%: 1,40 đến 4,17; $P = 0,002$), CA125 tăng nhẹ gia tăng nguy cơ tử vong 2,3 lần (HR: 2,33; KTC 95%: 1,14 đến 5,39; $P = 0,022$) và CA125 tăng cao gia tăng nguy cơ tử vong 3 lần (HR: 3,33; KTC 95%: 1,89 đến 5,88; $P < 0,001$). Mặt khác, tác giả nhận thấy sự thay đổi của CA125 theo nhóm (thống kê C: 0,792)

có khả năng tiên lượng tốt hơn thay đổi CA125 theo giá trị tương đối (thống kê C: 0,776) và tuyệt đối (thống kê C: 0,765).

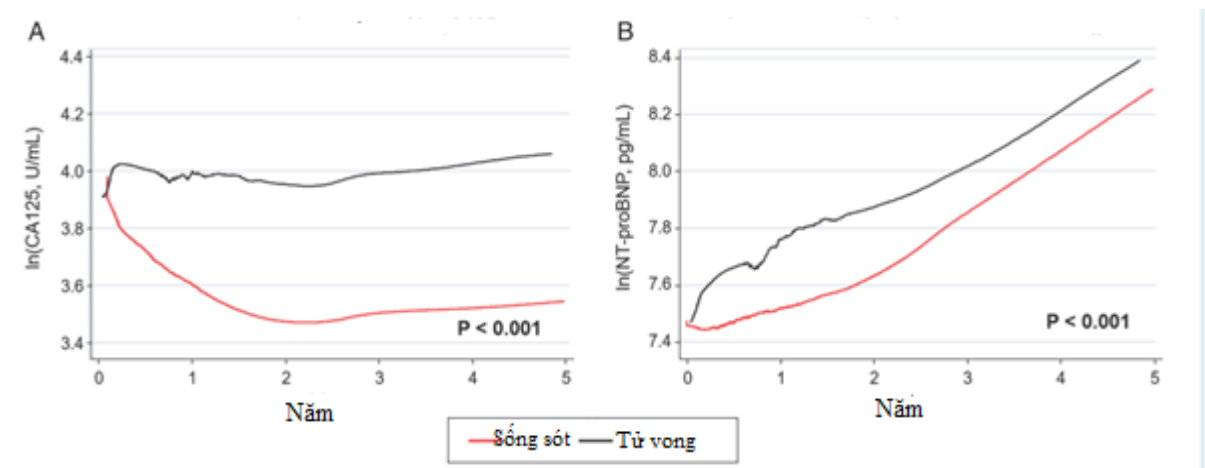
Bảng 1.3 Động học CA125 và kết cục lâm sàng

Tác giả	Thiết kế nghiên cứu	Cỡ mẫu	Thời gian theo dõi	Thời điểm xét nghiệm CA125	Biến cố	Kết quả
Nunez J (2012)[90]	Đoàn hệ	293	18 tháng	Trước xuất viện và tái khám lần đầu.	Tử vong	Tăng CA125 tăng nguy cơ tử vong. Thay đổi theo phân nhóm tiên lượng tử vong tốt hơn theo giá trị tuyệt đối hoặc tương đối.
Minana Escriva G (2012)[91]	Đoàn hệ	293	6 tháng	Trước xuất viện và tái khám lần đầu.	Tái nhập viện	Tăng CA125 liên quan tăng nguy cơ tái nhập viện do suy tim.
Nunez J (2017)[22]	Đoàn hệ	946	2,6 năm	CA125 xét nghiệm ba lần	Tử vong	Tăng CA125 tăng nguy cơ tử vong.
Lourenco P (2022)[92]	Đoàn hệ tiên cứu	262	1 năm	Tại nhập viện và sau xuất viện	Tử vong	Tăng CA125 tăng nguy cơ tử vong khi bệnh nhân nằm viện trên 10 ngày.

Tương tự, tăng CA125 liên quan với tăng nguy cơ tái nhập viện do suy tim. Minana Escriva G (2012)[91] nghiên cứu trên 293 bệnh nhân suy tim cấp với 18,4% bệnh nhân tái nhập viện trong 6 tháng, CA125 được xét nghiệm hai lần trong nội viện và 31 ngày sau xuất viện. Tác giả nhận thấy nguy cơ tái nhập viện gia tăng theo sự gia tăng của CA125 tại hai lần xét nghiệm. Nguy cơ tái nhập viện tăng gấp ba lần ở

bệnh nhân có CA125 >35 U/mL tại thời điểm xét nghiệm lần hai so với CA125 ≤35 U/mL tại hai thời điểm này (HR: 3,06; KTC 95%: 1,79 đến 5,23; $P < 0,001$).

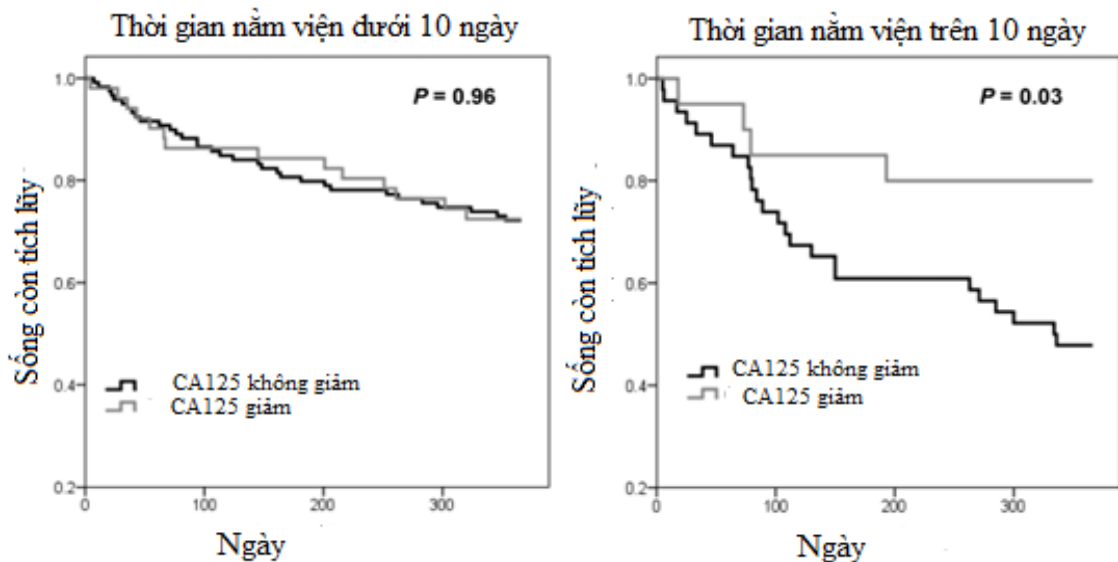
Theo dõi động học CA125 là yếu tố tiên đoán mạnh tử vong trên bệnh nhân suy tim cấp. Nunez J (2017)[22] nghiên cứu trên 946 bệnh nhân suy tim cấp tại bệnh viện thuộc trường đại học tại Tây Ban Nha, nghiên cứu xác định nồng độ CA125 cao ở nhóm tử vong hơn so với nhóm còn sống (Biểu đồ 1.1). Bệnh nhân ở nhóm còn sống có nồng độ CA125 giảm nhanh, mức giảm này nhiều nhất trong 1 tháng đầu tiên sau xuất viện. Ngược lại, nhóm bệnh nhân tử vong có nồng độ CA125 duy trì ở mức cao và không giảm khi kết thúc nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, nồng độ NT-proBNP liên quan thuận với nguy cơ tử vong, nhưng ngược lại với sự thay đổi CA125, sự khác biệt nồng độ NT-proBNP giữa nhóm tử vong và sống sót không rõ nét và yếu theo thời gian. Đặc biệt, sự thay đổi từ cao xuống thấp hay từ thấp lên cao của CA125 trong suốt quá trình theo dõi có liên quan mạnh với nguy cơ tử vong ở bệnh nhân suy tim cấp.



Biểu đồ 1.1 Phân tích sống còn. Theo trung bình lnCA125 (A) và trung bình ln (NT-proBNP) (B).

“Nguồn: Nunez J, 2017”[22]

Ngoài ra, giảm CA125 liên quan với tử vong khi bệnh nhân nhập viện trên 10 ngày. Lourenço P (2022)[92] nghiên cứu trên 262 bệnh nhân suy tim cấp tại một bệnh viện thuộc trường đại học ở Bồ Đào Nha, CA125 được xét nghiệm hai lần tại thời điểm nhập viện và sau xuất viện, có 31,8% bệnh nhân tử vong trong 1 năm. Tác giả nhận thấy CA125 tại thời điểm nhập viện hoặc xuất viện có liên quan với tử vong, tăng CA125 khi sử dụng ngưỡng 35 U/mL và 60 U/mL hoặc phân tích CA125 như biến số liên tục đều gia tăng nguy cơ tử vong hơn hai lần. Giảm CA125 tại thời điểm xuất viện so với nhập viện, giảm 68% nguy cơ tử vong khi bệnh nhân có thời gian nằm viện trên 10 ngày (HR: 0,32; KTC 95%: 0,11 đến 0,93; $P = 0,04$); tuy nhiên, giảm CA125 không có ý nghĩa tiên lượng tử vong khi bệnh nhân có thời gian nằm viện dưới 10 ngày (Biểu đồ 1.2).



Biểu đồ 1.2 Biểu đồ phân tích sống còn trên bệnh nhân có CA125 giảm và không giảm trong quá trình nhập viện.

“Nguồn: Lourenço P, 2022”[92]

Kết hợp CA125 và peptide natri niệu trong tiên lượng bệnh nhân suy tim cấp

CA125 gia tăng khả năng tiên lượng khi kết hợp với peptide natri niệu (Bảng 1.4). Nunez J (2010)[23] nghiên cứu trên 1.111 bệnh nhân suy tim cấp tại một bệnh viện thuộc trường đại học ở Tây Ban Nha. CA125 và BNP được xét nghiệm 72 ± 12 giờ sau khi nhập viện. Trong nghiên cứu này, tác giả phân tích CA125 và BNP theo bốn phân nhóm với ngưỡng quyết định CA125 (60 U/mL) và BNP (350 pg/mL) bao gồm: CA125 thấp và BNP thấp, CA125 thấp và BNP cao, CA125 cao và BNP thấp và CA125 cao và BNP cao. So với nhóm tham chiếu CA125 thấp và BNP thấp, nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân trong 6 tháng gia tăng gấp bốn lần ở nhóm CA125 cao và BNP cao (aHR: 4,05; KTC 95%: 2,54 đến 6,45; $P < 0,001$), tăng 1,7 lần nhóm CA125 thấp và BNP cao (aHR: 1,71; KTC 95%: 1,00 đến 2,93; $P = 0,050$) và tăng gấp 2,1 lần nhóm CA125 cao và BNP thấp (aHR: 2,1; KTC 95%: 1,30 đến 3,39; $P = 0,002$). Ngoài ra, phân tích CA125 theo biến số liên tục, nguy cơ tử vong trong 6 tháng trên bệnh nhân suy tim cấp tăng 1,5 lần khi tăng mỗi logCA125 (aHR: 1,54; KTC 95%: 1,24 đến 1,91; $P = 0,001$). Khi thêm CA125 vào mô hình lâm sàng và BNP cải thiện khả năng phân định tử vong do mọi nguyên nhân với IDI = 10,4% ($P < 0,001$).

Tương tự, Yoon JY (2019)[24] nhận thấy kết hợp CA125 với NT-proBNP liên quan đến kết cục tử vong và cải thiện phân định tử vong trên bệnh nhân suy tim cấp. Nghiên cứu hồi cứu thực hiện tại Bệnh viện Đại học quốc gia Kyungpook tại Hàn Quốc. Nghiên cứu trên 413 bệnh nhân suy tim cấp với thời gian theo dõi trong 2 năm. Tác giả ghi nhận có 26% bệnh nhân tử vong. Trong nghiên cứu này, CA125 có khả năng phân định tử vong với AUC = 0,635 và ngưỡng quyết định CA125 = 54,5 U/mL có độ nhạy 61,8% và độ đặc hiệu 58,6%. Với NT-proBNP, khả năng phân định tử vong với AUC = 0,666 và ngưỡng quyết định NT-proBNP = 5.269 pg/mL có độ nhạy 58,6% và độ đặc hiệu 68,5%. Tác giả chia bệnh nhân thành bốn nhóm theo CA125 và NT-proBNP, trên đường biểu diễn sống còn Kaplan-Meier, nhóm NT-proBNP thấp và CA125 thấp có tỉ lệ sống còn cao nhất (87,9%), nhóm NT-proBNP

thấp và CA125 cao (76,1%), NT-proBNP cao và CA125 thấp (64,7%) và tỉ lệ sống còn thấp nhất ở nhóm có 2 dấu ấn sinh học cao (54,3%) với khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P < 0,001$). Kết hợp CA125 và NT-proBNP vào mô hình tiên lượng cải thiện phân định của mô hình này (NRI: 0,456, $P < 0,001$ và IDI: 0,025, $P = 0,004$).

Khả năng tiên lượng của CA125 hơn NT-proBNP trên bệnh nhân hở van ba lá nặng. Soler M (2020)[93] nghiên cứu trên 2.961 bệnh nhân suy tim cấp tại bệnh viện thuộc trường đại học ở Tây Ban Nha, có 10,1% bệnh nhân có hở van ba lá nặng. Theo dõi trung vị 3,3 năm, có 61,5% bệnh nhân tử vong. Trong nghiên cứu này, tác giả xác định NT-proBNP có liên quan tuyến tính với nguy cơ tử vong trên bệnh nhân có hở van ba lá nặng (HR:1,27; KTC 95%: 1,20 đến 1,35; $P < 0,001$), nhưng không liên quan với bệnh nhân không hở van ba lá nặng ($P = 0,308$). Tuy nhiên, CA125 có liên quan với tử vong ở tất cả các phân nhóm (HR: 1,12; KTC 95%: 1,07 đến 1,17; $P < 0,001$) và hiệu quả tiên lượng cao hơn ở nhóm bệnh nhân có hở van ba lá nặng (HR: 1,28; KTC 95%: 1,11 đến 1,47; $P < 0,001$).

Tương tự, khả năng tiên lượng của CA125 hơn NT-proBNP trên bệnh nhân suy thận. De la Espriella R (2022)[18] thực hiện nghiên cứu trên 4.595 bệnh nhân suy tim cấp tại Tây Ban Nha, NT-proBNP và CA125 được xét nghiệm tại thời điểm nhập viện. Sau thời gian theo dõi 1 năm, có 16,3% bệnh nhân tử vong do mọi nguyên nhân và 12,5% tử vong do nguyên nhân tim mạch. Tác giả nhận thấy CA125 và NT-proBNP liên quan với tử vong do mọi nguyên nhân và tử vong do tim mạch. Tuy nhiên, khi phân tích dưới nhóm theo chức năng thận, NT-proBNP có khả năng tiên lượng tử vong khi chức năng thận bình thường hoặc giảm nhẹ và khả năng tiên lượng giảm khi độ lọc cầu thận ước đoán < 45 mL/phút/1,73 m². Ngược lại, CA125 có khả năng tiên lượng tốt ở tất cả các mức độ lọc cầu thận.

Bảng 1.4 Kết hợp CA125 và peptide natri niệu trong tiên lượng trên bệnh nhân suy tim cấp

Tác giả	Thiết kế nghiên cứu	Cỡ mẫu	Ngưỡng quyết định CA125	Biên cố	Kết cục
Nunez J (2010)[23]	Đoàn hệ tiền cứu	1.111	Chia thành 4 nhóm, CA125 = 60 U/mL và BNP = 350 pg/mL	Tử vong	Kết hợp CA125 và BNP liên quan tốt với tử vong, CA125 cải thiện phân định tử vong.
Yoon JM (2019)[24]	Đoàn hệ hồi cứu	413	Chia thành 4 nhóm, CA125 = 54,5 U/mL và NT-proBNP = 5.269 pg/mL	Tử vong	Kết hợp CA125 và NT-proBNP liên quan tốt với tiên lượng tử vong, CA125 và NT-proBNP cải thiện phân định tử vong.
Soler M (2020)[93]	Đoàn hệ tiền cứu	2.961	Liên tục	Tử vong	NT-ProBNP không liên quan với tử vong trên bệnh nhân hở van ba lá nặng. CA125 liên quan tử vong và tương quan mạnh với bệnh nhân có hở van ba lá nặng.
De la Espriella R (2022)[18]	Đoàn hệ hồi cứu	4.595	Liên tục	Tử vong	NT-proBNP liên quan tuyến tính với tử vong nhưng giảm khi bệnh nhân suy thận. CA125 liên quan với tử vong trong tất cả phân nhóm theo chức năng thận.

1.4.2. Nghiên cứu trong nước

Tại Việt Nam, nghiên cứu pilot của Nguyen Ngoc Dang H [1] trên 80 bệnh nhân (có 25 bệnh nhân suy tim cấp) tại Bệnh viện Trung ương Huế. Nghiên cứu nhận thấy nồng độ CA125 cao hơn trên bệnh nhân suy tim cấp so với suy tim mạn (127,5 U/ml so với 15,8 U/ml, $P < 0,001$, theo thứ tự) và nhóm chứng (127,5 U/ml so với 10,4 U/ml, $P < 0,001$). Bệnh nhân suy tim cấp có CA125 gia tăng sau 7 ngày điều trị sẽ tăng nguy cơ tử vong nội viện so với nhóm có CA125 giảm (HR: 37,50, $P = 0,022$) và nồng độ CA125 liên quan tuyến tính với nguy cơ tử vong trên bệnh nhân suy tim cấp. Mặc dù vậy, nghiên cứu trên có cỡ mẫu nhỏ và nghiên cứu với thời gian ngắn, bệnh nhân suy tim cấp không chỉ gia tăng tử vong nội viện mà các biến cố sẽ gia tăng trong giai đoạn sau xuất viện. Chính vì vậy cần có nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian dài hơn sau xuất viện.

Hiện nay, điều trị suy tim có nhiều tiến bộ bao gồm các thuốc điều trị, phát triển dụng cụ và chương trình quản lý suy tim[26,59]. Do đó, có thể có những thay đổi về khả năng tiên lượng dựa vào CA125 trên dân số suy tim cấp. Ngoài ra, CA125 chưa được khuyến cáo trong chẩn đoán, điều trị, hoặc tiên lượng trên bệnh nhân suy tim. Chính vì vậy, cần có nghiên cứu khẳng định vai trò CA125 trên dân số suy tim cấp tại Việt Nam.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế theo nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu. Chúng tôi thu thập dữ liệu liên tục từ các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Thiết kế nghiên cứu này cho phép ước lượng được thời điểm xảy ra tử vong và tái nhập viện do suy tim, xác suất tử vong và tái nhập viện do suy tim trên bệnh nhân suy tim cấp. Dữ liệu nghiên cứu thu được theo thiết kế này cho phép kiểm định giả thuyết nghiên cứu đã đặt ra.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Dân số mục tiêu

Bệnh nhân ≥ 18 tuổi được chẩn đoán suy tim cấp

2.2.2. Dân số chọn mẫu

Bệnh nhân ≥ 18 tuổi được chẩn đoán suy tim cấp, nhập Khoa Nội tim mạch Bệnh viện Nhân dân Gia Định từ tháng 14/2/2022 đến 30/11/2023.

2.2.3. Tiêu chí chọn vào

- Bệnh nhân suy tim nhập viện với chẩn đoán suy tim cấp bao gồm suy tim mới hoặc đợt mất bù cấp trên nền suy tim mạn, theo tiêu chuẩn Hội Tim Châu Âu (2021)[26] :
 - (1) Triệu chứng liên quan đến quá tải dịch và giảm tưới máu[94]: (a) triệu chứng cơ năng: khó thở, ho, khò khè, phù chân, báng bụng, thay đổi tri giác, chóng mặt; (b) triệu chứng thực thể: ran ở phổi, tràn dịch màng phổi, phù ngoại biên, báng bụng, tăng cân, tĩnh mạch cảnh nổi tư thế 45^0 , phản hồi gan tĩnh mạch cảnh dương tính, tiếng ngựa phi T3, lạnh chi, da tái nhợt.
 - (2) Bằng chứng sung huyết trên X-quang ngực: tái phân bố tuần hoàn phổi, phù mô kẽ, phù phế nang, tràn dịch màng phổi, và bóng tim to[85].
 - (3) Tăng peptide natri niệu với NT-proBNP > 2.000 pg/ml[21,95].

Suy tim cấp là chẩn đoán lâm sàng, không có tiêu chuẩn vàng. Do đó, bệnh nhân được chẩn đoán suy tim cấp khi thỏa càng nhiều các tiêu chuẩn trên.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2.4. Tiêu chí loại ra

Các bệnh nhân sau đây không được đưa vào nghiên cứu:

- Hội chứng vành cấp
- Bệnh thận mạn giai đoạn cuối
- Xơ gan Child-Pugh C
- Bệnh nhân có kỳ vọng sống < 1 năm
- Phụ nữ có thai
- Ung thư
- U nang buồng trứng
- U xơ tử cung
- Viêm vùng chậu

Trong đó, các bệnh lý ung thư được chẩn đoán dựa vào tiền sử, lâm sàng và cận lâm sàng phù hợp. Đối với bệnh nhân nghi ngờ bệnh lý phụ khoa, bệnh nhân sẽ được siêu âm bụng hoặc siêu âm đầu dò âm đạo và được bác sĩ chuyên khoa sản phụ khoa xác định chẩn đoán.

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu tại Khoa Nội tim mạch, Bệnh viện Nhân dân Gia Định. Bệnh viện Nhân dân Gia Định là bệnh viện đa khoa tuyến cuối, thuộc Thành phố Hồ Chí Minh (Việt Nam). Bệnh viện có qui mô 1.500 giường bệnh, là nơi kết hợp giữa thực hành và giảng dạy, phục vụ cho khoảng hơn 8 triệu dân Thành phố Hồ Chí Minh (số liệu 2019). Khoa Nội tim mạch có 5.475 đến 7.300 bệnh nhân nhập viện, trong đó có 730 đến 1.460 bệnh nhân nhập viện do suy tim cấp trong một năm (số liệu 2019).

Nghiên cứu bắt đầu chọn bệnh liên tiếp từ 14/02/2022, kết thúc lấy mẫu 27/11/2022 và kết thúc nghiên cứu vào 30/11/2023.

Thời gian theo dõi một bệnh nhân trong 12 tháng từ khi bệnh nhân nhập viện và tham gia nghiên cứu.

2.4. Cỡ mẫu của nghiên cứu

Chúng tôi tính cỡ mẫu cần thiết theo 3 mục tiêu nghiên cứu:

2.4.1.1. Mục tiêu 1

Theo nghiên cứu của Nunez J (2020)[21] và Miñana G (2020)[78], chúng tôi xác định 14 biến số (tuổi, chỉ số khối cơ thể, tần số tim, huyết áp tâm thu, chỉ số sung huyết, phù chi dưới, NT-proBNP, độ lọc cầu thận ước đoán, natri huyết thanh, đường kính nhĩ trái, áp lực tâm thu động mạch phổi, phân suất tổng máu thất trái, sự dịch chuyển vòng van ba lá trong thì tâm thu, hở van ba lá) trong mô hình hồi qui tuyến tính với CA125 là biến số phụ thuộc. Dựa vào công thức ước lượng cỡ mẫu với m biến số độc lập và 1 biến số phụ thuộc trong mô hình hồi qui tuyến tính đa biến[96]. Chúng tôi ước tính cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu là 118 bệnh nhân.

$$n > 104 + m$$

m: số yếu tố tiên đoán trong mô hình hồi qui tuyến tính = 14

2.4.1.2. Mục tiêu 2 và mục tiêu 3

Cỡ mẫu cần thiết để xác định mối tương quan của CA125 hoặc kết hợp CA125 với NT-proBNP với kết cục tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim. Đây là phân tích sống còn, chúng tôi dựa vào công thức ước lượng cỡ mẫu cho phân tích sống còn của Schoenfeld DA[97].

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (HR + 1)^2}{(2 - p_1 - p_2)(HR - 1)^2}$$

Trong đó:

- $\alpha = 0,01$, $Z = 2,576$. $\beta = 0,05$, $Z = 1,645$.
- p_1 : tỉ lệ tử vong ở nhóm CA125 thấp, hoặc CA125 thấp và NT-proBNP thấp.
- p_2 : tỉ lệ tử vong ở nhóm CA125 cao, hoặc CA125 cao và NT-proBNP cao.

Mục tiêu 2: Theo số liệu từ nghiên cứu Lourenco P (2022)[92] tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân trong vòng 1 năm là 31,8%. Trong nghiên cứu này, CA125 tại thời điểm nhập viện cao (CA125 \geq 35 U/mL) tăng hơn hai lần nguy cơ tử vong trong 1 năm so với nhóm CA125 thấp (HR: 2,25; KTC 95%: 1,30 đến 3,88; $P = 0,004$). Từ công thức $HR = \frac{\ln(0,318)}{\ln(p_2)} = 2,25$, chúng tôi tính $p_2 = 0,601$. Với $\alpha = 0,01$, $\beta = 0,05$ (Power = 0,95), cỡ mẫu là 112 bệnh nhân cho mỗi nhóm. Ước lượng cỡ mẫu cho nghiên cứu là 224 bệnh nhân.

Mục tiêu 3: Chúng tôi dựa vào số liệu từ nghiên cứu của Joon JY (2019)[24] với biến cố tử vong do mọi nguyên nhân, tỉ lệ tử vong ở nhóm có CA125 và NT-proBNP thấp là 12,1% và nhóm có cả hai dấu ấn sinh học tăng là 45,7%. Chúng tôi tính $HR = \frac{\ln(0,121)}{\ln(0,457)} = 2,69$, với $\alpha = 0,01$ và $\beta = 0,05$ (Power = 0,95). Chúng tôi ước lượng cỡ mẫu cần thiết cho mỗi nhóm là 60 bệnh nhân. Tổng số mẫu cần thiết là 120 bệnh nhân.

Giả định bệnh nhân ngừng tham gia nghiên cứu 10%. Chúng tôi tính cỡ mẫu hiệu chỉnh[98]: n hiệu chỉnh = $\frac{n}{1-p}$, với p : tỉ lệ mất mẫu trong quá trình theo dõi. chúng tôi tính cỡ mẫu của toàn bộ nghiên cứu $n = 249$ bệnh nhân.

2.5. Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc

2.5.1. Biến số liên quan đến kết cục theo dõi

Tiêu chí đánh giá chính:

- Thời gian từ khi tham gia nghiên cứu đến khi xuất hiện biến cố đầu tiên bao gồm tử vong do tim mạch, tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim.

Tiêu chí đánh giá phụ:

- Thời gian từ khi tham gia nghiên cứu đến khi xuất hiện biến cố tử vong do tim mạch
- Tỉ lệ tử vong do tim mạch
- Tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân
- Tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim

Tử vong

Tử vong được xác định bằng cách liên hệ với bệnh nhân hoặc thân nhân qua số điện thoại, địa chỉ hoặc hồ sơ tử vong trong bệnh viện. Bệnh nhân được xem là tử vong khi có một trong các tiêu chuẩn sau: (1) bệnh nhân tử vong trong bệnh viện do bất kỳ nguyên nhân nào, hoặc (2) giấy chứng tử. Tử vong trong ngày đầu tiên nhập viện được gọi là tử vong ngày 0. Bệnh nhân còn tiếp tục điều trị được ghi nhận là còn sống.

Nguyên nhân tử vong được xác định theo hướng dẫn của Trường môn tim Hoa Kỳ (2014)[95] về định nghĩa biến cố trong các thử nghiệm lâm sàng, tử vong được xác định theo nhóm nguyên nhân:

- Tử vong do tim mạch bao gồm tử vong do những nguyên nhân sau: nhồi máu cơ tim, đột tử do tim, suy tim, đột quy, thủ thuật liên quan tim mạch, phình động mạch chủ, chèn ép tim cấp, thuyên tắc phổi hoặc bệnh động mạch ngoại biên.
- Tử vong không do tim mạch bao gồm tử vong do những nguyên nhân sau: hô hấp, suy thận, đường tiêu hóa, gan mật, tuyến tụy, nhiễm trùng, tự miễn, xuất huyết không liên quan tim mạch, thủ thuật hay phẫu thuật không liên quan tim mạch, chấn thương, tự tử, quá liều thuốc, thần kinh, ung thư.
- Tử vong không xác định nguyên nhân: khi bệnh nhân tử vong không thể xác định được một trong hai nhóm nguyên nhân trên hoặc tử vong không xác định được nguyên nhân rõ ràng.

Nhập viện do suy tim

Bệnh nhân nhập viện do triệu chứng nặng lên của suy tim gồm khó thở hoặc phù, thời gian nằm viện trên 24 giờ, và bệnh nhân phải điều trị với lợi tiểu, thuốc giãn mạch hoặc thuốc vận mạch đường tĩnh mạch.

Thời gian đến khi xuất hiện biến cố

Mỗi bệnh nhân được theo dõi trong vòng 12 tháng từ khi bệnh nhân nhập viện, hoặc đến khi bệnh nhân tử vong hoặc tái nhập viện lần đầu do suy tim.

Thời gian theo dõi được tính từ khi bệnh nhân nhập viện đến khi xuất viện biến cố đầu tiên là tử vong hoặc tái nhập viện do suy tim.

Mất dấu

Tất cả các hồ sơ của bệnh nhân khi tham gia nghiên cứu đều được yêu cầu ít nhất ba số điện thoại và địa chỉ thường trú. Bệnh nhân được xác định mất dấu trong quá trình theo dõi khi có tất cả các tiêu chuẩn sau: (1) chúng tôi không liên hệ được bằng số điện thoại 5 lần, (2) không liên hệ được bệnh nhân theo địa chỉ thường trú, và (3) không tìm được thông tin trên hệ thống quản lý dữ liệu y khoa của bệnh viện.

2.5.2. Biến số AHEAD

Thang điểm AHEAD được tính mỗi thành phần là một điểm bao gồm: A (atrial fibrillation, rung nhĩ), H (hemoglobin <130 g/L đối với nam và 120 g/L với nữ), E (elderly, cao tuổi >70 tuổi), A (abnormal renal parameters, suy thận, creatinin >130 $\mu\text{mol/l}$), và D (diabetes mellitus, đái tháo đường)[12].

AHEAD là biến số định tính gồm ba giá trị: (1) nguy cơ thấp, AHEAD = 0 đến 1 điểm, (2) nguy cơ trung bình, AHEAD = 2 đến 3 điểm, (3) nguy cơ cao, AHEAD = 4 đến 5 điểm.

2.5.3. Biến số liên quan đến đặc điểm lâm sàng

Tuổi: là biến số định lượng, được tính tròn năm, tính từ thời điểm bệnh nhân tử vong, tái nhập viện lần đầu hoặc kết thúc nghiên cứu trừ cho năm sinh.

Giới: là biến số định tính bao gồm hai giá trị nam hoặc nữ, được xác định theo chứng minh nhân dân.

Chỉ số khối cơ thể: là biến định lượng. Chỉ số khối cơ thể được tính bằng công thức: cân nặng (kilogram)/ (chiều cao)²(m). Số liệu về cân nặng và chiều cao được lấy khi bệnh nhân nhập viện.

Tần số tim: là biến số định lượng, được xác định bằng ống nghe tại thời điểm bệnh nhân nhập Khoa Nội tim mạch, đếm tần số tim trong một phút.

Huyết áp tâm thu và tâm trương: là biến số định lượng, được đo bằng tai nghe và máy đo huyết áp thủy ngân tại thời điểm bệnh nhân nhập viện. Mỗi bệnh nhân được đo 2 lần, giá trị huyết áp là trung bình của 2 lần đo.

- Huyết áp tâm thu được xác định dựa vào tiếng Korotkoff thứ 1.
- Huyết áp tâm trương được xác định khi mất tiếng Korotkoff.

Phù chi dưới: là biến số định tính bao gồm bốn giá trị: không phù, phù mắt cá, phù dưới gối hoặc phù trên gối. Xác định bằng cách ấn lõm mắt cá chân, cẳng chân, hoặc đùi[99].

Khó thở khi nằm: là biến số định tính bao gồm hai giá trị: có hoặc không

- Có: bệnh nhân có một trong các điều kiện sau: (1) bệnh nhân khó thở khi nằm ngửa, (2) khó thở phải nằm đầu cao $\geq 2 - 3$ gối hoặc ghé tựa để giảm khó thở[99].
- Không: nếu bệnh nhân không có các tiêu chuẩn trên.

Tĩnh mạch cảnh nổi: là biến số định tính bao gồm hai giá trị: có hoặc không

- Có[99]: quan sát thấy tĩnh mạch cảnh nổi khi bệnh nhân nằm ngửa với tư thế đầu cao 45^0 .
- Không: không thấy triệu chứng.

Chỉ số sung huyết: là biến số định lượng. Dựa vào 3 biến số khó thở khi nằm, phù chi dưới và tĩnh mạch cảnh nổi tư thế đầu cao 45^0 . Khó thở khi nằm và tĩnh mạch cảnh nổi được tính 1 điểm. Tuy nhiên, phù chi dưới được tính theo mức độ nặng: (1) không phù 0 điểm; (2) phù mắt cá chân 0,33 điểm; (3) phù dưới gối 0,66 điểm, (4) phù trên gối 1 điểm[21].

2.5.4. Biến số liên quan bệnh nền

Tăng huyết áp: biến định tính bao gồm hai giá trị: có hoặc không

- Có: bệnh nhân được chẩn đoán tăng huyết áp theo Hội Tim Châu Âu (2018)[100] bao gồm huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg tại ít nhất 2 lần đo; hoặc tăng huyết áp được chẩn đoán và điều trị với thuốc và/hoặc tiết chế.
- Không: nếu bệnh nhân không có các tiêu chuẩn trên.

Đái tháo đường típ 2: biến định tính bao gồm hai giá trị: có hoặc không

- Có: bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường theo tiêu chuẩn Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (2020)[101] bao gồm bệnh nhân có triệu chứng tăng glucose huyết (ăn nhiều, uống nhiều, tiểu nhiều, sụt cân) và ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau: (1) glucose bất kì ≥ 200 mg/dl, (2) glucose đói ≥ 126 mg/dl, (3) glucose huyết sau 2 giờ uống 75g glucose ≥ 200 mg/dl, (4) HbA1c $\geq 6,5\%$. Nếu bệnh nhân không có triệu chứng tăng đường huyết, các tiêu chuẩn trên cần được thực hiện lần 2. Hoặc được chẩn đoán đái tháo đường trước.
- Không: không có các tiêu chuẩn trên

Bệnh mạch vành: biến định tính bao gồm hai giá trị: có hoặc không

- Có: nếu bệnh nhân có một trong các tiêu chuẩn sau khi chụp mạch vành xâm lấn: (1) hẹp $\geq 50\%$ thân chung, (2) hẹp $\geq 70\%$ động mạch vành khác, (3) phân suất dự trữ lưu lượng (fractional flow reserve, FFR) của mạch vành $< 0,80$. Nếu bệnh nhân không chụp mạch vành xâm lấn, bệnh mạch vành được xác định khi có một trong các tiêu chuẩn sau: (1) nhồi máu cơ tim trước đây, với sóng Q bệnh lý và /hoặc khuyết xạ cố định, (2) tiền sử tái thông mạch vành, (3) chụp cắt lớp vi tính mạch vành hẹp có ý nghĩa hoặc dương nghiệm với phương pháp hình ảnh không xâm lấn [99]; hoặc được chẩn đoán trước đây.
- Không: Không có các tiêu chuẩn trên.

Bệnh van tim: là biến định tính bao gồm hai giá trị: có hoặc không

- Có: nếu bệnh nhân có bằng chứng của tổn thương van tim nguyên phát theo Hội Siêu âm tim Hoa Kỳ bao gồm một trong các tiêu chuẩn sau : (1) bệnh nhân có hở trung bình đến nặng van động mạch chủ, van hai lá hoặc van ba lá[102], (2) bệnh nhân có hẹp từ nhẹ đến nặng van hai lá, van động mạch chủ[103]; hoặc được chẩn đoán trước đây.
- Không: không có các tiêu chuẩn trên.

Rung nhĩ: biến định tính bao gồm hai giá trị: có hoặc không

- Có: rung nhĩ được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Hội Tim Châu Âu (2020)[104]: điện tâm đồ 12 chuyển đạo hoặc một chuyển đạo trên điện tâm đồ ≥ 30 giây với đặc điểm không có sóng P thay bằng sóng f lẫn tẩn, biên độ cao thấp khác nhau và khoảng R-R không đều; rung nhĩ kịch phát hoặc được chẩn đoán trước đây.
- Không: không có các tiêu chuẩn trên.

Đột quy thiếu máu: biến định tính bao gồm hai giá trị: có hoặc không

- Có: bệnh nhân chẩn đoán đột quy thiếu máu trước đây, hoặc đột quy mới được chẩn đoán với một trong các tiêu chuẩn sau: (1) mất chức năng thần kinh do nhồi máu động mạch võng mạc, động mạch đốt sống và động mạch não; hoặc (2) nhồi máu não thâm lặng: khi có bằng chứng hình ảnh học nhưng không có triệu chứng thần kinh[99]; hoặc được chẩn đoán trước đây.
- Không: không có các tiêu chuẩn trên.

Đột quy xuất huyết: biến định tính bao gồm hai giá trị: có hoặc không

- Có: bệnh nhân được chẩn đoán đột quy xuất huyết não trước đây, hoặc được chẩn đoán với mất chức năng thần kinh đột ngột do xuất huyết vào nhu mô não, não thất hoặc khoang dưới nhện nhưng không do chấn thương[99]; hoặc được chẩn đoán trước đây.
- Không: không có các tiêu chuẩn trên.

Hen phế quản: biến định tính bao gồm hai giá trị: có hoặc không

- Có: bệnh nhân được chẩn đoán theo hướng dẫn của Sáng kiến toàn cầu về hen (2021)[105] bao gồm: triệu chứng cơ năng và thực thể của hen phế quản và có bằng chứng đáp ứng với thuốc giãn phế quản qua đo chức năng hô hấp; hoặc được chẩn đoán trước.
- Không: không có các tiêu chuẩn trên.

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính: biến định tính bao gồm hai giá trị: có hoặc không

- Có: bệnh nhân được chẩn đoán theo hướng dẫn của Chiến lược toàn cầu về bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (2021)[106] bao gồm: triệu chứng cơ năng và thực thể

của bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính và có bằng chứng hội chứng tắc nghẽn qua đo chức năng hô hấp; hoặc được chẩn đoán bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính trước.

- Không: không có các tiêu chuẩn trên.

Bệnh thận mạn: Biến định tính bao gồm hai giá trị: có hoặc không. Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh thận mạn theo hướng dẫn Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (2012) với bất thường cấu trúc và chức năng thận kéo dài >3 tháng.

- Có: bệnh nhân có một trong các tiêu chuẩn sau kéo dài >3 tháng: (1) tiểu albumin (albumin niệu ≥ 30 mg/24 giờ, tỉ số albumin/creatinin niệu ≥ 30 mg/g), (2) cặn lắng nước tiểu bất thường, (3) bệnh lý ống thận gây rối loạn điện giải, (4) bệnh cấu trúc thận phát hiện bằng hình ảnh học, (4) tiền sử ghép thận, (5) độ lọc cầu thận ước đoán < 60 ml/phút/1,73m²; hoặc được chẩn đoán trước đây.
- Không: không có các tiêu chuẩn trên.

2.5.5. Biến số liên quan đến cận lâm sàng

Hemoglobin: là biến số định lượng, tính bằng đơn vị (g/L). Hemoglobin được xét nghiệm trong vòng 48 giờ từ khi bệnh nhân nhập viện.

Thiếu máu: là biến số định tính bao gồm hai giá trị: có hoặc không. Chẩn đoán thiếu máu theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới[107].

- Có: bệnh nhân có hemoglobin < 130 g/L ở nam và < 120 g/L ở nữ.
- Không: không có các tiêu chuẩn trên.

Creatinin huyết thanh: là biến định lượng, có đơn vị tính $\mu\text{mol/L}$. Creatinin huyết thanh được xét nghiệm trong vòng 48 giờ từ khi bệnh nhân nhập viện.

Độ lọc cầu thận ước đoán: là biến định lượng, có đơn vị mL/phút/1,73m² da. Độ lọc cầu thận ước đoán được xác định theo công thức CKD-EPI (2021)[108]. Công thức này được tính như sau:

$$\text{Độ lọc cầu thận ước đoán} = 142 \times \min(\text{creatinin huyết thanh}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{creatinin huyết thanh}/\kappa, 1)^{-1.2} \times 0,9938^{\text{tuổi}} \times \text{yếu tố giới.}$$

Trong đó:

- Creatinin huyết thanh (mg/dL)
- Min: tối thiểu là giá trị nhỏ nhất creatinin huyết thanh/kappa hoặc 1.
- Max: tối đa là giá trị lớn nhất creatinin huyết thanh/kappa hoặc 1.
- Đối với nữ, các giá trị sau sử dụng: yếu tố giới = 1,012; alpha = - 0,241; kappa = 0,7.
- Đối với nam, các giá trị sau sử dụng: yếu tố giới = 1; alpha = - 0,302; kappa = 0,9.

Natri huyết thanh: là biến định lượng, có đơn vị tính mmol/L. Natri huyết thanh được xét nghiệm trong 48 giờ từ khi bệnh nhân nhập viện.

Kali huyết thanh: là biến định lượng, có đơn vị tính mmol/L. Kali huyết thanh được xét nghiệm trong 48 giờ từ khi bệnh nhân nhập viện.

NT-proBNP: là biến định tính bao gồm hai giá trị: cao hoặc thấp dựa vào ngưỡng quyết định với tử vong do tim mạch, và tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim. NT-proBNP được xét nghiệm trong 48 giờ từ khi bệnh nhân nhập viện.

CA125: là biến định tính bao gồm hai giá trị: cao hoặc thấp dựa vào ngưỡng quyết định với tử vong do tim mạch, và tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim. CA125 được xét nghiệm tại hai thời điểm: (1) CA125 lần thứ nhất được xét nghiệm trong vòng 48 giờ từ khi bệnh nhân nhập viện, và (2) CA125 lần thứ hai xét nghiệm sau nhập viện 30 ngày.

2.5.6. Biến số liên quan đến siêu âm tim

Siêu âm tim được thực hiện trong suốt quá trình nằm viện. Trong đó các biến số siêu âm tim được đưa vào phân tích bao gồm các biến số đánh giá tim trái: phân suất tống máu thất trái, đường kính nhĩ trái; và biến số đánh giá tim phải: áp lực tâm thu động mạch phổi và hở van ba lá.

Phân suất tống máu thất trái: là biến định lượng, có đơn vị (%); và là biến định tính bao gồm ba giá trị: phân suất tống máu giảm, phân suất tống máu giảm nhẹ và phân suất tống máu bảo tồn. Phân loại này theo hướng dẫn của Hội Tim Châu Âu

(2021)[26]. Phân suất tổng máu thất trái được sử dụng theo phương pháp đo hai bình diện (Biplane).

- Cách đo thể tích thất trái: thể tích thất trái được đo bằng cách viên theo lớp nội mạc của buồng thất trái, ở mặt cắt bốn buồng từ mỏm vào thì tâm thu và tâm trương. Với mặt cắt hai buồng từ mỏm, đo theo phương pháp tương tự; từ đó, tính được phân suất tổng máu thất trái của mỗi bình diện.
- Cách tính phân suất tổng máu thất trái:
Phân suất tổng máu thất trái (%) = (thể tích cuối tâm trương – thể tích cuối tâm thu) ÷ thể tích cuối tâm trương x 100
- Phân suất tổng máu thất trái theo phương pháp hai bình diện bằng trung bình phân suất tổng máu của mặt cắt hai buồng và bốn buồng.

Đường kính nhĩ trái: là biến số định lượng, có đơn vị (mm). Đường kính nhĩ trái đo ở mặt cắt cạnh ức trực dọc theo phương pháp two-dimensiona (hai mặt phẳng)[109].

Áp lực tâm thu động mạch phổi: là biến định lượng, có đơn vị (mmHg). Áp lực tâm thu động mạch phổi được ước lượng qua đo phổ hở qua van ba lá theo công thức sau[110]:

$$\text{Áp lực tâm thu động mạch phổi} = 4 \times (\text{peak TRV}^2) + \text{áp lực tâm thu nhĩ phải}$$

Trong đó:

- Peak TRV: vận tốc tối đa qua phổ hở van ba lá đo bằng doppler liên tục.
- Áp lực nhĩ phải ước lượng theo đường kính tĩnh mạch chủ dưới và chỉ số xẹp tĩnh mạch chủ dưới (IVC collapsibility index) theo chu kỳ hô hấp (thì hít vào và thở ra); chỉ số này = (đường kính tĩnh mạch chủ dưới lớn nhất - đường kính tĩnh mạch chủ dưới nhỏ nhất) ÷ đường kính tĩnh mạch chủ dưới lớn nhất. Áp lực nhĩ phải được ước lượng theo những trường hợp sau[111]:
 - Áp lực tâm thu nhĩ phải = 3 mmHg: đường kính tĩnh mạch chủ dưới $\leq 2,1$ cm và chỉ số xẹp tĩnh mạch chủ dưới $> 50\%$.
 - Áp lực tâm thu nhĩ phải = 8 mmHg: đường kính tĩnh mạch chủ dưới $\leq 2,1$ cm và chỉ số xẹp tĩnh mạch chủ dưới $< 50\%$ hoặc đường kính tĩnh mạch chủ dưới $> 2,1$

cm và chỉ số xếp tĩnh mạch chủ dưới >50%.

- Áp lực tâm thu nhĩ phải = 15 mmHg: đường kính tĩnh mạch chủ dưới >2,1 cm và chỉ số xếp tĩnh mạch chủ dưới <50%.

Sự dịch chuyển vòng van ba lá trong thì tâm thu: là biến số định lượng, được tính bằng đơn vị mm. Sự dịch chuyển vòng van ba lá trong thì tâm thu được đo ở mặt cắt bốn buồng từ mỏm theo phương pháp M-mode [109].

Hở van ba lá: là biến số định tính bao gồm ba giá trị: hở nhẹ, hở trung bình, hở nặng. Xác định mức độ hở van ba lá theo Hội Siêu âm tim Hoa Kỳ [102].

2.5.7. Biến số liên quan với điều trị suy tim

Bảng 2.1 Biến số liên quan với điều trị suy tim

Biến số	Loại biến số	Định nghĩa biến số
Lợi tiểu quai đường uống	Định tính, hai giá trị: có hoặc không	Không: không sử dụng thuốc Có: sử dụng lợi tiểu quai như furosemide, torsemide, hoặc bumetanide.
Lợi tiểu quai đường tĩnh mạch	Định tính, hai giá trị: có hoặc không	Không: không sử dụng thuốc Có: sử dụng lợi tiểu quai đường tĩnh mạch như furosemide.
Lợi tiểu kháng aldosteron	Định tính, hai giá trị: có hoặc không	Không: không sử dụng thuốc Có: sử dụng lợi tiểu kháng aldosteron như spironolactone hoặc eplerenone.
Chẹn beta	Định tính, hai giá trị: có hoặc không	Không: không sử dụng thuốc Có: sử dụng thuốc chẹn beta
Ức chế men chuyển	Định tính, hai giá trị: có hoặc không	Không: không sử dụng thuốc Có: sử dụng thuốc ức chế men chuyển
Ức chế thụ thể	Định tính, hai giá trị: có hoặc không	Không: không sử dụng thuốc Có: sử dụng thuốc ức chế thụ thể
Ức chế thụ thể kép angiotensin neprilysin	Định tính, hai giá trị: có hoặc không	Không: không sử dụng thuốc Có: sử dụng sacubitril/valsartan
Ức chế men chuyển/ức chế thụ thể/ức chế thụ thể kép angiotensin	Định tính, hai giá trị: có hoặc không	Không: không sử dụng thuốc Có: sử dụng thuốc ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể hoặc sacubitril/valsartan

nepriylsin		
Ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose ²	Định tính, hai giá trị: có hoặc không	Không: không sử dụng thuốc Có: sử dụng thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose ² như dapagliflozin hoặc empagliflozin
Statin	Định tính, hai giá trị: có hoặc không	Không: không sử dụng thuốc Có: sử dụng statin như atorvastatin hoặc rosuvastatin
Kháng tập tiểu cầu	Định tính, hai giá trị: có hoặc không	Không: không sử dụng thuốc Có: sử dụng thuốc kháng tập tiểu cầu như aspirin, clopidogrel, ticagrelor, hoặc prasugrel.
Kháng đông	Định tính, hai giá trị: có hoặc không	Không: không sử dụng thuốc Có: sử dụng kháng đông đường uống thể hệ mới (rivaroxaban, apixaban, dabigatran, hoặc edoxaban), hoặc kháng vitamin K (warfarin hoặc acenocoumarol)
Thuốc vận mạch	Định tính, hai giá trị: có hoặc không	Không: không sử dụng Có: sử dụng một trong các thuốc vận mạch sau: milrinone, dobutamine, norepinephrine, epinephrine, dopamine.
Thuốc giãn mạch	Định tính, hai giá trị: có hoặc không	Không: không sử dụng Có: sử dụng một trong các thuốc giãn mạch sau: nitroglycerin, nitroprusside, hoặc nesiritide.
Truyền máu	Định tính, hai giá trị: có hoặc không	Không: không sử dụng Có: truyền một trong các chế phẩm máu như khối hồng cầu, khối tiểu cầu, hoặc huyết tương tươi đông lạnh.
Thay thế thận	Định tính, hai giá trị: có hoặc không	Không: không sử dụng Có: sử dụng phương pháp lọc máu liên tục hoặc ngắt quãng.
Thông khí cơ học	Định tính, hai giá trị: có hoặc không	Không: không sử dụng Có: sử dụng thông khí cơ học như thở máy xâm lấn hoặc không xâm lấn.

2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu

2.6.1. CA125 huyết thanh

- Thời điểm lấy mẫu: CA125 được xét nghiệm hai lần: (1) lần 1 trong vòng 48 giờ sau khi bệnh nhân nhập viện, (2) lần thứ hai sau khi bệnh nhân nhập viện 30 ngày.
- Cách lấy mẫu: lấy 3ml máu tĩnh mạch cho vào trong ống nghiệm sau đó chuyển xuống phòng xét nghiệm.
- Phương pháp xét nghiệm: CA125 huyết thanh sử dụng xét nghiệm Elecsys CA125 II, sử dụng phương pháp điện hóa phát quang. Phương pháp này sử dụng kháng thể đơn dòng M11 và OC 125 được cung cấp bởi công ty Fujirebio Diagnostics cho máy xét nghiệm miễn dịch Cobas e 801.
- Xét nghiệm CA125 có độ lặp lại với cùng một bệnh nhân (intra-assay) là 1,1% – 2,7%, độ chính xác trung gian giữa các bệnh nhân (inter-assay) là 1,9% – 3,4%, và giá trị phân tích là 0,6 – 5.000 U/mL[112]. CA125 có giá trị bình thường là < 35 U/mL, giá trị này được tham chiếu từ phụ nữ mãn kinh khỏe[113].
- Giá trị ngoại vi của CA125 khi nồng độ CA125 >1000 U/mL.
- Kiểm chuẩn xét nghiệm: (1) nội kiểm tra chất lượng mỗi ngày, (2) ngoại kiểm tra chất lượng bởi Trung tâm kiểm chuẩn xét nghiệm Thành phố Hồ Chí Minh một tháng/ lần. Mẫu kiểm chuẩn đạt chất lượng.
- Nơi thực hiện xét nghiệm: Khoa Sinh hóa huyết học Bệnh viện Nhân dân Gia Định

2.6.2. NT-proBNP huyết thanh

- Thời điểm lấy mẫu: trong vòng 48 giờ sau khi bệnh nhân nhập viện
- Cách lấy mẫu: lấy 3ml máu tĩnh mạch cho vào trong ống nghiệm sau đó chuyển xuống phòng xét nghiệm.
- Phương pháp xét nghiệm: NT-proBNP huyết thanh sử dụng xét nghiệm Elecsys proBNP II, với phương pháp xét nghiệm miễn dịch điện hóa phát quang trên cùng hệ thống máy Cobas e 801.

- Xét nghiệm NT-proBNP có độ lặp lại ở cùng bệnh nhân là 1,3% – 10,3% và độ chính xác trung gian giữa các bệnh nhân là 2,0% – 12,6%, và giá trị phân tích là 5 – 35.000 pg/mL[114].
- Kiểm chuẩn xét nghiệm: (1) nội kiểm tra chất lượng mỗi ngày, (2) ngoại kiểm tra chất lượng bởi Trung tâm kiểm chuẩn xét nghiệm Thành phố Hồ Chí Minh một tháng/ lần. Mẫu kiểm chuẩn đạt chất lượng.
- Nơi thực hiện xét nghiệm: Khoa Sinh hóa huyết học Bệnh viện Nhân dân Gia Định

2.6.3. Siêu âm tim

Siêu âm tim được thực hiện trên máy siêu âm Affiniti 50 của hãng Philips. Bác sĩ Khoa Nội tim mạch thực hiện siêu âm tim theo hướng dẫn của Hội Siêu âm tim Hoa Kỳ (2019)[109]. Các thông số siêu âm tim đưa vào phân tích bao gồm: phân suất tổng máu thất trái, đường kính cuối tâm trương thất trái, đường kính nhĩ trái, áp lực tâm thu động mạch phổi, sự dịch chuyển vòng van ba lá trong thì tâm thu và hở van ba lá.

2.6.4. Công cụ đo lường khác

Huyết áp

Huyết áp được đo bằng huyết áp thủy ngân.

Máy sinh hóa và huyết học

Máy phân tích sinh hoá tự động (AU5800, Siemens Atellica) và máy phân tích huyết học tự động (Adia 2120i, Beckman Coulter DxH900) thực hiện xét nghiệm huyết học và sinh hóa cơ bản. Trong đó các biến số đưa vào phân tích bao gồm: hemoglobin, creatinin, natri huyết thanh và kali huyết thanh.

2.6.5. Thu thập số liệu

2.6.5.1. Kỹ thuật chọn mẫu

Chúng tôi chọn mẫu liên tục đến khi đạt được cỡ mẫu tối thiểu của nghiên cứu.

2.6.5.2. Công cụ thu thập số liệu

Chúng tôi thu thập số liệu thông qua bảng thu thập số liệu (Phụ lục 1). Bảng thu thập số liệu gồm các biến số liên quan đến nhân trắc, tiền sử bệnh, lâm sàng, sinh hóa, siêu âm tim, điều trị suy tim, kết cục tử vong và tái nhập viện lần đầu do suy tim.

2.6.5.3. Các bước tiến hành

Tất cả bệnh nhân nhập viện đủ tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim cấp, thỏa tiêu chuẩn nhận vào và không có tiêu chuẩn loại trừ được mời tham gia vào nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, chúng tôi loại trừ bệnh lý ung thư thông qua: tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng và các phương tiện hình ảnh học thích hợp.

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu được ký tên vào bảng chấp thuận tham gia nghiên cứu (Phụ lục 2). Bệnh nhân có rối loạn tri giác thỏa thuận đồng ý tham gia nghiên cứu được thực hiện bởi thân nhân hoặc người đại diện. Nội dung thỏa thuận đồng ý tham gia nghiên cứu bao gồm: thông báo về mục đích, lợi ích và tác hại khi tham gia nghiên cứu.

Sau khi đồng thuận, nghiên cứu viên tiến hành thu thập các số liệu theo bệnh án nghiên cứu bao gồm: nhân trắc học, tiền sử, khám lâm sàng, sinh hóa huyết học (hemoglobin, creatinin, natri huyết thanh, kali huyết thanh, CA125 và NT-proBNP) trong 48 giờ sau nhập viện, điện tim, siêu âm tim, điều trị suy tim nội viện và tại thời điểm xuất viện. Bệnh nhân được xét nghiệm CA125 lần hai sau nhập viện 30 ngày.

Chúng tôi theo dõi mỗi bệnh nhân 12 tháng từ khi bệnh nhân nhập viện. Bệnh nhân được khám trực tiếp tại phòng khám tim mạch của Bệnh viện Nhân dân Gia Định. Nếu bệnh nhân không thể tái khám trực tiếp hoặc bệnh nhân tái khám ở bệnh viện khác, chúng tôi phỏng vấn qua điện thoại. Bệnh nhân được hẹn tái khám mỗi tháng một lần. Mỗi lần tái khám, nghiên cứu viên đánh giá triệu chứng suy tim, thuốc điều trị, và kết cục tử vong hoặc tái nhập viện do suy tim. Bệnh nhân được xác định kết thúc nghiên cứu khi bệnh nhân xuất hiện biến cố đầu tiên như tử vong hoặc tái nhập viện do suy tim, hoặc bệnh nhân theo dõi đủ 12 tháng.

Nghiên cứu của chúng tôi không can thiệp vào quá trình điều trị của bệnh nhân. Bệnh nhân được điều trị theo hướng dẫn điều trị suy tim mạn của Bộ Y tế 2020 (Phụ lục 3) và hướng dẫn điều trị suy tim cấp và mạn của Hội Tim Châu Âu 2021[26]. Đa số bệnh nhân được điều trị với bác sĩ tim mạch của bệnh viện; trong đó, nghiên cứu viên cũng là người trực tiếp tham gia điều trị bệnh nhân.

2.6.5.4. Khắc phục sai lệch trong nghiên cứu

Sai lệch trong chọn mẫu (selection bias):

- Bệnh nhân được đánh giá các tiêu chí nhận vào và các tiêu chí loại ra khỏi nghiên cứu nhằm đảm bảo dân số chọn mẫu đại diện cho dân số mục tiêu. Các tiêu chuẩn chẩn đoán được đánh giá bởi nghiên cứu viên chính.
- Nghiên cứu hạn chế mất mẫu trong giai đoạn theo dõi bệnh nhân bằng những phương pháp sau: (1) bệnh nhân được giải thích về lợi ích và kế hoạch theo dõi trong suốt quá trình tham gia nghiên cứu, (2) mỗi bệnh nhân có lịch tái khám cụ thể và đa phương thức tiếp cận như: ít nhất ba số điện thoại, liên hệ với bệnh nhân qua zalo, hoặc địa chỉ thường trú.

Sai lệch thông tin (information bias):

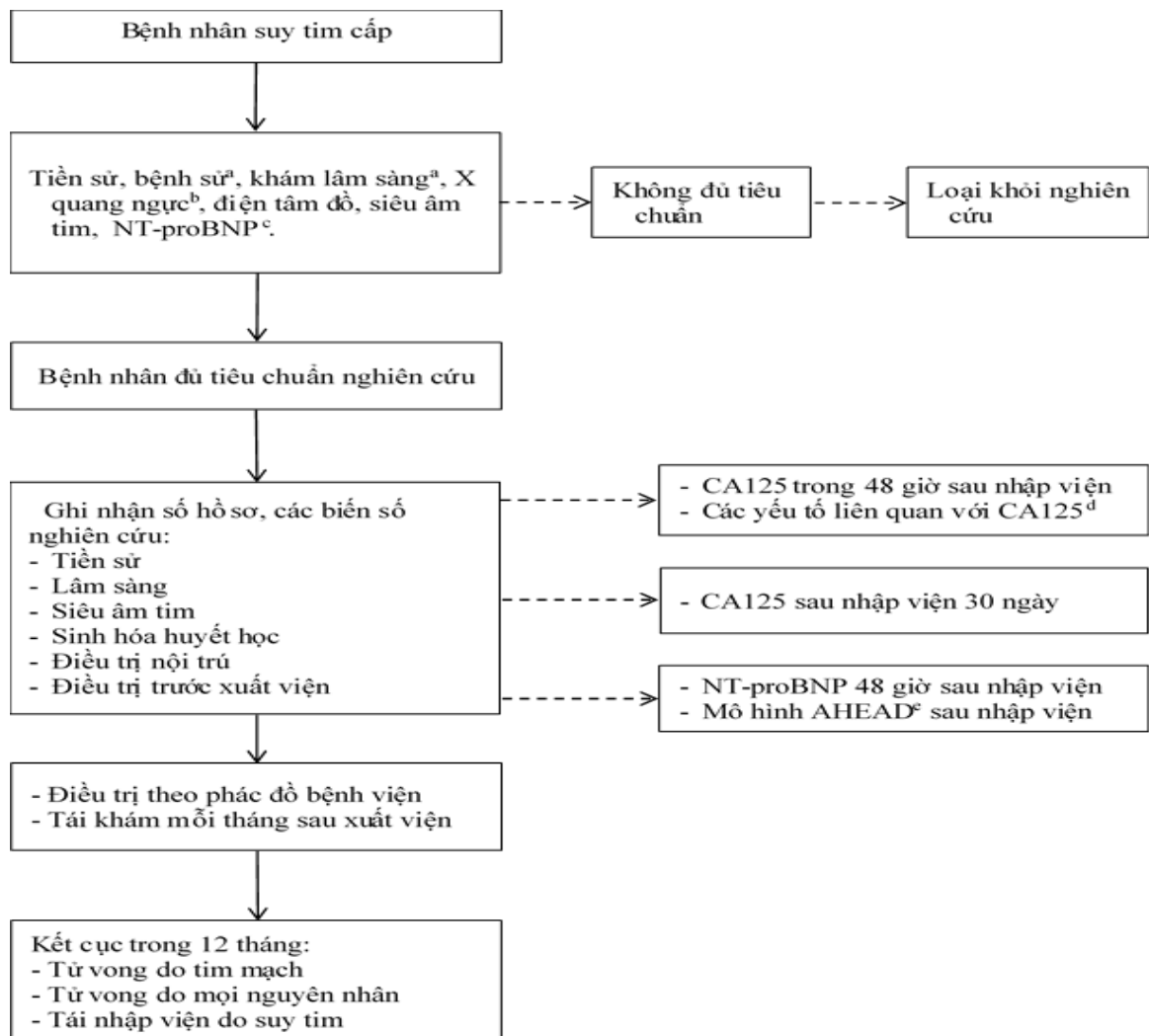
- Tất cả biến số đưa vào nghiên cứu được định nghĩa rõ ràng, bệnh nhân có lịch theo dõi cụ thể. Đánh giá kết cục của suy tim được xác định bởi nghiên cứu viên chính.
- Các giá trị ngoại vi của xét nghiệm CA125 được kiểm tra lại lần hai, khi CA125 >1000 U/mL.
- Xét nghiệm được thực hiện tại Khoa Sinh hóa huyết học Bệnh viện Nhân dân Gia Định được cấp chứng nhận ISO 15189 năm 2012
- Siêu âm tim: bác sĩ tim mạch có trên ba năm kinh nghiệm thực hiện siêu âm tim theo hướng dẫn của Hội Siêu âm tim Hoa Kỳ 2019. Phân suất tống máu thất trái được đo bằng phương pháp Simpson hai bình diện, trong đó khác biệt mỗi bình diện dưới 10% và kết quả sau cùng là trung bình của mỗi bình diện.

Sai lệch do yếu tố nhiễu (confounding bias):

- Để khắc phục các yếu tố nhiễu ảnh hưởng đến kết quả, chúng tôi loại khỏi nghiên cứu những trường hợp ảnh hưởng đến kết cục bệnh nhân không do suy tim: hội chứng vành cấp, bệnh thận mạn giai đoạn cuối và xơ gan Child-Pugh C, bệnh nhân có kỳ vọng sống <1 năm. Ngoài ra, chúng tôi cũng loại trừ những trường hợp tăng CA125 không do suy tim như ung thư, phụ nữ mang thai, và viêm vùng chậu.

2.7. Quy trình nghiên cứu

Quy trình nghiên cứu được trình bày trong lưu đồ 2.1



Lưu đồ 2.1 Tóm tắt quy trình nghiên cứu

- (^a) Triệu chứng liên quan đến quá tải dịch và giảm tưới máu[94]: (1) triệu chứng cơ năng: khó thở, ho, khò khè, phù chân, báng bụng, thay đổi tri giác, chóng mặt; (2) triệu chứng thực thể: ran ở phổi, tràn dịch màng phổi, phù ngoại biên, báng bụng, tăng cân, tĩnh mạch cảnh nổi, phản hồi gan tĩnh mạch cảnh dương tính, tiếng ngựa phi T3, lạnh chi, da tái nhợt.
- (^b) X-quang ngực: tái phân bố tuần hoàn phổi, phù mô kẽ, phù phế nang, tràn dịch màng phổi và bóng tim to[85].
- (^c) Tăng NT-proBNP, với NT-proBNP > 2.000 pg/ml[21,95].
- (^d) Các yếu tố liên quan với CA125: tuổi, chỉ số khối cơ thể, tần số tim, huyết áp tâm thu, chỉ số sung huyết, phù chi dưới, natri huyết thanh, NT-proBNP, độ lọc cầu thận ước đoán, đường kính nhĩ trái, áp lực tâm thu động mạch phổi, phân suất tổng máu thất trái, sự dịch chuyển vòng van ba lá trong thì tâm thu, hở van ba lá.
- (^e) Mô hình AHEAD bao gồm: rung nhĩ, thiếu máu (hemoglobin <130 g/L đối với nam và <120 g/L với nữ), lớn tuổi (tuổi > 70), suy thận (creatinin >130 μ mol/L) và đái tháo đường.

2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu

2.8.1. Lưu trữ dữ liệu và quản lý dữ liệu

Lưu trữ dữ liệu

Tất cả hồ sơ bệnh án gốc của bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu được lưu giữ tại phòng lưu trữ hồ sơ của Bệnh viện Nhân dân Gia Định. Các hồ sơ được lưu trữ cần thiết cho việc đối chiếu dữ liệu, kiểm tra so với bệnh án nghiên cứu.

Dữ liệu nghiên cứu được mã hóa lưu trên máy tính cá nhân của nghiên cứu viên chính và sao lưu dữ liệu bằng đám mây điện toán, đảm bảo dữ liệu an toàn và bảo mật.

Quản lý dữ liệu và nhập liệu

Dữ liệu nghiên cứu được thu thập theo mẫu nghiên cứu. Từ khi bệnh nhân nhập viện và theo dõi 12 tháng. Trong quá trình theo dõi, nếu bệnh nhân xảy ra biến cố nghiên cứu viên chính sẽ ghi nhận ngày tháng năm bệnh nhân xảy ra biến cố và nhập

liệu vào bảng thu thập số liệu. Ngoài ra, giá trị ngoại vi và dữ liệu khuyết sẽ được nghiên cứu viên kiểm tra lần hai từ hồ sơ gốc và dữ liệu của phòng xét nghiệm để đảm bảo đúng kết quả.

Sau khi hoàn tất các biến số theo bảng thu thập số liệu, dữ liệu sẽ được nhập bằng phần mềm EpiData 3.1. Tất cả các biến số của dữ liệu được kiểm tra lần hai sau khi nhập liệu nhằm tránh sai sót sau khi nhập liệu.

2.8.2. Phân tích dữ liệu

Chúng tôi sử dụng phép kiểm phù hợp cho phân tích mô tả của các biến số định lượng và định tính. Biến số định lượng được kiểm định phân phối bình thường bằng phép kiểm Shapiro-Wilk. Sự khác biệt giữa các biến số định lượng được kiểm định bằng phép kiểm t-test cho các biến số có phân phối bình thường, hoặc kiểm định Wilcoxon cho các biến số không có phân phối bình thường. Đối với biến số định tính, sự khác biệt về tỷ lệ giữa hai nhóm được sử dụng bằng kiểm định ki bình phương và phép kiểm chính xác Fisher (nếu tần số trong ô nhỏ hơn 5).

Mục tiêu 1: Xác định các yếu tố liên quan với CA125 ở bệnh nhân suy tim cấp

Bảng 2.2 Ý nghĩa hệ số tương quan (r)

Hệ số tương quan (r)	Ý nghĩa
0,00 – 0,10	Tương quan rất yếu
0,10 – 0,39	Tương quan yếu
0,40 – 0,69	Tương quan trung bình
0,70 – 0,89	Tương quan mạnh
0,90 – 0,99	Tương quan rất mạnh

“Nguồn: Schober P, 2018”[115]

Xác định tương quan giữa CA125 và các biến số liên tục bằng hệ số tương quan Pearson, nếu các biến số phân tích tương quan không tuân theo phân phối chuẩn chúng tôi sử dụng hệ số tương quan Spearman. Hệ số tương quan có giá trị từ -1 đến + 1, trong đó giá trị bằng 0 khi không có tương quan, giá trị âm biểu hiện tương quan

ngược và giá trị dương biểu hiện tương quan thuận. Xác định mức độ tương quan (Bảng 2.2)[115].

Xác định các yếu tố liên quan với CA125 bằng phân tích các yếu tố dự báo sự thay đổi CA125 trong mô hình hồi qui tuyến tính đa biến, trong đó CA125 là biến số phụ thuộc. Các biến trong mô hình hồi qui tuyến tính bao gồm: tuổi (trên 1 năm), chỉ số khối cơ thể (trên 1 kg/m²), tần số tim (trên 1 nhịp/ phút), huyết áp tâm thu (trên 1 mmHg), chỉ số sung huyết (0,1,2 và 3), phù chi dưới (không phù, mắt cá, dưới gối, trên gối), natri huyết thanh (trên 1 mmol/l), NT-proBNP (trên 1 pg/ml), độ lọc cầu thận ước đoán (trên 1 mL/phút/1,73 m²), đường kính nhĩ trái (trên 1 mm), áp lực tâm thu động mạch phổi (trên 1 mmHg), phân suất tổng máu thất trái (trên 1 một đơn vị %), sự dịch chuyển vòng van ba lá trong thì tâm thu (trên 1mm), hở van ba lá (nhẹ, trung bình, nặng). Xác định mối liên quan giữa CA125 và các yếu tố trên bệnh nhân suy tim cấp thông qua hệ số xác định bội (R^2) trong mô hình hồi qui tuyến tính. Trong đó R^2 có giá trị từ 0 đến 1, giá trị R^2 càng cao thì mối quan hệ giữa hai biến số càng chặt chẽ.

Mục tiêu 2: Đánh giá CA125 và động học của CA125 trong tiên đoán tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp trong 12 tháng

CA125 được phân tích như biến phân nhóm (cao hoặc thấp); NT-proBNP được phân tích như biến số phân nhóm (cao hoặc thấp) trong tất cả các phân tích. Vẽ đường cong Receiver Operating Characteristic (ROC) và đánh giá khả năng phân định kết cục của hai dấu ấn sinh học này thông qua AUC, trong đó chỉ số AUC được đánh giá theo thang đo (Bảng 2.3)[116]. Sử dụng chỉ số Youden xác định ngưỡng quyết định tối ưu của CA125 và NT-proBNP liên quan với hai biến cố (tử vong do tim mạch, tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim)

Bảng 2.3 Ý nghĩa của diện tích dưới đường cong

The area under the curve (AUC)	Ý nghĩa
$0,9 \leq AUC$	Rất tốt
$0,8 \leq AUC < 0,9$	Tốt
$0,7 \leq AUC < 0,8$	Trung bình
$0,6 \leq AUC < 0,7$	Không tốt
$0,5 \leq AUC < 0,6$	Không có giá trị

“Nguồn: *Nahm FS, 2022*”[116]

Xác định giá trị của CA125 trong tiên lượng tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp

Xác định giá trị tiên lượng của CA125 với tử vong do tim mạch, tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim ở bệnh nhân suy tim cấp qua 2 bước:

- Vẽ đường biểu diễn sống còn Kaplan-Meier theo 2 nhóm CA125, kiểm định log-rank.
- Đánh giá liên quan CA125 và kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp qua phân tích hồi qui Cox đơn biến và đa biến. Đối với phân tích Cox đơn biến, chúng tôi phân tích CA125 theo phân nhóm, dựa vào ngưỡng quyết định CA125 theo kết cục tử vong do tim mạch, tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim, chúng tôi chia CA125 thành 2 nhóm (cao hoặc thấp). Đối với phân tích đa biến, chúng tôi hiệu chỉnh các yếu tố liên quan CA125 với kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp. Trong đó, chúng tôi chọn các biến số có sự khác nhau giữa nhóm có biến cố và nhóm không biến cố trong phân tích đơn biến (giá trị $P < 0,05$).

Xác định giá trị động học của CA125 trong tiên lượng tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp

Chúng tôi xác định động học của CA125 thông qua sự thay đổi tương đối của CA125 với công thức:

$$\frac{(\text{CA125 nhập viện} - \text{CA125 sau nhập viện 30 ngày}) \times 100}{\text{CA125 nhập viện}} (\%)$$

Chúng tôi chia bệnh nhân thành bốn nhóm: nhóm CA125 không giảm, CA125 giảm <35%, 35% ≤ CA125 giảm <70% và CA125 giảm ≥70%.

Chúng tôi xác định ngưỡng thay đổi CA125 với tử vong do tim mạch, tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim ở bệnh nhân suy tim cấp qua 2 bước:

- Vẽ đường biểu diễn sống còn Kaplan-Meier với bốn nhóm theo sự thay đổi CA125, kiểm định log-rank.
- Xác định sự thay đổi CA125 liên quan với kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp qua phân tích hồi qui Cox đơn biến và đa biến. Đối với phân tích Cox đơn biến, chúng tôi phân tích thay đổi CA125 theo bốn nhóm, với nhóm CA125 không giảm là nhóm tham chiếu. Sau đó, chúng tôi hiệu chỉnh trong phân tích Cox đa biến.

Mục tiêu 3: Phân tích giá trị của CA125 kết hợp với NT-proBNP và mô hình AHEAD trong tiên đoán tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp trong 12 tháng

Kết hợp CA125 và NT-proBNP trong tiên lượng kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp

Chúng tôi phân nhóm bệnh nhân theo NT-proBNP và CA125 tại thời điểm nhập viện, chọn ngưỡng quyết định của hai dấu ấn này theo hai biến cố (tử vong do tim mạch, tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim). Chúng tôi chia thành 4 nhóm theo CA125 và NT-proBNP (nhóm 1: CA125 và NT-proBNP thấp; nhóm 2: NT-proBNP cao và CA125 thấp; nhóm 3: NT-proBNP thấp và CA125 cao; và nhóm 4: CA125 và NT-proBNP cao).

Xác định giá trị tiên lượng kết hợp CA125 và NT-proBNP qua hai bước:

- Vẽ đường biểu diễn sống còn Kaplan-Meier và kiểm định long-rank thực hiện cho 4 nhóm: nhóm 1, nhóm 2, nhóm 3 và nhóm 4.
- Xác định sự liên quan của bốn nhóm này với kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp từ phân tích hồi qui Cox đơn biến và đa biến. Trong phân tích hồi qui Cox đơn

biến, chúng tôi sử dụng nhóm tham chiếu là nhóm 1 (CA125 và NT-proBNP thấp).

Sau đó, chúng tôi hiệu chỉnh sự liên quan này trong mô hình Cox đa biến.

Kết hợp CA125 vào mô hình AHEAD trong tiên lượng kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp

Xác định liên quan của mô hình AHEAD với kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp. Chúng tôi mã hóa mô hình AHEAD với mỗi biến tiên lượng là 1 điểm bao gồm rung nhĩ, thiếu máu (hemoglobin <130 g/L đối với nam và <120 g/L với nữ), lớn tuổi (tuổi > 70), suy thận (creatinin >130 $\mu\text{mol/L}$) và đái tháo đường. Chúng tôi chia bệnh nhân thành ba nhóm theo mô hình AHEAD: AHEAD 0 – 1 điểm, AHEAD 2 – 3 điểm, AHEAD 4 – 5 điểm. Chúng tôi xác định sự liên quan này qua hai bước:

- Vẽ đường biểu diễn sống còn Kaplan-Meier và kiểm định long-rank thực hiện cho 3 nhóm
- Xác định sự liên quan ba nhóm này với biến cố từ phân tích hồi qui Cox đơn biến và đa biến. Trong mô hình Cox đơn biến, chúng tôi lấy nhóm AHEAD 0 – 1 điểm là nhóm tham chiếu, so sánh với nhóm AHEAD 2 – 3 điểm, AHEAD 4 – 5 điểm. Sau đó, chúng tôi hiệu chỉnh sự liên quan này với CA125 trong mô hình Cox đa biến.

Xác định khả năng phân định của CA125 khi thêm vào mô hình AHEAD trong tiên lượng biến cố trên bệnh nhân suy tim cấp qua các bước sau:

- Chúng tôi xác định khả năng phân định của mô hình AHEAD, CA125 và AHEAD + CA125 thông qua đường cong ROC và xác định AUC của mỗi mô hình, kiểm định sự khác biệt về khả năng phân định bằng phép kiểm Delong.
- Chúng tôi xác định cải thiện phân định của mô hình AHEAD + CA125 so với AHEAD qua ba chỉ số thống kê: delta thống kê C, chỉ số cải thiện khả năng phân định (IDI), chỉ số cải thiện khả năng tái phân nhóm (NRI) theo phương pháp của Uno trong Package “survIDINRI”[117,118].

Tất cả các phân tích được thực hiện bằng phần mềm R, phiên bản 3.6.2. Các phân tích được cho là có ý nghĩa thống kê khi trị số $P < 0,05$.

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo các nguyên tắc về y đức của tuyên bố Helsinki[119]. Đề cương và quy trình nghiên cứu đã được sự chấp thuận của Hội đồng Đạo đức nghiên cứu Y sinh học của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (21598-DHYD, Phụ lục 4) và Bệnh viện Nhân dân Gia Định (08/NDGD-HĐĐĐ).

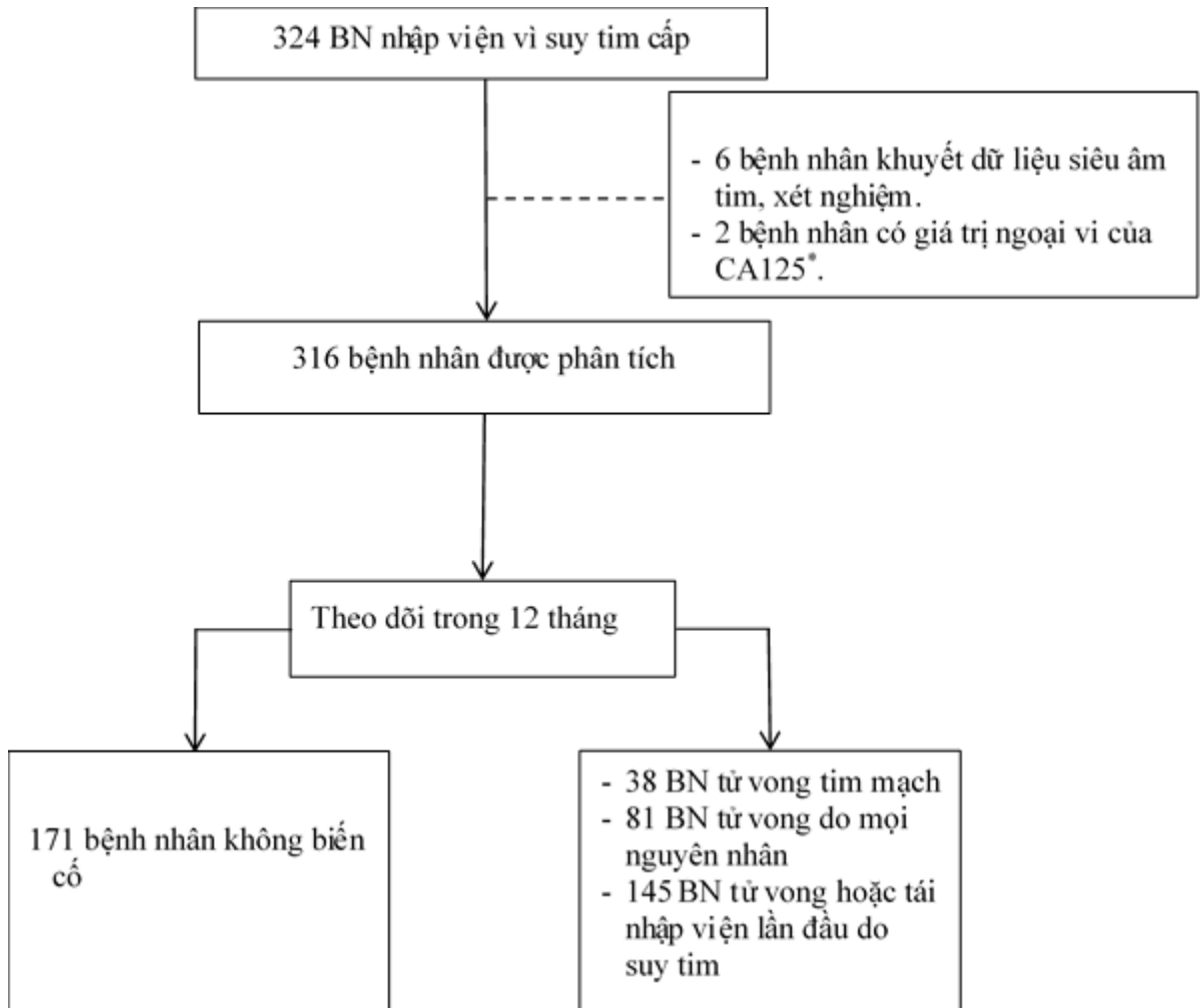
Tất cả các dữ liệu y khoa của bệnh nhân và giấy đồng ý tham gia nghiên cứu đều được bảo mật. Chỉ các cá nhân sau có thẩm quyền xem các thông tin về người bệnh: (1) nghiên cứu viên chính, (2) thành viên đoàn kiểm tra của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và Bệnh viện Nhân dân Gia Định.

Bệnh nhân hoặc thân nhân hoặc người đại diện phải được xem toàn bộ nội dung bản đồng ý tham gia nghiên cứu và được quyền biết tất cả nguy cơ khi tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân có thể ngừng tham gia nghiên cứu nếu không đồng ý tham gia.

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu vẫn được điều trị, theo dõi theo phác đồ của bệnh viện. Toàn bộ chi phí xét nghiệm CA125 là do nghiên cứu viên trả.

Hội đồng đạo đức Bệnh viện Nhân dân Gia Định và Hội đồng Đạo đức nghiên cứu Y sinh học của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh có quyền dừng nghiên cứu, nếu xét thấy có bằng chứng của lợi ích hoặc tác hại đến bệnh nhân.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ



Lưu đồ 3.1 Dân số nghiên cứu. BN: bệnh nhân. (*) CA125 >1000 U/mL.

Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu tại Khoa Nội tim mạch Bệnh viện Nhân dân Gia Định. Bắt đầu lấy mẫu từ ngày 14/2/2022 và kết thúc lấy mẫu 27/11/2022, sau đó bệnh nhân tiếp tục được theo dõi đến ngày kết thúc nghiên cứu 30/11/2023. Có 324 bệnh nhân suy tim cấp đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, trong đó có 6 bệnh nhân khuyết dữ liệu siêu âm tim và xét nghiệm, 2 bệnh nhân có giá trị ngoại vi của CA125. Phân tích sau cùng có 316 bệnh nhân. Theo dõi kết cục trong 12 tháng từ thời điểm nhập viện, có 38 bệnh nhân tử vong do tim mạch, có 81 bệnh nhân tử vong do mọi nguyên nhân

và 145 bệnh nhân tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện lần đầu do suy tim (Lưu đồ 3.1).

3.1. Khảo sát nồng độ CA125 và xác định các yếu tố liên quan với CA125 ở bệnh nhân suy tim cấp

3.1.1. Đặc điểm của quần thể nghiên cứu

3.1.1.1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân suy tim cấp

Bảng 3.1 Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân suy tim cấp phân nhóm theo không biến cố và có biến cố tử vong hoặc tái nhập viện

Biến số	Tất cả n = 316	Không biến cố n = 171	Tử vong hoặc tái nhập viện n = 145	Trị số <i>P</i>
Nhân trắc học				
Tuổi, trung bình (độ lệch chuẩn), năm	66,6 ± 14,8	64,7 ± 14,7	68,8 ± 14,7	0,013^a
Nữ, n (%)	164 (51,9)	87 (50,9)	77 (53,1)	0,693 ^c
Lâm sàng				
Tần số tim, trung bình (độ lệch chuẩn), nhịp trên phút	96,6 ± 23,3	96,2 ± 23,6	97,1 ± 22,9	0,746 ^a
Huyết áp tâm thu, trung bình (độ lệch chuẩn), mmHg	132,1 ± 27,3	133,6 ± 25,2	130,4 ± 29,6	0,311 ^a
Huyết áp tâm trương, trung bình (độ lệch chuẩn), mmHg	78,0 ± 14,6	78,5 ± 12,2	77,5 ± 17,1	0,567 ^a
Chỉ số khối cơ thể, kg/m ²	22,5 ± 4,3	23,2 ± 4,4	21,7 ± 4,1	0,002^a
Ran trên 1/3 phổi (có), n (%)	29 (9,2)	8 (4,7)	21 (14,5)	0,003^c
Gan to (có), n (%)	179 (56,6)	92 (53,8)	87 (60,0)	0,268 ^c

Chỉ số sung huyết				
Chỉ số sung huyết, trung vị (tứ phân vị), điểm	1,33 (0,33 – 2,33)	1,33 (0,33 – 2,0)	1,67 (1,00 – 2,33)	0,004^b
Khó thở khi nằm (có), n (%)	168 (53,2)	74 (43,3)	94 (64,8)	<0,001^c
Tĩnh mạch cảnh nổi (có), n (%)	185 (58,5)	94 (54,9)	91 (62,8)	0,161 ^c
Phù chi dưới (có), n (%)				0,593 ^c
Không phù	122 (38,6)	70 (40,9)	52 (35,9)	
Mắt cá	123 (38,9)	67 (39,2)	56 (38,6)	
Dưới gối	46 (14,6)	21 (12,3)	25 (17,2)	
Trên gối	25 (7,9)	13 (7,6)	12 (8,3)	
Bệnh nền				
Tăng huyết áp (có), n (%)	230 (72,8)	126 (73,7)	104 (71,7)	0,697 ^c
Đái tháo đường (có), n (%)	125 (39,6)	61 (35,7)	64 (44,1)	0,125 ^c
Bệnh mạch vành (có), n (%)	127 (40,2)	63 (36,8)	64 (44,1)	0,188 ^c
Bệnh van tim (có), n (%)	50 (15,8)	29 (16,9)	21 (14,5)	0,548 ^c
Rung nhĩ (có), n (%)	107 (33,9)	51 (29,8)	56 (38,6)	0,099 ^c
Đột quỵ xuất huyết/thiếu máu (có), n (%)	31 (9,8)	15 (8,8)	16 (11,0)	0,500 ^c
Bệnh phổi tắc nghẽn mạn/hen phế quản (có), n (%)	38 (12,0)	17 (9,9)	21 (14,5)	0,216 ^c
Bệnh thận mạn (có), n (%)	99 (31,3)	45 (26,3)	54 (37,2)	0,037^c

(^a) Kiểm định t (t-test). (^b) Kiểm định Wilcoxon. (^c) Kiểm định ki bình phương.

Các thông số in đậm là các thông số có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$.

Tuổi trung bình trong nghiên cứu là 66,6 năm (độ lệch chuẩn: 14,8 năm). Bệnh nhân nữ có tỉ lệ tương đương với nam (51,9%). Hơn 50% bệnh nhân nhập viện có một trong các dấu hiệu sung huyết: khó thở khi nằm, tĩnh mạch cảnh nổi, gan to và

phù chi dưới. Bệnh nền thường gặp bao gồm: tăng huyết áp, bệnh mạch vành, đái tháo đường, rung nhĩ và bệnh thận mạn, theo thứ tự.

Tỉ lệ xuất hiện biến cố của bệnh nhân gia tăng theo sự gia tăng của tuổi, mức độ nặng của sung huyết (khó thở khi nằm, ran trên 1/3 phổi, chỉ số sung huyết), và gia tăng tỉ lệ bệnh thận mạn. Ngược lại, tỉ lệ xuất hiện biến cố gia tăng theo sự giảm của chỉ số khối cơ thể (Bảng 3.1).

3.1.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân suy tim cấp

Nghiên cứu chúng tôi có 50% bệnh nhân với suy tim phân suất tổng máu giảm, có 57,6% bệnh nhân với độ lọc cầu thận giảm, có 55,7% bệnh nhân thiếu máu, có 32,9% bệnh nhân hạ natri huyết thanh và có 20,9% bệnh nhân hạ kali huyết thanh.

Tỉ lệ xuất hiện biến cố của bệnh nhân tăng theo sự gia tăng đường kính nhĩ trái, tăng nồng độ NT-proBNP. Ngược lại, tỉ lệ xuất hiện biến cố gia tăng theo sự giảm nồng độ hemoglobin và natri huyết thanh (Bảng 3.2).

Bảng 3.2 Đặc điểm siêu âm tim, xét nghiệm của bệnh nhân suy tim cấp phân nhóm theo không biến cố và có biến cố tử vong hoặc tái nhập viện

Biến số	Tất cả n = 316	Không biến cố n = 171	Tử vong hoặc tái nhập viện n = 145	Trị số P
Siêu âm tim				
Đường kính cuối tâm trương thất trái, trung bình (độ lệch chuẩn), mm	52,6 ± 10,6	53,2 ± 9,8	51,9 ± 11,5	0,267 ^a
Phân suất tổng máu thất trái, trung bình (độ lệch chuẩn),%	42,5 ± 16,4	41,6 ± 16,8	43,6 ± 15,8	0,294 ^a
Phân suất tổng máu thất trái				0,008^c
Giảm (≤ 40%)	158 (50,0)	94 (54,9)	64 (44,1)	
Giảm nhẹ (40% – 50%)	45 (14,2)	15 (8,8)	30 (20,7)	
Bảo tồn (≥ 50%)	113 (35,8)	62 (36,3)	51 (35,2)	

Đường kính nhĩ trái, trung bình (độ lệch chuẩn), mm	40,3 ± 8,7	39,3 ± 8,8	41,5 ± 8,4	0,022^a
Áp lực tâm thu động mạch phổi, trung bình (độ lệch chuẩn), mmHg	35,0 (26,0 – 44,3)	35,0 (26,0 – 44,0)	35,0 (27,0 – 45,0)	0,442 ^b
Sinh hóa-huyết học				
NT-proBNP, trung vị (khoảng tứ phân vị), pg/mL	6.644 (3.973 – 12.360)	6.005 (3.639 – 11.466)	7.451 (4.276 – 14.256)	0,031^b
Hemoglobin, trung bình (độ lệch chuẩn), g/L	119,4 ± 23,8	122,8 ± 23,5	115,3 ± 23,5	0,005^a
Thiếu máu (có), n (%)	176 (55,7)	82 (47,9)	94 (64,8)	0,003^c
Creatinin, trung vị (khoảng tứ phân vị), μmol/L	112,0 (90,0 – 152,0)	107,0 (91,0 – 145,5)	117,0 (90,0 – 160,0)	0,224 ^b
Độ lọc cầu thận ước đoán, trung bình (độ lệch chuẩn), mL/phút/1,73 m ²	55,4 ± 24,1	57,5 ± 23,8	52,9 ± 24,3	0,090 ^a
Độ lọc cầu thận ước đoán < 60 mL/phút/1,73m ² , (có), n (%)	182 (57,6)	94 (54,9)	88 (60,7)	0,305 ^c
Natri huyết thanh, trung bình (độ lệch chuẩn), mmol/L	135,4 ± 6,3	136,6 ± 5,7	134,1 ± 6,7	< 0,001^a
Natri huyết thanh <135 mmol/L, (có), n (%)	104 (32,9)	44 (25,7)	60 (41,4)	0,003^c
Kali huyết thanh, trung bình (độ lệch chuẩn), mmol/L	3,93 ± 0,64	3,87 ± 0,58	3,99 ± 0,70	0,089 ^a
Kali huyết thanh < 3,5 mmol/L, (có), n (%)	66 (20,9)	37 (21,6)	29 (20,0)	0,721 ^c

(^a) Kiểm định t (t-test). (^b) Kiểm định Wilcoxon. (^c) Kiểm định ki bình phương.

Các thông số in đậm là các thông số có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$.

3.1.1.3. Đặc điểm điều trị của bệnh nhân suy tim cấp

Bệnh nhân nhập viện có 89,2% cần sử dụng thuốc lợi tiểu đường tĩnh mạch, có 7,9% bệnh nhân sử dụng thuốc vận mạch. Thuốc sử dụng khi xuất viện nhiều nhất là chẹn beta (79,1%), có 42,1% bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2.

Tỉ lệ xuất hiện biến cố của bệnh nhân gia tăng đồng thời với tăng tỉ lệ sử dụng thuốc nitroglycerin trong nội viện. Ngược lại, tỉ lệ xuất hiện biến cố gia tăng theo sự giảm tỉ lệ sử dụng thuốc UCMC, UCTT hoặc ức chế thụ thể kép angiotensin/neprilysin, và ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 khi xuất viện (Bảng 3.3).

Bảng 3.3 Đặc điểm về điều trị của bệnh nhân suy tim cấp phân nhóm theo không biến cố và có biến cố tử vong hoặc tái nhập viện

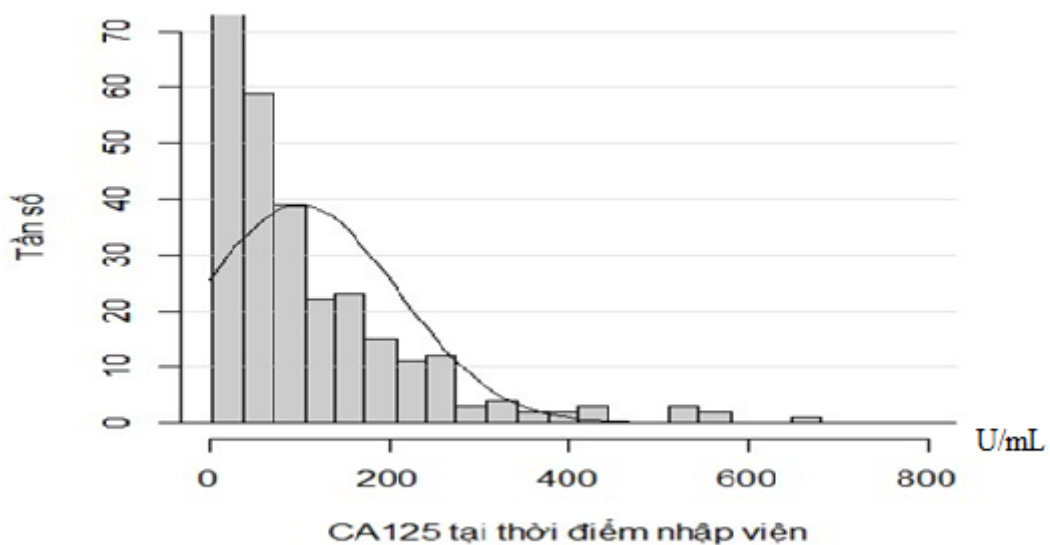
Biến số	Tất cả n = 316	Không biến cố n = 171	Tử vong hoặc tái nhập viện n = 145	Trị số <i>P</i>
Điều trị khi nằm viện				
Nitroglycerin (có), n (%)	102 (32,3)	46 (26,9)	56 (38,6)	0,026^c
Furosemide tĩnh mạch (có), n (%)	282 (89,2)	149 (87,1)	133 (91,7)	0,189 ^c
Vận mạch/tăng co (có), n (%)	25 (7,9)	11 (6,4)	14 (9,7)	0,282 ^c
Thở máy (có), n (%)	42 (13,3)	22 (12,9)	20 (13,8)	0,809 ^c
Thay thế thận (có), n (%)	11 (3,4)	5 (2,9)	6 (4,1)	0,557 ^c
Truyền máu (có), n (%)	19 (6,0)	12 (7,0)	7 (4,8)	0,415 ^c
Điều trị khi xuất viện				
UCMC, UCTT hoặc ức chế thụ thể kép angiotensin/neprilysin	221 (69,9)	130 (76,0)	91 (62,8)	0,010^c

(có), n (%)				
Chẹn beta (có), n (%)	250 (79,1)	142 (83,0)	108 (74,5)	0,062 ^c
Ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 (có), n (%)	133 (42,1)	81 (47,4)	52 (35,9)	0,039^c
Lợi tiểu kháng aldosteron (có), n (%)	195 (61,7)	113 (66,1)	82 (56,6)	0,082 ^c
Furosemide uống (có), n (%)	220 (69,6)	118 (69,0)	102 (70,3)	0,797 ^c
Statin (có), n (%)	244 (77,2)	136 (79,5)	108 (74,5)	0,289 ^c
Kháng tập tiểu cầu (có), n (%)	111 (35,1)	58 (33,9)	53 (36,6)	0,625 ^c
Kháng đông (có), n (%)	111 (35,1)	56 (32,7)	55 (37,9)	0,336 ^c

(^c) Kiểm định ki bình phương. Các thông số in đậm là các thông số có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$.

3.1.2. Đặc điểm CA125 trên bệnh nhân suy tim cấp

3.1.2.1. Đặc điểm phân bố nồng độ CA125 trên bệnh nhân suy tim cấp



Biểu đồ 3.1 Phân bố nồng độ CA125 trên bệnh nhân suy tim cấp

Nồng độ CA125 trong dân số suy tim cấp có phân phối không chuẩn, có đuôi phân bố lệch phải (Biểu đồ 3.1), có trung vị (khoảng tứ phân vị) là 56,0 U/mL (27,0 đến 140,0) U/mL, và có 66,8% (211/316) bệnh nhân có CA125 cao (CA125 \geq 35 U/mL)

3.1.2.2. Đặc điểm CA125 trên bệnh nhân suy tim cấp

Nồng độ CA125 có tỉ lệ thuận với dấu hiệu sung huyết (khó thở khi nằm, tĩnh mạch cảnh nổi, gan to, phù chi dưới và chỉ số sung huyết), đường kính nhĩ trái, áp lực động mạch phổi thì tâm thu, hở van ba lá, NT-proBNP, và sử dụng thuốc lợi tiểu đường tĩnh mạch (Bảng 3.4).

Bảng 3.4 Đặc điểm dân số nghiên cứu theo CA125

Biến số	CA125 <35 U/mL n = 105	CA125 \geq 35 U/mL n = 211	Trị số <i>P</i>
Nhân trắc học			
Tuổi, trung bình (độ lệch chuẩn), năm	68,8 \pm 14,9	65,5 \pm 14,7	0,065 ^a
Nữ, n (%)	58 (55,2)	106 (50,2)	0,402 ^c
Lâm sàng			
Tần số tim, trung bình (độ lệch chuẩn), nhịp trên phút	93,4 \pm 21,3	98,2 \pm 24,1	0,070 ^a
Huyết áp tâm thu, trung bình (độ lệch chuẩn), mmHg	134,4 \pm 26,3	130,9 \pm 27,8	0,281 ^a
Huyết áp tâm trương, trung bình (độ lệch chuẩn), mmHg	78,7 \pm 14,7	77,7 \pm 14,6	0,557 ^a
Chỉ số khối cơ thể, kg/m ²	22,7 \pm 4,2	22,4 \pm 4,4	0,566 ^a
Ran trên 1/3 phổi (có), n (%)	9 (8,6)	20 (9,5)	0,793 ^c
Gan to (có), n (%)	40 (38,1)	139 (65,9)	<0,001^c
Chỉ số sung huyết			
Chỉ số sung huyết, trung vị (tứ	1,00	1,67	<0,001^b

phân vị), điểm	(0,00 – 2,00)	(1,00 – 2,33)	
Khó thở khi nằm (có), n (%)	44 (41,9)	124 (58,8)	0,005^c
Tĩnh mạch cảnh nổi (có), n (%)	41 (39,0)	144 (68,2)	<0,001^c
Phù chi dưới (có), n (%)			<0,001^c
Không phù	56 (53,3)	66 (31,3)	
Mất cá	38 (36,2)	85 (40,3)	
Dưới gối	9 (8,6)	37 (17,5)	
Trên gối	2 (1,9)	23 (10,9)	
Bệnh nền			
Tăng huyết áp (có), n (%)	82 (78,1)	148 (70,1)	0,134 ^c
Đái tháo đường (có), n(%)	40 (38,1)	85 (40,3)	0,708 ^c
Bệnh mạch vành (có), n (%)	48 (45,7)	79 (37,4)	0,158 ^a
Bệnh van tim (có), n (%)	14 (13,3)	36 (17,1)	0,392 ^c
Rung nhĩ (có), n (%)	32 30,5)	75 (35,5)	0,369 ^c
Đột quỵ xuất huyết/thiếu máu (có), n (%)	11 (10,5)	20 (9,5)	0,779 ^c
Bệnh phổi tắc nghẽn mạn/ hen phế quản (có), n (%)	14 (13,3)	24 (11,4)	0,614 ^c
Bệnh thận mạn (có), n (%)	29 (27,6)	70 (33,2)	0,316 ^a
Siêu âm tim			
Đường kính cuối tâm trương thất trái, trung bình (độ lệch chuẩn), mm	51,4 ± 10,4	53,2 ± 10,7	0,159 ^a
Phân suất tổng máu thất trái, trung bình (độ lệch chuẩn),%	43,3 ± 16,2	42,1 ± 16,5	0,547 ^a
Phân suất tổng máu thất trái			0,238 ^c
Giảm (≤ 40%)	55 (52,4)	103 (48,8)	
Giảm nhẹ (40% – 50%)	10 (9,5)	35 (16,6)	
Bảo tồn (≥ 50%)	40 (38,1)	73 (34,6)	
Đường kính nhĩ trái, trung bình	38,6 ± 9,5	41,2 ± 8,1	0,019^a

(độ lệch chuẩn), mm			
Áp lực tâm thu động mạch phổi, trung bình (độ lệch chuẩn), mm Hg	30,0 (24,0 – 42,0)	36,0 (28,0 – 45,5)	0,008^b
Hở van ba lá, n (%)			0,003^c
Nhẹ	91 (86,7)	146 (69,2)	
Trung bình	10 (9,5)	46 (21,8)	
Nặng	4 (3,8)	19 (9,0)	
Sinh hóa-huyết học			
NT-proBNP, trung vị (khoảng tứ phân vị), pg/mL	4.876 (3.332 – 9.948)	7.451 (4.296 – 13.337)	<0,001^b
Hemoglobin, trung bình (độ lệch chuẩn), g/L	122,2 ± 24,2	117,9 ± 23,4	0,141 ^a
Creatinin, trung vị (khoảng tứ phân vị), μmol/L	105,0 (90,0 – 131,0)	115,0 (90,0 – 159,5)	0,108 ^b
Độ lọc cầu thận ước đoán, trung bình (độ lệch chuẩn), mL/phút/1,73 m ²	57,2 ± 22,7	54,5 ± 24,8	0,339 ^a
Natri huyết thanh, trung vị (khoảng tứ phân vị), mmol/L	138,0 (134,0 – 140,0)	137,0 (133,0 – 139,0)	0,094 ^b
Kali huyết thanh, trung bình (độ lệch chuẩn), mmol/L	3,86 ± 0,58	3,97 ± 0,67	0,131 ^a
Điều trị khi nằm viện			
Nitroglycerin (có), n (%)	38 (36,2)	64 (30,3)	0,294 ^c
Furosemide tĩnh mạch (có), n (%)	88 (83,8)	194 (91,9)	0,028^c
Vận mạch/tăng co (có), n (%)	5 (4,8)	20 (9,5)	0,141 ^c
Thở máy (có), n (%)	11 (10,5)	31 (14,7)	0,298 ^c
Thay thế thận (có), n (%)	1 (0,9)	10 (4,7)	0,108 ^d
Truyền máu (có), n (%)	7 (6,7)	12 (5,7)	0,730 ^c
Điều trị khi xuất viện			

UCMC, UCTT hoặc ức chế thụ thể kép angiotensin/nepirylisin (có), n (%)	77 (73,3)	144 (68,2)	0,353 ^c
Chẹn beta (có), n (%)	85 (80,9)	165 (78,2)	0,571 ^c
Ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 (có), n (%)	42 (40,0)	91 (43,1)	0,596 ^c
Lợi tiểu kháng aldosteron (có), n (%)	63 (60,0)	132 (62,6)	0,659 ^c
Furosemide uống (có), n (%)	68 (64,8)	152 (72,0)	0,185 ^c
Statin (có), n (%)	86 (81,9)	158 (74,9)	0,161 ^c
Kháng tập tiểu cầu (có), n (%)	41 (39,0)	70 (33,2)	0,303 ^c
Kháng đông (có), n (%)	34 (32,4)	77 (36,5)	0,471 ^c

(^a) Kiểm định t (t-test). (^b) Kiểm định Wilcoxon. (^c) Kiểm định ki bình phương.

(^d) Kiểm định Fisher.

Các thông số in đậm là các thông số có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$

3.1.3. Các yếu tố liên quan với CA125 ở bệnh nhân suy tim cấp

3.1.3.1. Các yếu tố tương quan với CA125 ở bệnh nhân suy tim cấp

Bảng 3.5 đánh giá các yếu tố tương quan với CA125. Các yếu tố tương quan thuận bao gồm chỉ số sung huyết ($\rho: 0,36, P < 0,001$), phù chi dưới ($\rho: 0,36, P < 0,001$), hở van ba lá ($\rho: 0,22, P < 0,001$), đường kính nhĩ trái ($\rho: 0,19, P = 0,001$), NT-proBNP ($\rho: 0,19, P = 0,001$), áp lực tâm thu động mạch phổi ($\rho: 0,15, P = 0,007$), tần số tim ($\rho: 0,13, P = 0,022$). Các yếu tố tương quan nghịch bao gồm: tuổi ($\rho: -0,17, P = 0,002$), sự dịch chuyển vòng van ba lá trong thì tâm thu ($\rho: -0,14, P = 0,014$), phân suất tổng máu thất trái ($\rho: -0,13, P = 0,023$)

Bảng 3.5 Tương quan của CA125 với các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân suy tim cấp

Biến số	Hệ số tương quan (rho)	Trị số <i>P</i>
Tuổi, năm	-0,17	0,002
Chỉ số khối cơ thể, kg/m ²	-0,04	0,455
Tần số tim, nhịp/phút	0,13	0,022
Huyết áp tâm thu, mmHg	-0,09	0,095
Chỉ số sung huyết, điểm	0,36	<0,001
Phù chi dưới, (không phù, phù mắt cá, phù dưới gối, hoặc phù trên gối)	0,36	<0,001
NT-proBNP, pg/ml	0,19	0,001
Độ lọc cầu thận ước đoán, mL/phút/1,73 m ²	0,04	0,451
Natri huyết thanh, mmol/l	-0,10	0,065
Đường kính nhĩ trái, mm	0,19	0,001
Áp lực tâm thu động mạch phổi, mmHg	0,15	0,007
Phân suất tổng máu thất trái, %	-0,13	0,023
Sự dịch chuyển vòng van ba lá trong thì tâm thu, mm	-0,14	0,014
Hở van ba lá, (nhẹ, trung bình, nặng)	0,22	<0,001

N terminal pro B typhenatriuretic peptide (NT-proBNP)

Các thông số in đậm là các thông số có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$

3.1.3.3. Các yếu tố liên quan với CA125

Bảng 3.6 đánh giá mức độ quan trọng của các biến số dự đoán sự thay đổi CA125 trong mô hình hồi quy tuyến tính đa biến thông qua hệ số xác định bội (R^2) cho từng biến, biến số có hệ số xác định bội càng cao thì càng quan trọng trong mô hình này. Các yếu tố tiên lượng quan trọng với thay đổi CA125 theo thứ tự: phù chi dưới ($R^2 = 0,0437$), NT-proBNP ($R^2 = 0,0433$), độ lọc cầu thận ước đoán ($R^2 = 0,0189$), hở van ba lá ($R^2 = 0,0175$), phân suất tổng máu thất trái ($R^2 = 0,0159$), chỉ số sung huyết ($R^2 = 0,0060$), đường kính nhĩ trái ($R^2 = 0,0052$), tần số tim ($R^2 = 0,0051$), tuổi ($R^2 = 0,0030$), áp lực tâm thu động mạch phổi ($R^2 = 0,0009$), natri huyết thanh ($R^2 = 0,0006$), sự dịch chuyển vòng van ba lá trong thì tâm thu ($R^2 = 0,0006$), huyết áp tâm thu ($R^2 = 0,0002$), chỉ số khối cơ thể ($R^2 = 0,0000$). Hệ số xác định bội của toàn bộ mô hình ($R^2 = 0,16$, $P < 0,001$), điều này có nghĩa là mô hình hồi quy tuyến tính đa biến có thể giải thích được 16% sự thay đổi về CA125 giữa các bệnh nhân

Các yếu tố liên quan với sung huyết bao gồm phù chi dưới, chỉ số sung huyết, NT-proBNP, natri huyết thanh, sự dịch chuyển vòng van ba lá trong thì tâm thu, áp lực tâm thu động mạch phổi, và hở van ba lá chiếm 70,4% toàn bộ mô hình thay đổi CA125. Trong mô hình này, các yếu tố đóng góp độc lập cho sự thay đổi CA125 là phù chi dưới, NT-proBNP, độ lọc cầu thận ước đoán, hở van ba lá, và phân suất tổng máu thất trái.

Bảng 3.6 Yếu tố liên quan với sự thay đổi CA125

Biến số	Ước số	Sai số chuẩn	Giá trị t	Trị số P	Hệ số xác định bội (R ²)
Tuổi, năm	0,42	0,44	0,95	0,342	0,0030
Chỉ số khối cơ thể, kg/m ²	0,01	1,44	0,01	0,993	0,0000
Tần số tim, nhịp/phút	0,31	0,25	1,24	0,215	0,0051
Huyết áp tâm thu, mmHg	-0,05	0,22	-0,22	0,829	0,0002
Chỉ số sung huyết, điểm	11,06	8,18	1,35	0,177	0,0060
Phù chi dưới, (không phù, phù mắt cá, phù dưới gối, hoặc phù trên gối)	33,12	8,93	3,71	<0,001	0,0437
NT-proBNP, pg/mL	0,00	0,00	3,69	<0,001	0,0433
Độ lọc cầu thận ước đoán, mL/phút/1,73 m ²	0,67	0,28	2,41	0,016	0,0189
Natri huyết thanh, mmol/L	-0,39	0,94	-0,42	0,677	0,0006
Đường kính nhĩ trái, mm	0,91	0,72	1,26	0,210	0,0052
Áp lực tâm thu động mạch phổi, mmHg	-0,20	0,38	-0,52	0,602	0,0009
Phân suất tổng máu thất trái, %	-0,86	0,39	-2,21	0,028	0,0159
Sự dịch chuyển vòng van ba lá thì tâm thu, mm	-0,59	1,44	-0,42	0,68	0,0006
Hở van ba lá, (nhẹ, trung bình, nặng)	25,23	10,89	2,31	0,021	0,0175

N terminal pro B typhenatriuretic peptide (NT-proBNP)

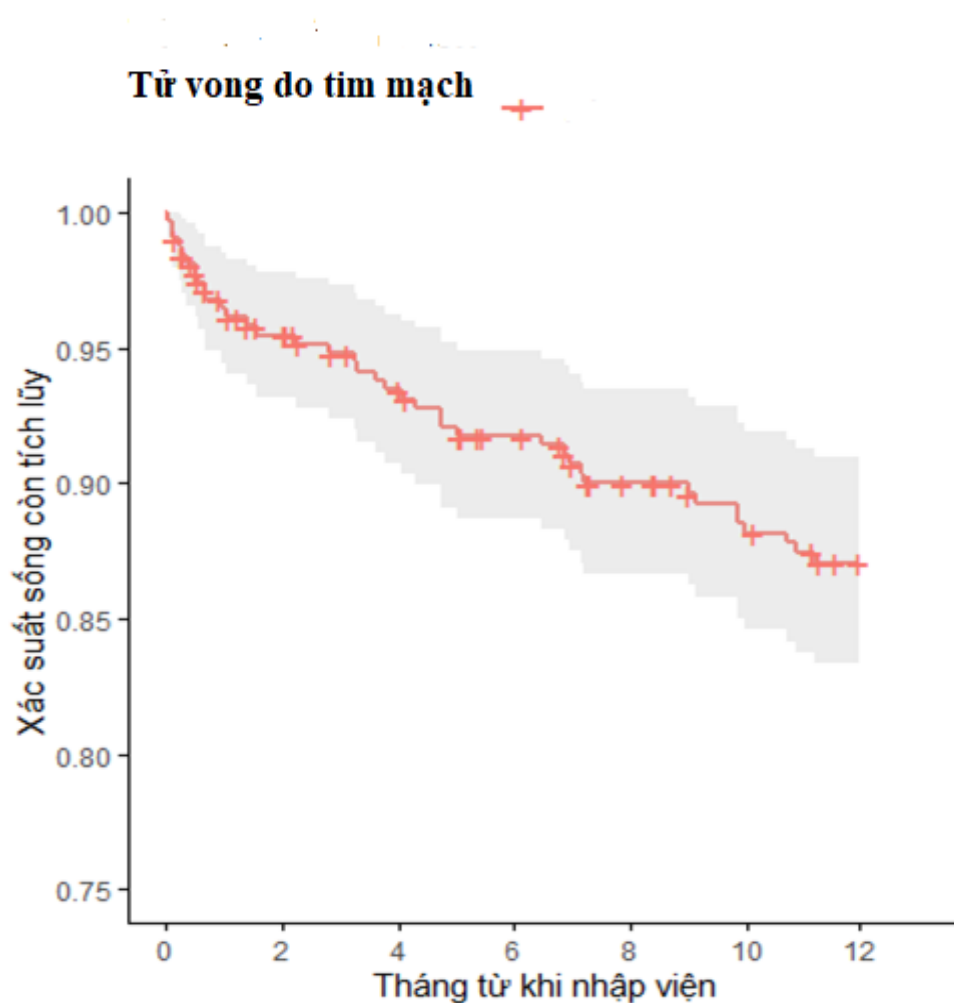
Các thông số in đậm là các thông số có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$

3.2. CA125 và động học của CA125 trong tiên đoán tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp trong 12 tháng

3.2.1. Tử vong và tái nhập viện do suy tim

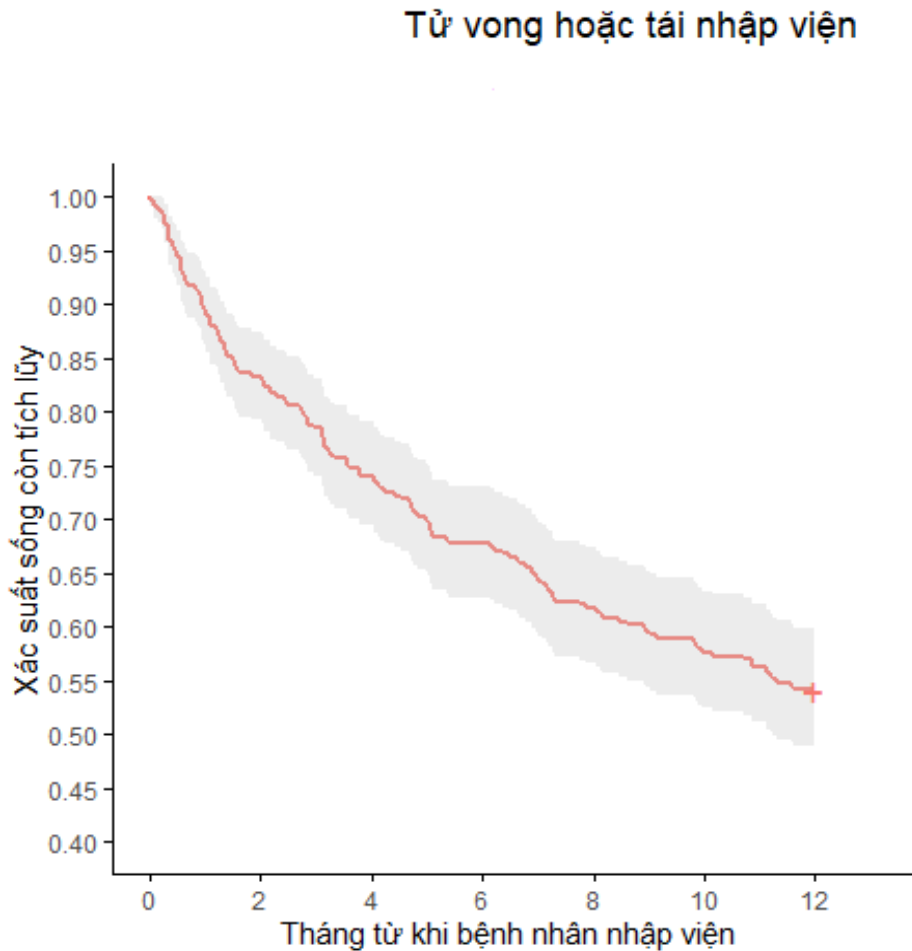
Tử vong do tim mạch

Trong 316 bệnh nhân, có 12,0% (38/316) bệnh nhân tử vong do tim mạch trong 12 tháng. Trong đó, có 4,4% (14/316) tử vong do tim mạch trong 2 tháng đầu sau nhập viện, chiếm 36,8% (14/38) trường hợp tử vong do tim mạch (Biểu đồ 3.3)



Biểu đồ 3.3 Xác suất sống còn tích lũy của 316 bệnh nhân trong 12 tháng với tử vong do tim mạch

Tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim

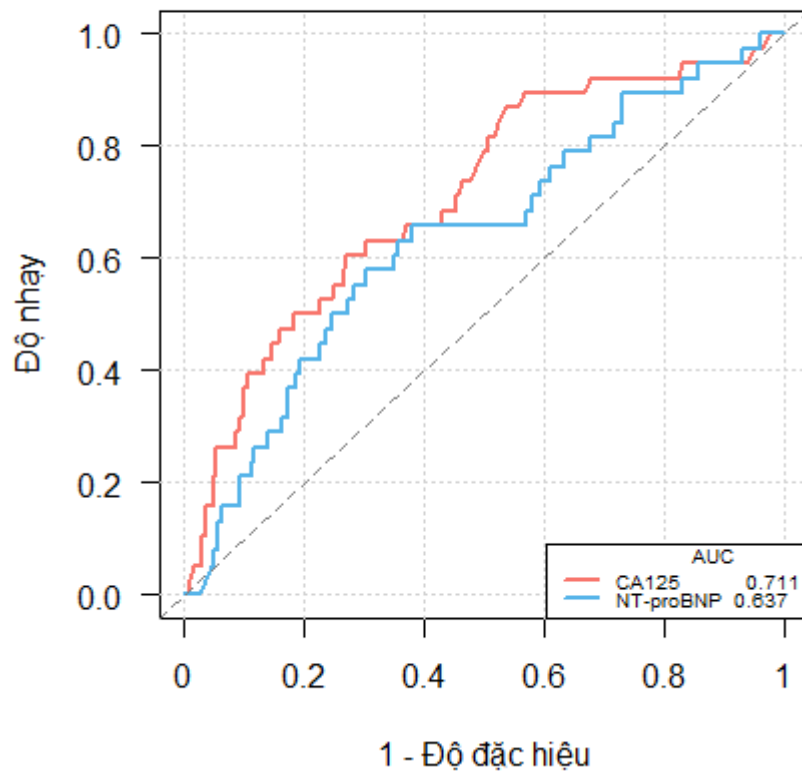


Biểu đồ 3.4. Xác suất sống còn tích lũy của 316 bệnh nhân trong 12 tháng với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện lần đầu do suy tim

Trong 316 bệnh nhân, với thời gian nằm viện trung vị 6 ngày (khoảng tứ phân vị, 4,8 – 9,0), có 3,2% (10/316) bệnh nhân tử vong nội viện. Theo dõi trong 12 tháng từ thời điểm nhập viện, có 25,6% (81/316) bệnh nhân tử vong do mọi nguyên nhân, và 45,9% (145/316) bệnh nhân tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện lần đầu do suy tim. Trong đó, có 16,8% (53/316) bệnh nhân tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim xảy ra trong 2 tháng đầu sau khi nhập viện, chiếm 36,6% (53/145) (Biểu đồ 3.4).

3.2.2. Xác định ngưỡng quyết định tiên lượng của CA125 và NT-proBNP ở bệnh nhân suy tim cấp

Tử vong do tim mạch



Biểu đồ 3.5 Diện tích dưới đường cong của NT-proBNP và CA125 với tử vong do tim mạch

Khả năng tiên lượng của CA125 và NT-proBNP được đánh giá qua AUC. AUC dao động từ 1 đến 0,5. AUC càng cao thì xét nghiệm có độ chính xác càng cao. Nghiên cứu chúng tôi xác định với biến cố tử vong do tim mạch có AUC của CA125 là 0,71 và NT-proBNP là 0,64 (Biểu đồ 3.5).

Bảng 3.7 Ngưỡng quyết định của CA125 và NT-proBNP với tử vong do tim mạch

Biên số	Ngưỡng	Chỉ số Youden	AUC	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	(LR+)	(LR-)
CA125	113 U/mL	0,34	0,71	0,61	0,73	2,3	0,53
CA125	35 U/mL	0,26		0,89	0,36	1,4	0,31
NT-proBNP	7.856 pg/mL	0,28	0,64	0,66	0,62	1,7	0,55
NT-proBNP	5.180 pg/mL	0,14		0,74	0,41	1,3	0,63

Area Under the Curve (AUC)

Likelihood ratio (LR+), tỉ suất khả năng dương

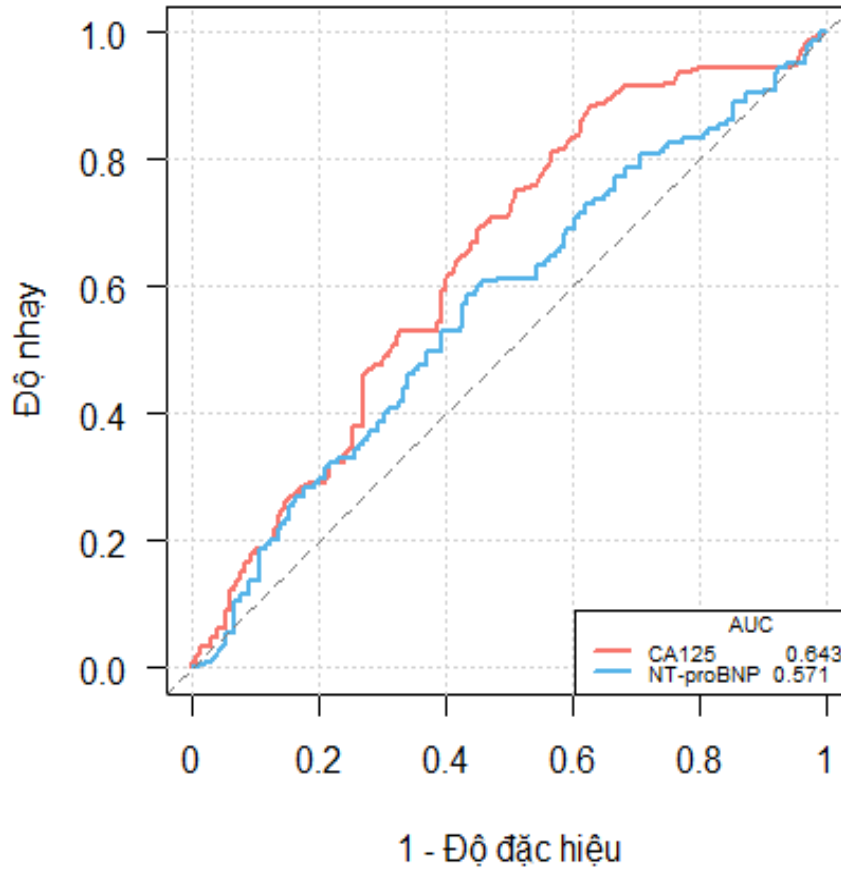
Likelihood ratio (LR-), tỉ suất khả năng âm

Carbohydrate antigen 125 (CA125)

N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)

Chúng tôi chọn ngưỡng tối ưu của CA125 và NT-proBNP với biến cố trên bệnh nhân suy tim cấp bằng chỉ số Youden, chỉ số này dựa vào tổng độ nhạy và độ đặc hiệu trừ 1, chỉ số Youden có giá trị từ 0 đến 1. Điểm số tối đa của Youden phản ánh khả năng phân biệt giữa giá trị dương thật và dương giả của tất cả các giá trị ngưỡng có thể trên đường cong Receiver Operating Characteristic (ROC). Nghiên cứu chúng tôi xác định ngưỡng tối ưu tiên lượng tử vong do tim mạch của hai dấu ấn sinh học này. So với giá trị tham chiếu trong y văn, ngưỡng quyết định tìm được trong nghiên cứu chúng tôi (CA125 = 113 U/mL và NT-proBNP = 7.856 pg/mL) có độ đặc hiệu cao hơn (Bảng 3.7).

Tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim



Biểu đồ 3.6 Diện tích dưới đường cong của NT-proBNP và CA125 với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim

Với biến cố tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim, chúng tôi xác định AUC của CA125 là 0,64 và NT-proBNP là 0,57 (Biểu đồ 3.6).

Bảng 3.8 Ngưỡng quyết định của CA125 và NT-proBNP với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim ở bệnh nhân suy tim cấp

Biên số	Ngưỡng	Chỉ số Youden	AUC	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	(LR+)	(LR-)
CA125	28 U/mL	0,26	0,64	0,88	0,37	1,4	0,32
CA125	35 U/mL	0,23		0,79	0,44	1,4	0,48
NT-proBNP	6.634 pg/mL	0,15	0,57	0,59	0,57	1,4	0,72
NT-proBNP	5.180 pg/mL	0,08		0,66	0,43	1,2	0,79

Area Under the Curve (AUC)

Likelihood ratio (LR+), tỉ suất khả năng dương

Likelihood ratio (LR-), tỉ suất khả năng âm

Carbohydrate antigen 125 (CA125)

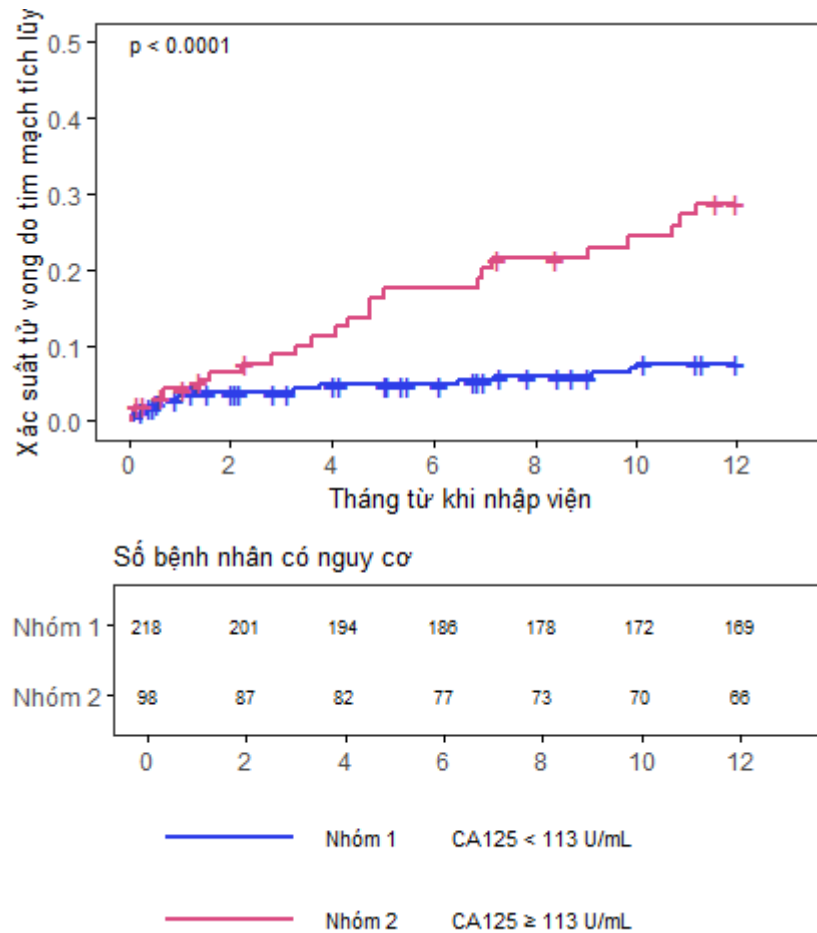
N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)

Chúng tôi chọn ngưỡng quyết định tối ưu của CA125 và NT-proBNP với biến cố tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim dựa vào chỉ số Youden. Với chỉ số Youden, chúng tôi xác định ngưỡng CA125 là 28 U/mL, ngưỡng này có độ nhạy cao hơn và độ đặc hiệu thấp hơn so với giá trị CA125 trong y văn (35 U/ml). Đối với NT-proBNP, ngưỡng quyết định của NT-proBNP là 6.634 pg/mL có độ nhạy thấp hơn và độ đặc hiệu cao hơn so với giá trị NT-proBNP trong nghiên cứu bản lề (5.180 pg/mL) (Bảng 3.8).

3.2.3. CA125 là yếu tố tiên lượng kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp

3.2.3.1. Đường cong sống còn Kaplan-Meier theo CA125 tại thời điểm nhập viện

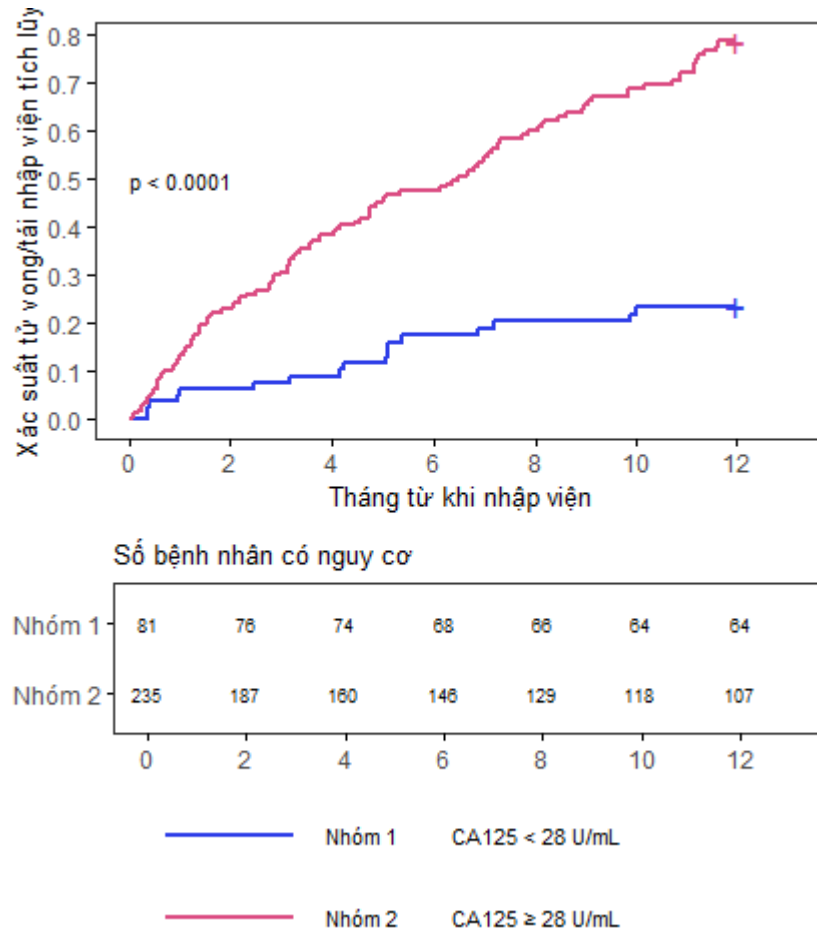
Tử vong do tim mạch



Biểu đồ 3.7 Kaplan-Meier với tử vong do tim mạch theo CA125

Biểu đồ 3.7 so sánh xác suất tử vong do tim mạch tích lũy giữa 2 nhóm theo CA125 cao ($CA125 \geq 113$ U/mL) và thấp ($CA125 < 113$ U/mL) tại thời điểm nhập viện. Chúng tôi nhận thấy xác suất tử vong do tim mạch ở nhóm CA125 cao 24,9% (KTC 95%: 15,6% đến 33,3%) cao hơn nhóm CA125 thấp 7,4% (KTC 95%: 3,7% đến 10,9%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (kiểm định log rank, $P < 0,001$).

Tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim



Biểu đồ 3.8 Kaplan-Meier với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim theo CA125

Biểu đồ 3.8 so sánh xác suất tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim giữa 2 nhóm theo CA125, CA125 cao (CA125 \geq 28 U/mL) và thấp (CA125 < 28 U/mL) tại thời điểm nhập viện. Chúng tôi nhận thấy xác suất tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim ở nhóm CA125 cao là 54,5% (KTC 95%: 47,6% đến 60,4%) cao hơn nhóm CA125 thấp là 21% (KTC 95%: 11,6% đến 29,4%) , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (kiểm định log rank, $P < 0,001$).

3.2.3.2. CA125 liên quan với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim

Tử vong do tim mạch

Bảng 3.9 CA125 liên quan với tử vong do tim mạch từ phân tích hồi qui Cox

Yếu tố tiên đoán	Phân tích đơn biến	Giá trị <i>P</i>	Phân tích đa biến ^a	Giá trị <i>P</i>
	HR (KTC 95%)		HR (KTC 95%)	
CA125 \geq 113 U/mL so với CA125 < 113 U/mL	3,60 (1,88 – 6,91)	<0,001	3,88 (1,99 – 7,57)	<0,001

(^a) tuổi, bệnh thận mạn, chỉ số khối cơ thể, natri huyết thanh, hemoglobin huyết thanh, ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2.

Carbohydrate antigen 125 (CA125). Hazard Ratio (HR). Adjusted Hazard Ratio (aHR). Khoảng tin cậy 95% (KTC 95%).

Các thông số in đậm là các thông số có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$

CA125 liên quan với tử vong do tim mạch. CA125 cao (CA125 \geq 113 U/mL) tăng hơn 3,5 lần nguy cơ tử vong do tim mạch (HR: 3,60; KTC 95%: 1,88 đến 6,91; $P < 0,001$). Kết quả này tương tự sau khi hiệu chỉnh với tuổi, bệnh thận mạn, chỉ số khối cơ thể, natri huyết thanh, hemoglobin huyết thanh, ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 (Bảng 3.9).

Tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim

Tương tự, CA125 liên quan với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim. CA125 cao (CA125 \geq 28 U/mL) tăng hơn 3,3 lần nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim (HR: 3,31; KTC 95%: 2,00 đến 5,49; $P < 0,001$). Kết quả này tương tự sau khi hiệu chỉnh với tuổi, bệnh thận mạn, chỉ số khối cơ thể, natri huyết thanh, hemoglobin huyết thanh, ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 (Bảng 3.10).

Bảng 3.10 CA125 liên quan với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim từ phân tích hồi qui Cox

Yếu tố tiên đoán	Phân tích đơn biến	Giá trị <i>P</i>	Phân tích đa biến ^a	Giá trị <i>P</i>
	HR (KTC 95%)		aHR (KTC 95%)	
CA125 \geq 28 U/mL so với CA125 < 28 U/mL	3,31 (2,00 – 5,49)	<0,001	3,28 (1,95 – 5,49)	<0,001

(^a) tuổi, bệnh thận mạn, chỉ số khối cơ thể, natri huyết thanh, hemoglobin huyết thanh, ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2.

Carbohydrate antigen 125 (CA125)

Hazard Ratio (HR)

Adjusted Hazard Ratio (aHR)

Khoảng tin cậy 95% (KTC 95%)

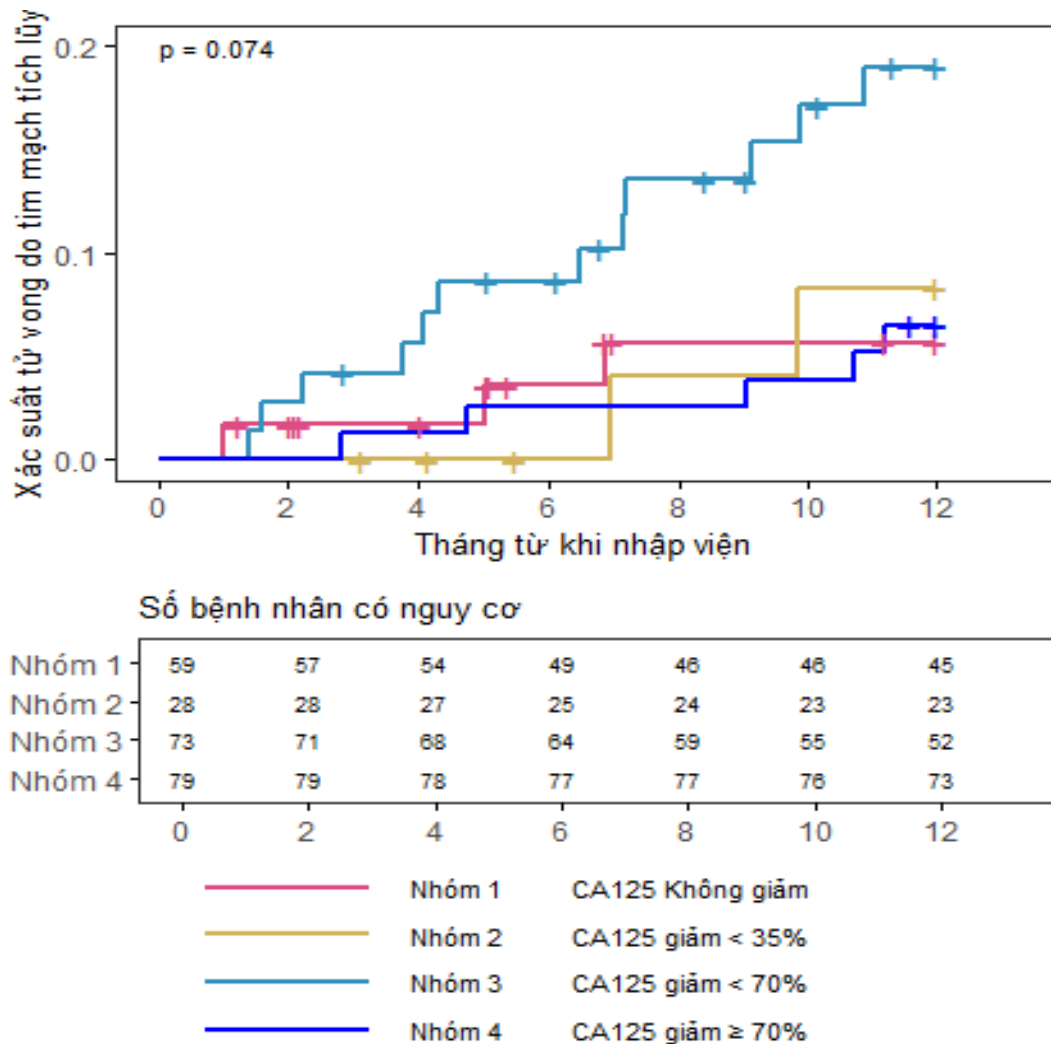
Các thông số in đậm là các thông số có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$

3.2.4. Động học CA125 là yếu tố tiên lượng kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp

3.2.4.1. Đường cong sống còn Kaplan-Meier theo thay đổi CA125

Tử vong do tim mạch

Biểu đồ 3.9 so sánh xác suất tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim giữa bốn nhóm. Xác suất này ở nhóm CA125 không giảm là 5,5% (KTC 95%: 0% đến 11,4%), nhóm CA125 giảm < 35% là 8,0% (KTC 95%: 0% đến 18%), nhóm $35\% \leq$ CA125 giảm < 70% là 17,3% (KTC 95%: 7,9% đến 25,8%), và nhóm CA125 giảm \geq 70% là 6,3% (KTC 95%: 0,8% đến 11,5%). Chúng tôi không thấy có sự khác biệt giữa bốn nhóm (kiểm định log rank, $P = 0,074$).

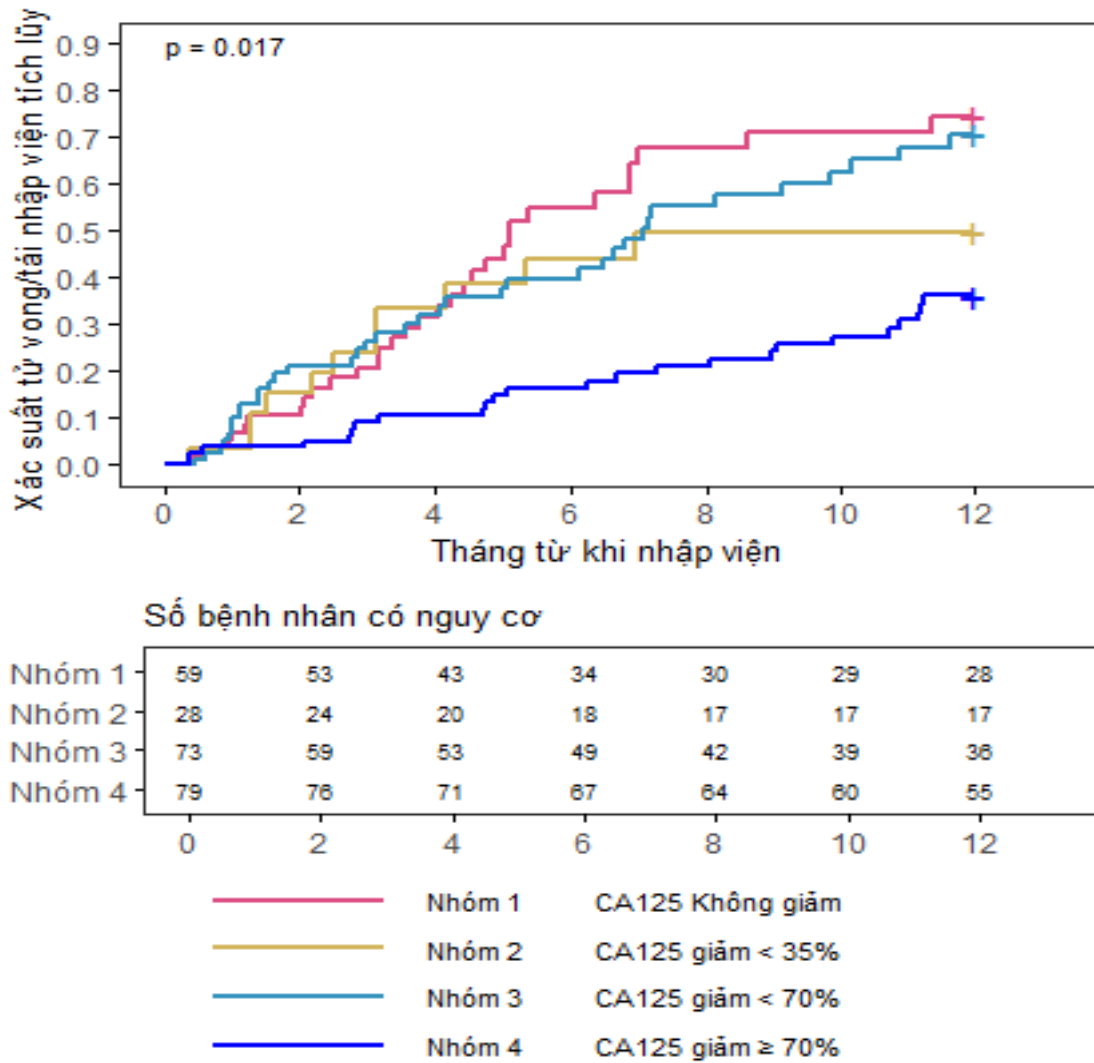


Biểu đồ 3.9 Đường cong sống còn Kaplan-Meier với tử vong do tim mạch theo sự thay đổi CA125

Tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim

Biểu đồ 3.10 so sánh xác suất tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim giữa bốn nhóm theo thay đổi CA125. Nhóm CA125 không giảm có xác suất tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim là cao nhất 52,5% (KTC 95%: 37,9% đến 63,7%), nhóm CA125 giảm < 35% là 39,3% (KTC 95%: 18,2% đến 54,9%), nhóm 35% ≤ CA125 giảm < 70% là 50,7% (KTC 95%: 37,8% đến 60,9%), nhóm CA125 giảm ≥ 70% là thấp nhất 30,4% (KTC 95%: 19,5% đến

39,8%). Sự khác biệt giữa bốn nhóm có ý nghĩa thống kê (kiểm định log rank, $P = 0,017$).



Biểu đồ 3.10 Đường cong sống còn Kaplan-Meier với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim theo sự thay đổi CA125

3.2.4.2. Động học CA125 từ mô hình hồi qui Cox đơn biến và đa biến

Tử vong do tim mạch

Chúng tôi nhận thấy thay đổi CA125 không liên quan với tử vong do tim mạch trên bệnh nhân suy tim cấp Bảng 3.11.

Bảng 3.11 Động học CA125 liên quan với tử vong do tim mạch từ phân tích hồi qui Cox đơn biến và đa biến

Yếu tố tiên đoán	Phân tích đơn biến	Giá trị <i>P</i>	Phân tích đa biến ^a	Giá trị <i>P</i>
	HR (KTC 95%)		aHR (KTC 95%)	
CA125 không giảm	Tham chiếu		Tham chiếu	
CA125 giảm < 35%	1,32 (0,22 – 7,88)	0,763	2,05 (0,32 – 13,24)	0,453
35% ≤ CA125 giảm < 70%	3,19 (0,89 – 11,29)	0,073	3,46 (0,94 – 12,77)	0,063
CA125 giảm ≥ 70%	1,08 (0,26 – 4,51)	0,919	1,29 (0,29 – 5,68)	0,732

(^a) tuổi, bệnh thận mạn, chỉ số khối cơ thể, natri huyết thanh, hemoglobin huyết thanh, ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2.

Carbohydrate antigen 125 (CA125). Hazard Ratio (HR). Adjusted Hazard Ratio (aHR). Khoảng tin cậy 95% (KTC 95%). Các thông số in đậm là các thông số có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$.

Tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim

Thay đổi CA125 liên quan với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim. CA125 giảm ≥ 70 % giảm 54% tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim (HR: 0,46; KTC 95%: 0,27 đến 0,79; $P = 0,005$) và giảm 49% biến cố này (HR: 0,51; KTC 95%: 0,29 đến 0,87; $P = 0,014$) sau khi hiệu chỉnh với

tuổi, bệnh thận mạn, chỉ số khối cơ thể, natri huyết thanh, hemoglobin huyết thanh, và ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 (Bảng 3.12).

Bảng 3.12 Động học CA125 liên quan với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim từ phân tích hồi qui Cox đơn biến và đa biến

Yếu tố tiên đoán	Phân tích đơn biến	Giá trị <i>P</i>	Phân tích đa biến ^a	Giá trị <i>P</i>
	HR (KTC 95%)		aHR (KTC 95%)	
CA125 không giảm	Tham chiếu		Tham chiếu	
CA125 giảm < 35%	0,71 (0,36 – 1,42)	0,333	0,80 (0,39 – 1,62)	0,538
35% ≤ CA125 giảm < 70%	0,94 (0,58 – 1,52)	0,805	0,92 (0,56 – 1,49)	0,723
CA125 giảm ≥ 70%	0,46 (0,27 – 0,79)	0,005	0,51 (0,29 – 0,87)	0,014

(^a) Sau khi hiệu chỉnh: tuổi, bệnh thận mạn, chỉ số khối cơ thể, natri huyết thanh, hemoglobin huyết thanh, ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2.

Carbohydrate antigen 125 (CA125)

Hazard Ratio (HR)

Adjusted Hazard Ratio (aHR)

Khoảng tin cậy 95% (KTC 95%)

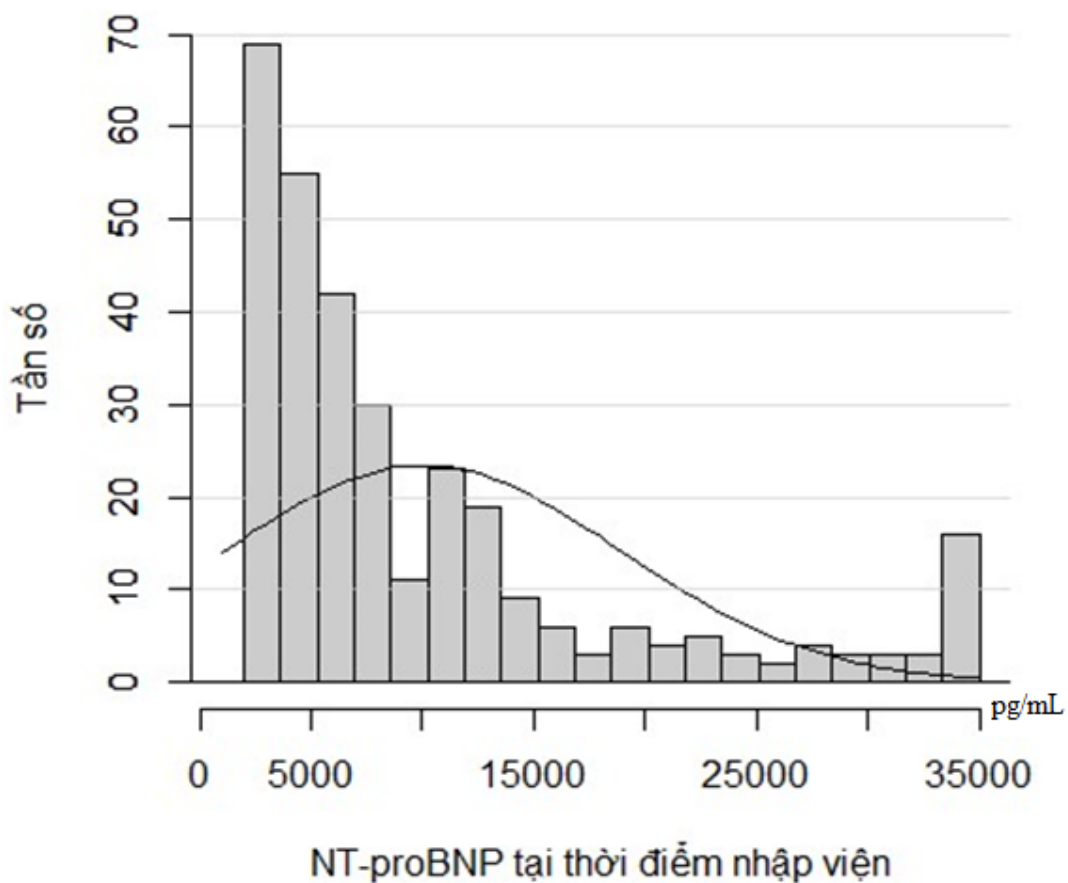
Các thông số in đậm là các thông số có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$

3.3. CA125 kết hợp với NT-proBNP và mô hình AHEAD trong tiên lượng tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp

3.3.1. CA125 kết hợp với NT-proBNP trong tiên lượng tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp

3.3.1.1. Đặc điểm nồng độ NT-proBNP

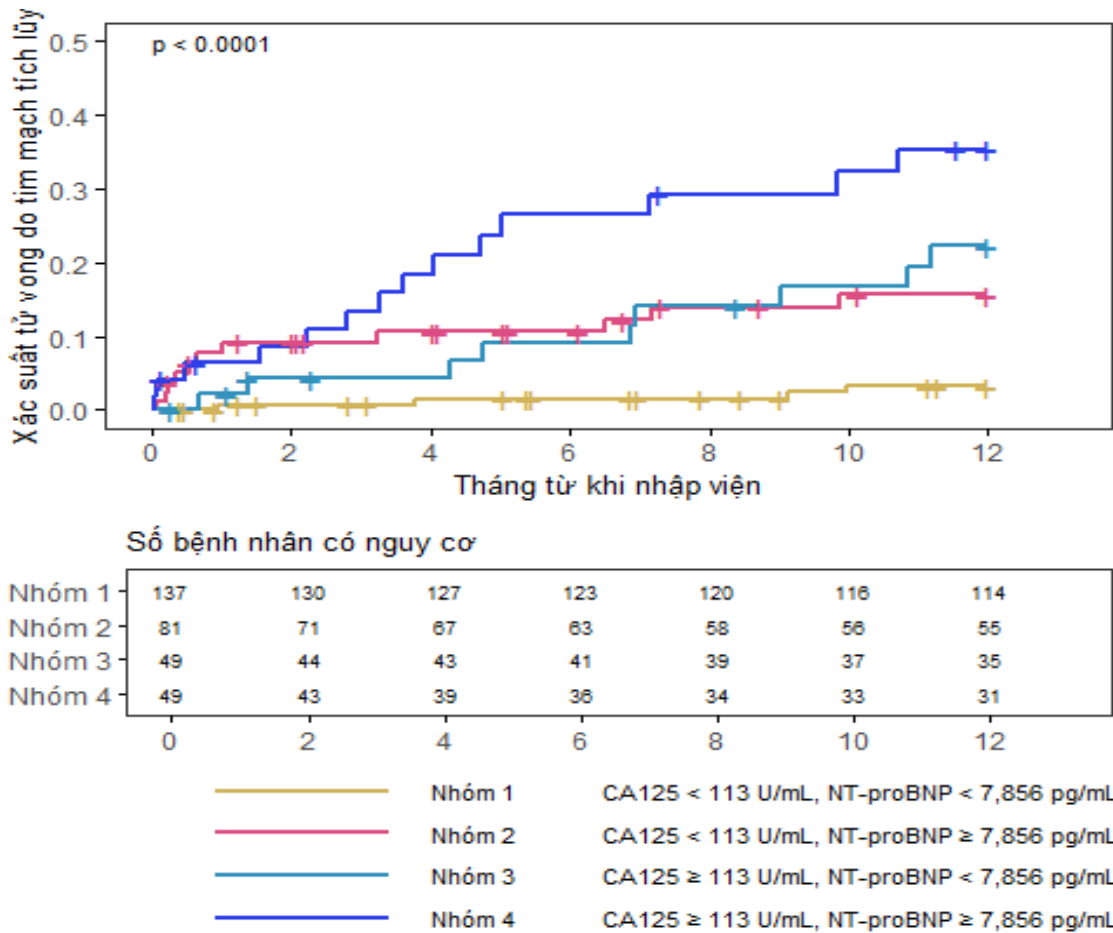
Nồng độ NT-proBNP trong dân số suy tim cấp có phân phối không chuẩn, có đuôi phân bố lệch phải (Biểu đồ 3.11) và có trung vị (khoảng tứ phân vị) là 6.644 (3.973 đến 12.360) pg/mL. Trung vị NT-proBNP ở bệnh nhân có biến cố gộp 7.451 pg/mL (khoảng tứ phân vị: 4.276 đến 14.256) cao hơn 1.446 pg/mL so với nhóm không có biến cố gộp 6.005 pg/mL (khoảng tứ phân vị: 3.636 đến 11.466) (kiểm định Wilcoxon, $P = 0,031$).



Biểu đồ 3.11 Phân bố nồng độ NT-proBNP trên bệnh nhân suy tim cấp

3.3.1.2. Đường cong sống còn Kaplan-Meier theo trạng thái CA125 và NT-proBNP với kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp

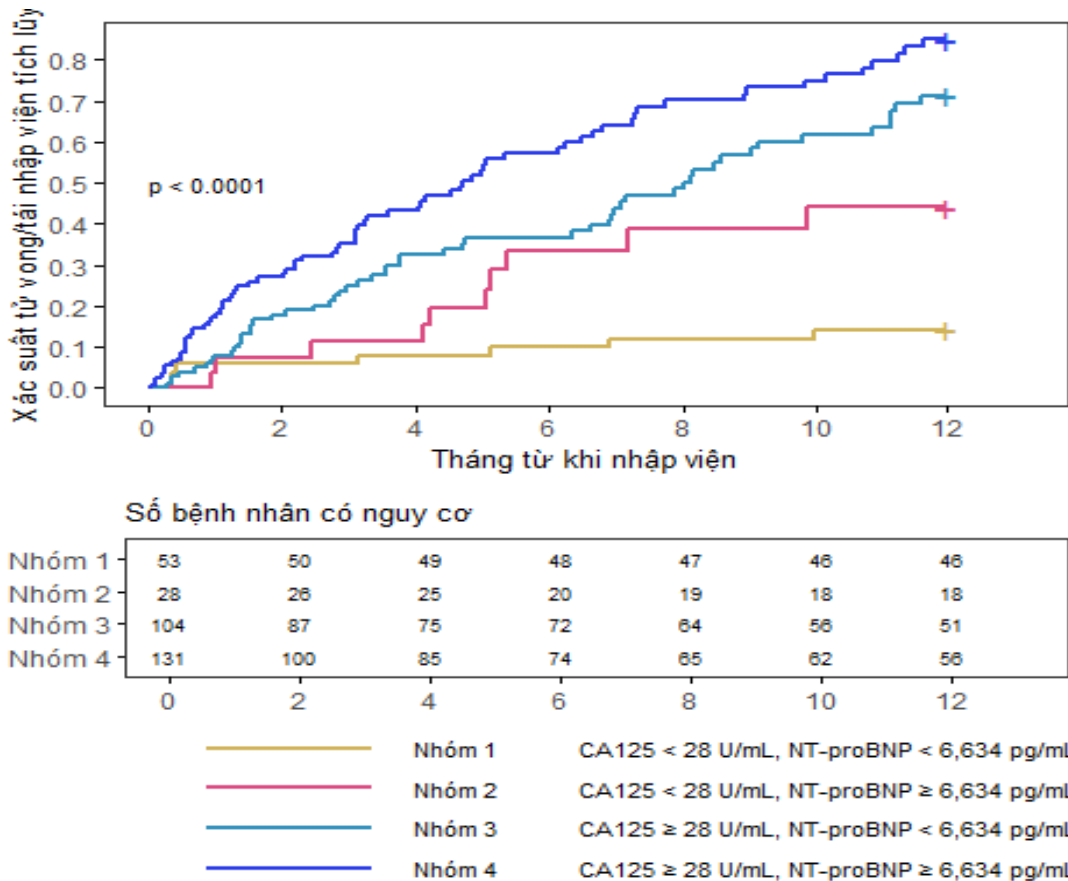
Tử vong do tim mạch



Biểu đồ 3.12 Đường cong sống còn Kaplan-Meier ở bệnh nhân suy tim cấp theo trạng thái CA125 và NT-proBNP với tử vong do tim mạch.

Đối với tử vong do tim mạch, chúng tôi chia bệnh nhân thành bốn nhóm sử dụng ngưỡng quyết định CA125 (113 U/mL) và NT-proBNP (7.856 pg/mL). Đường biểu diễn sống còn Kaplan-Meier cho thấy xác suất tử vong tích lũy có sự khác nhau giữa bốn nhóm (kiểm định log-rank, $P < 0,001$). Nhóm 1, có CA125 và NT-proBNP thấp, có xác suất tử vong thấp nhất 3,2% (KTC 95%: 0,1% đến 6,2%). Nhóm 2, có CA125 thấp và NT-proBNP cao, có xác suất tử vong 14,5% (KTC 95%: 6,2% đến 22,2%). Nhóm 3, có CA125 cao và NT-proBNP thấp, có xác suất tử vong 20,0% (KTC 95%: 7,4% đến 30,9%). Nhóm 4, bao gồm hai dấu ấn sinh học cao, có xác suất tử vong cao nhất 29,8% (KTC 95%: 15,4% đến 41,7%) (Biểu đồ 3.12)

Tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim



Biểu đồ 3.13 Đường cong sống còn Kaplan-Meier trên bệnh nhân suy tim cấp theo trạng thái CA125 và NT-proBNP với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim.

Tương tự, với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim, chúng tôi chia thành bốn nhóm, ngưỡng quyết định 28 U/mL với CA125 và 6.634 pg/mL với NT-proBNP. Trên đường biểu diễn sống còn Kaplan-Meier có sự khác nhau về nguy cơ xuất hiện biến cố tích lũy giữa bốn nhóm (kiểm định log-rank, $P < 0,001$). Nhóm 1, với cả hai dấu ấn sinh học thấp, có xác suất xuất hiện biến cố tích lũy thấp nhất 13,2% (KTC 95%: 3,6% đến 21,9%). Nhóm 2, NT-proBNP cao và CA125 thấp, có xác suất xuất hiện biến cố tích lũy là 35,7% (KTC 95%: 15,3% đến 51,2%). Trong khi nhóm 3, NT-proBNP thấp và CA125 cao, có xác suất này là 51% (KTC 95%: 40,3% đến

59,7%). Nhóm 4, với cả hai dấu ấn sinh học cao, có xác suất xuất hiện biến cố cao nhất là 57,3% (KTC 95%: 47,9% đến 64,9%) (Biểu đồ 3.13).

3.3.1.3. CA125 và NT-proBNP từ mô hình hồi qui Cox đơn biến và đa biến

Tử vong do tim mạch

Bảng 3.13 CA125 và NT-proBNP liên quan với tử vong do tim mạch trong mô hình hồi qui Cox

Yếu tố tiên lượng	Phân tích đơn biến	Giá trị <i>P</i>	Phân tích đa biến ^a	Giá trị <i>P</i>
	HR (KTC 95%)		aHR (KTC 95%)	
Không kết hợp				
CA125 cao so với CA125 thấp	3,60 (1,88 – 6,91)	<0,001	3,88 (1,99 – 7,57)	<0,001
NT-proBNP cao so với NT-proBNP thấp	3,08 (1,58 – 6,02)	0,001	2,73 (1,36 – 5,51)	0,005
Kết hợp				
CA125 thấp + NT-proBNP thấp	Tham chiếu		Tham chiếu	
CA125 thấp + NT-proBNP cao	5,26 (1,68 – 16,52)	0,004	4,65 (1,45 – 14,88)	0,009
CA125 cao + NT-proBNP thấp	6,69 (2,06 – 21,72)	0,002	7,51 (2,27 – 24,84)	<0,001
CA125 cao + NT-proBNP cao	11,25 (3,70 – 34,18)	<0,001	10,79 (3,44 – 33,82)	<0,001

(^a) Tỷ số rủi ro hiệu chỉnh theo tuổi, bệnh thận mạn, chỉ số khối cơ thể, natri huyết thanh, hemoglobin huyết thanh, ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2.

Carbohydrate antigen 125 (CA125)

N terminal pro B typenatriuretic peptide (NT-proBNP)

Hazard Ratio (HR). Adjusted Hazard Ratio (aHR)

Khoảng tin cậy 95% (KTC 95%)

Các thông số in đậm là các thông số có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$

Ngưỡng quyết định của CA125 (113 U/mL) và NT-proBNP (7.856 pg/mL)

CA125 hoặc NT-proBNP hoặc kết hợp CA125 và NT-proBNP đều có khả năng tiên lượng tử vong do tim mạch ở bệnh nhân suy tim cấp. Bệnh nhân có cả hai dấu ấn sinh học cao, hoặc chỉ có một dấu ấn sinh học cao gia tăng nguy cơ tử vong do tim mạch ở bệnh nhân suy tim cấp trong vòng 12 tháng. Nguy cơ tử vong do tim mạch tăng hơn 11 lần ở bệnh nhân có CA125 và NT-proBNP cao (HR: 11,25; KTC 95%: 3,70 đến 34,18; $P < 0,001$) so với nhóm có cả hai dấu ấn sinh học này thấp. Đặc biệt, kết quả này tương tự sau khi hiệu chỉnh với tuổi, bệnh thận mạn, chỉ số khối cơ thể, natri huyết thanh, hemoglobin huyết thanh, ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 (Bảng 3.13).

Tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim

Tương tự, CA125 hoặc NT-proBNP hoặc kết hợp CA125 và NT-proBNP đều có khả năng tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim ở bệnh nhân suy tim cấp. Cả hai dấu ấn sinh học này cao hoặc một trong hai dấu ấn sinh học cao liên quan gia tăng nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim. Bệnh nhân có cả hai dấu ấn sinh học này cao tăng nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim gấp sáu lần (HR: 6,09; KTC 95%: 2,80 đến 13,22; $P < 0,001$) so với nhóm có cả hai dấu ấn sinh học thấp. Kết quả này cũng tương tự sau khi hiệu chỉnh với tuổi, bệnh thận mạn, chỉ số khối cơ thể, natri huyết thanh, hemoglobin huyết thanh, ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 (Bảng 3.14).

Bảng 3.14 CA125 và NT-proBNP liên quan với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim trong mô hình hồi qui Cox

Yếu tố tiên lượng	Phân tích đơn biến	Giá trị <i>P</i>	Phân tích đa biến ^a	Giá trị <i>P</i>
	HR (KTC 95%)		aHR (KTC 95%)	
Không kết hợp				
CA125 cao so với CA125 thấp	3,31 (2,00 – 5,49)	<0,001	3,28 (1,95 – 5,49)	<0,001
NT-proBNP cao so với NT-proBNP thấp	1,64 (1,18 – 2,28)	0,003	1,41 (1,00 – 1,99)	0,048
Kết hợp				
CA125 thấp + NT-proBNP thấp	Tham chiếu		Tham chiếu	
CA125 thấp + NT-proBNP cao	3,02 (1,15 – 7,93)	0,025	2,89 (1,09 – 7,65)	0,033
CA125 cao + NT-proBNP thấp	4,77 (2,17 – 10,49)	<0,001	5,12 (2,31 – 11,35)	<0,001
CA125 cao + NT-proBNP cao	6,09 (2,80 – 13,22)	<0,001	5,56 (2,53 – 12,22)	<0,001

(^a) Tỷ số rủi ro hiệu chỉnh theo tuổi, bệnh thận mạn, chỉ số khối cơ thể, natri huyết thanh, hemoglobin huyết thanh, ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2.

Carbohydrate antigen 125 (CA125)

N terminal pro B typenatriuretic peptide (NT-proBNP)

Hazard Ratio (HR)

Adjusted Hazard Ratio (aHR)

Khoảng tin cậy 95% (KTC 95%)

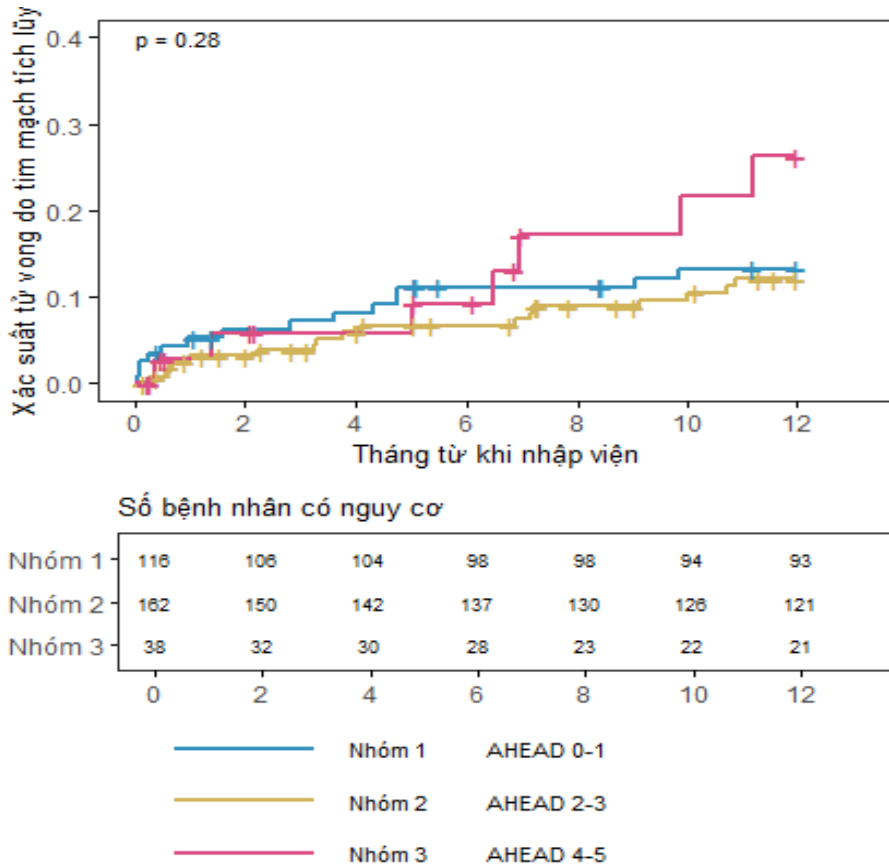
Các thông số in đậm là các thông số có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$.

Ngưỡng quyết định của CA125 (28 U/mL) và NT-proBNP (6.634 pg/mL)

3.3.2. CA125 kết hợp với mô hình AHEAD trong tiên lượng tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp

3.3.2.1. Mô hình AHEAD từ phân tích sống còn Kaplan-Meier

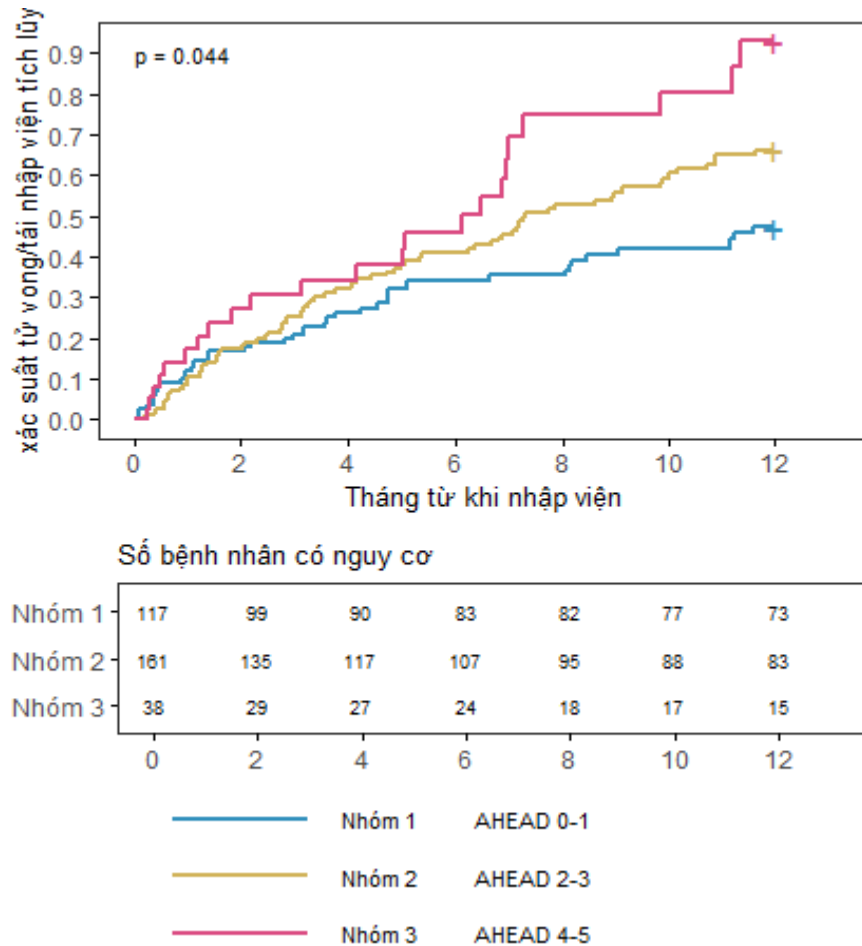
Tử vong do tim mạch



Biểu đồ 3.14 Đường cong sống còn Kaplan-Meier với tử vong do tim mạch theo thang điểm AHEAD

Biểu đồ 3.14 so sánh xác suất tử vong do tim mạch với ba nhóm theo thang điểm AHEAD. Nhóm AHEAD 0–1 là 12,4% (KTC 95%: 6,1% đến 18,2%), nhóm AHEAD 2–3 là 11,4% (KTC 95%: 6,1% đến 16,3%), và nhóm AHEAD 4–5 là 23,1% (KTC 95%: 6,3% đến 36,8%). Chúng tôi không thấy có sự khác biệt giữa ba nhóm (kiểm định log rank, $P = 0,28$).

Tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim



Biểu đồ 3.15 Đường cong sống còn Kaplan-Meier với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim theo thang điểm AHEAD

Biểu đồ 3.15 so sánh xác suất tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim với ba nhóm theo thang điểm AHEAD. Nhóm AHEAD 0–1 là 37,6% (KTC 95%: 28,2% đến 45,8%), nhóm AHEAD 2–3 là 48,4% (KTC 95%: 40,1% đến 55,6%), và nhóm AHEAD 4–5 là 60,5% (KTC 95%: 41,5% đến 73,4%), sự khác biệt giữa ba nhóm có ý nghĩa thống kê (kiểm định log rank, $P = 0,044$).

3.3.2.2. Mô hình AHEAD từ phân tích hồi qui Cox

Tử vong do tim mạch

Bảng 3.15 Kết hợp CA125 và AHEAD liên quan với tử vong do tim mạch

Yếu tố tiên đoán	Phân tích đơn biến	Giá trị <i>P</i>	Phân tích đa biến ^a	Giá trị <i>P</i>
	HR (KTC 95%)		aHR (KTC 95%)	
AHEAD 0-1	Tham chiếu		Tham chiếu	
AHEAD 2-3	0,88 (0,43 – 1,78)	0,72	0,99 (0,48 – 2,00)	0,967
AHEAD 4-5	1,77 (0,72 – 4,39)	0,22	1,79 (0,72 – 4,43)	0,210
CA125 ≥ 113 so với CA125 < 113 (U/ml)	3,6 (1,88 – 6,91)	<0,001	3,55 (1,85 – 6,83)	<0,001

Carbohydrate antigen 125 (CA125). Hazard Ratio (HR). Adjusted Hazard Ratio (aHR). Khoảng tin cậy 95% (KTC 95%).

Các thông số in đậm là các thông số có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$

Mô hình AHEAD không liên quan với tử vong do tim mạch từ phân tích đơn biến và đa biến. CA125 liên quan với tử vong do tim mạch từ phân tích đơn biến hoặc sau khi hiệu chỉnh với mô hình AHEAD (Bảng 3.15).

Tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim

Mô hình AHEAD và CA125 liên quan với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim. Từ phân tích hồi qui Cox đơn biến, nhóm AHEAD 4 – 5 tăng 1,8 lần tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim (HR: 1,86; KTC 95%: 1,12 đến 3,08, $P = 0,016$), và CA125 cao tăng 3,3 lần (HR: 3,31; KTC 95%: 2,00 đến 5,49; $P < 0,001$). Sau khi hiệu chỉnh từ phân tích hồi qui Cox đa biến, nhóm AHEAD 4 – 5 tăng 1,7 lần tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do

suy tim (HR: 1,70; KTC 95%: 1,02 đến 2,81; $P = 0,041$), và CA125 cao tăng 3,3 lần (HR: 3,30; KTC 95%: 1,99 đến 5,49; $P < 0,001$), (Bảng 3.16)

Bảng 3.16 Kết hợp CA125 và AHEAD liên quan tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim

Yếu tố tiên đoán	Phân tích đơn biến	Giá trị P	Phân tích đa biến ^a	Giá trị P
	HR (KTC 95%)		aHR (KTC 95%)	
AHEAD 0-1	Tham chiếu		Tham chiếu	
AHEAD 2-3	1,36 (0,94 – 1,96)	0,106	1,43 (0,99 – 2,07)	0,058
AHEAD 4-5	1,86 (1,12 – 3,08)	0,016	1,70 (1,02 – 2,81)	0,041
CA125 \geq 28 so với CA125 < 28 (U/ml)	3,31 (2,00 – 5,49)	<0,001	3,30 (1,99 – 5,49)	<0,001

Carbohydrate antigen 125 (CA125). Hazard Ratio (HR). Adjusted Hazard Ratio (aHR). Khoảng tin cậy 95% (KTC 95%). Các thông số in đậm là các thông số có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$.

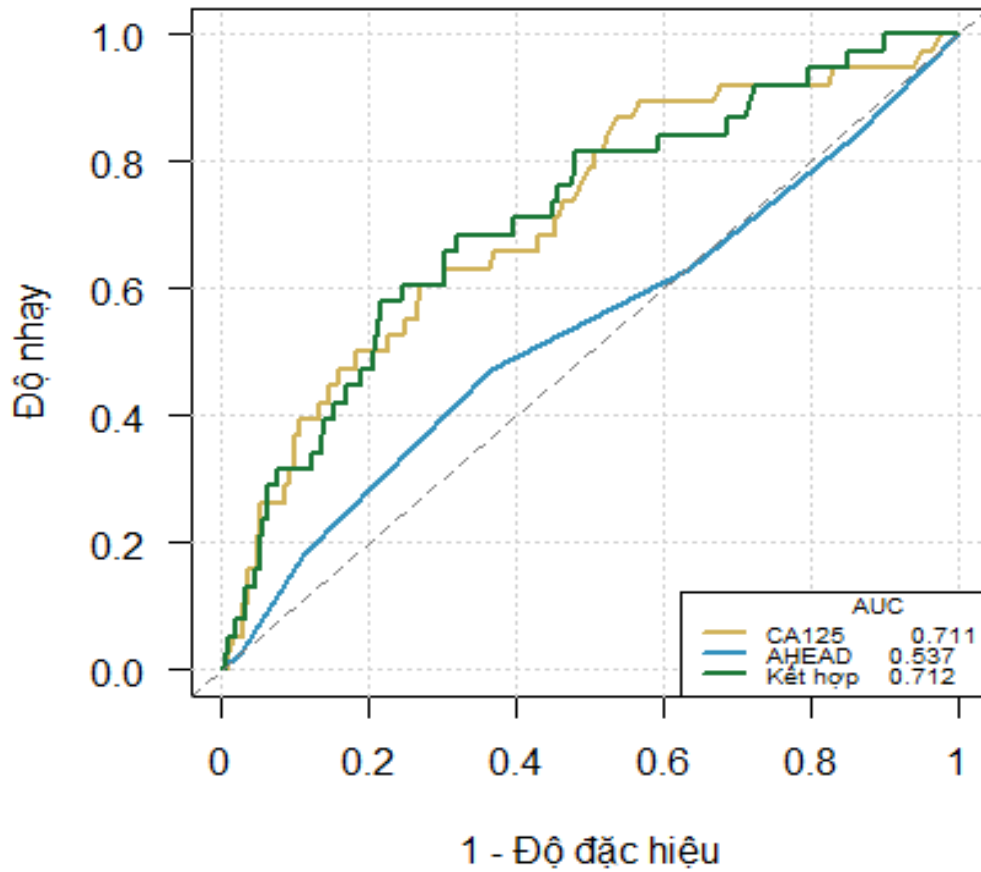
3.3.2.3. CA125 kết hợp vào mô hình AHEAD cải thiện tiên lượng kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp

CA125 kết hợp AHEAD cải thiện phân định mô hình tiên lượng qua diện tích dưới đường cong

Tử vong do tim mạch

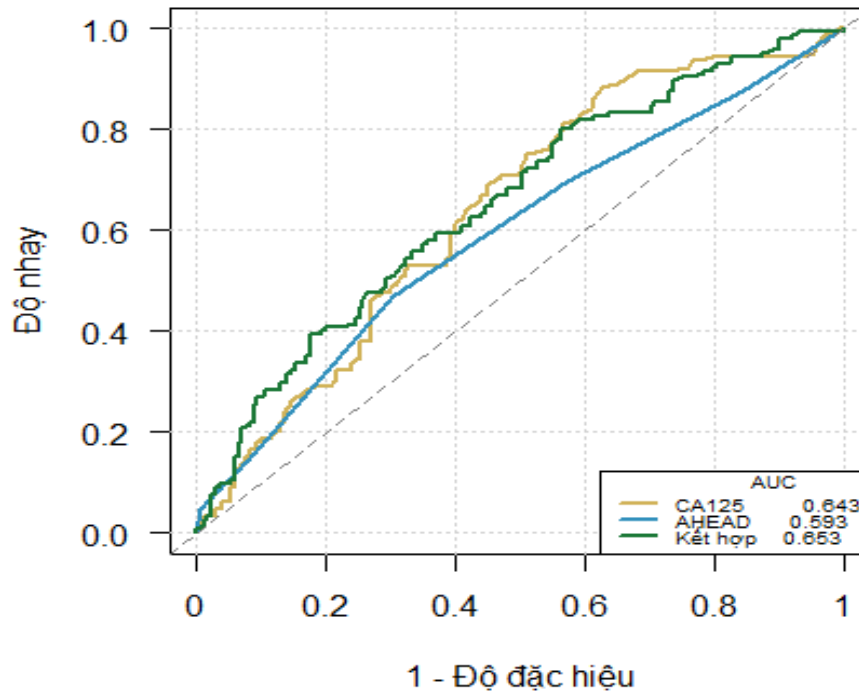
Đối với tử vong do tim mạch, so sánh mô hình kết hợp với CA125 không cải thiện khả năng phân định mô hình (AUC (KTC 95%) của mô hình kết hợp 0,712 (0,624 đến 0,801) so với của CA125 là 0,711 (0,621 đến 0,800), kiểm định Delong, $P = 0,943$). Tuy nhiên, so sánh mô hình kết hợp với AHEAD cải thiện khả năng phân định mô hình (AUC (KTC 95%) của mô hình kết hợp 0,712 (0,624 đến 0,801) so với

của AHEAD là 0,537 (0,433 đến 0,641), kiểm định Delong, $P = 0,007$), Biểu đồ 3.16.



Biểu đồ 3.16 So sánh diện tích dưới đường cong của mô hình AHEAD và CA125 kết hợp AHEAD với tử vong do tim mạch

Tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim



Biểu đồ 3.17 So sánh diện tích dưới đường cong của mô hình AHEAD và CA125 kết hợp AHEAD với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim

Đối với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim, so sánh mô hình kết hợp (AHEAD và CA125) với CA125 không cải thiện khả năng phân định mô hình (AUC (KTC 95%) của mô hình kết hợp 0,653 (0,593 đến 0,713) so với của CA125 là 0,643 (0,582 đến 0,704), kiểm định Delong, $P = 0,741$). Tuy nhiên, so sánh mô hình kết hợp với AHEAD cải thiện khả năng phân định mô hình (AUC (KTC 95%) của mô hình kết hợp 0,653 (0,593 đến 0,713) so với của AHEAD là 0,593 (0,531 đến 0,654), kiểm định Delong, $P = 0,011$), Biểu đồ 3.17.

CA125 cải thiện phân định mô hình AHEAD thông qua delta thống kê C, IDI, và cNRI

Bảng 3.17 Phân định mô hình AHEAD khi thêm CA125 trong tiên đoán biến cố

Kết cục	Mô hình	Delta-C	IDI	cNRI
Tử vong do tim mạch	AHEAD so với AHEAD + CA125	0,15 (0,03 – 0,27)	0,06 (0,01 – 0,12) <i>P</i> = 0,007	0,33 (0,15 – 0,47) <i>P</i> = 0,007
Tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim	AHEAD so với AHEAD + CA125	0,08 (0,04 – 0,11)	0,08 (0,03 – 0,14) <i>P</i> < 0,001	0,26 (0,17 – 0,34) <i>P</i> < 0,001

Carbohydrate antigen 125 (CA125)

Integrated discriminatory improvement index (IDI)

Category-free net reclassification improvement index (cNRI)

Khoảng tin cậy 95% (KTC 95%)

Các thông số in đậm là các thông số có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$.

CA125 kết hợp vào mô hình AHEAD cải thiện khả năng phân định mô hình tiên lượng tử vong do tim mạch. Tăng chỉ số thống kê C 15% (delta thống kê C: 0,15; KTC 95%: 0,03 đến 0,27), tăng 6% khả năng phân định giữa nhóm tử vong và không tử vong (IDI: 0,06; KTC 95%: 0,01 đến 0,12; $P = 0,007$), tăng 33% tái phân nhóm đúng trong nhóm có tử vong và nhóm không tử vong của mô hình AHEAD + CA125 so với mô hình AHEAD (cNRI: 0,33; KTC 95%: 0,15 đến 0,47; $P = 0,007$) (Bảng 3.17).

Tương tự, CA125 kết hợp vào mô hình AHEAD cải thiện khả năng phân định mô hình tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim. Tăng chỉ số thống kê C 8% (delta thống kê C: 0,08; KTC 95%: 0,04 đến 0,11), tăng 8%

khả năng phân định giữa nhóm có biến cố và không có biến cố (IDI: 0,08; KTC 95%: 0,03 đến 0,14; $P < 0,001$), tăng 26% tái phân nhóm đúng trong nhóm có biến cố và nhóm không có biến cố của mô hình AHEAD + CA125 so với mô hình AHEAD (cNRI: 0,26, KTC 95%: 0,17 đến 0,34; $P < 0,001$) (Bảng 3.17).

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. Xác định nồng độ và các yếu tố liên quan với CA125 ở bệnh nhân suy tim cấp

4.1.1. Đặc điểm của quần thể nghiên cứu

4.1.1.1. Đặc điểm nhân trắc học và lâm sàng

Tuổi

Nghiên cứu chúng tôi có tuổi trung bình 66,6 (độ lệch chuẩn, $\pm 14,8$) (Bảng 3.1). Nghiên cứu chúng tôi có tuổi tương đương với nghiên cứu sổ bộ European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT) (2016)[120], nghiên cứu trên 4.449 bệnh nhân suy tim cấp có tuổi trung bình 69,4 (độ lệch chuẩn, $\pm 12,9$) và nghiên cứu sổ bộ tại Hàn Quốc (2017)[121] trên 5.625 bệnh nhân suy tim cấp có tuổi trung bình 68,5 (độ lệch chuẩn, $\pm 14,5$). Tuy nhiên, khi so sánh với các nghiên cứu thực hiện cách đây trên 10 năm, nghiên cứu chúng tôi có tuổi thấp hơn. Nghiên cứu sổ bộ GWTG-HF (2010)[122] trên 39.783 bệnh nhân suy tim cấp có tuổi trung bình 72,5 (độ lệch chuẩn, $\pm 14,0$) và nghiên cứu sổ bộ the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) (2008)[123] trên 48.612 bệnh nhân suy tim cấp có tuổi trung bình 73,2 (độ lệch chuẩn, $\pm 14,0$) cao hơn so với nghiên cứu chúng tôi. So sánh với nghiên cứu trong nước, nghiên cứu chúng tôi có tuổi tương đương với nghiên cứu của tác giả Trần Phi Long (2018)[34] trên 120 bệnh nhân suy tim cấp, có tuổi trung bình 68,9 (độ lệch chuẩn, $\pm 14,2$). Tương tự, nghiên cứu của Phạm Công Hải (2016)[35] trên 329 bệnh nhân suy tim cấp, có tuổi trung bình 67,8 (độ lệch chuẩn, $\pm 15,2$), nghiên cứu này được thực hiện tại cùng bệnh viện. Nhìn chung, bệnh nhân suy tim cấp có khuynh hướng trẻ hóa.

Tuổi cao là một yếu tố tiên lượng xấu trong mô hình tiên lượng trên bệnh nhân suy tim cấp. Nghiên cứu chúng tôi nhận thấy bệnh nhân có biến cố tử vong hoặc tái

nhập viện có tuổi cao hơn 4,1 năm so với nhóm không có biến cố (kiểm định t, $P = 0,013$, Bảng 3.1). Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Joon JY (2019)[24], nghiên cứu trên 413 bệnh nhân suy tim cấp. Trong nghiên cứu này, bệnh nhân tử vong có tuổi lớn hơn 10 năm so với còn sống (74,0 so với 64,0, $P < 0,001$, theo thứ tự). Tương tự, nghiên cứu của Nunez J (2017)[22] trên 946 bệnh nhân suy tim cấp, tác giả cũng nhận thấy bệnh nhân tử vong cao hơn 5 năm so với nhóm còn sống (tuổi trung bình là 74 so với 69, $P < 0,001$, theo thứ tự). Tuổi là yếu tố nguy cơ quan trọng gây suy tim và ảnh hưởng đến tiên lượng, khoảng 1% bệnh nhân trên 50 tuổi có suy tim và tỉ lệ này tăng gấp đôi mỗi gia tăng 10 năm[124], suy tim là nguyên nhân chính gây tử vong trên bệnh nhân lớn tuổi[125]. Bệnh nhân lớn tuổi có kèm nhiều yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch (béo phì, huyết áp, bệnh tim mạch xơ vữa), và bệnh phối hợp (thiếu máu, bệnh thận mạn, đái tháo đường). Các yếu tố này gia tăng tỉ lệ bệnh nhân suy tim và ảnh hưởng kết cục trên bệnh nhân lớn tuổi[126].

Giới

Nghiên cứu chúng tôi có 51,9% bệnh nhân nữ, không có sự khác nhau về biến cố gộp giữa hai giới ($P = 0,634$, Bảng 3.1). Kết quả nghiên cứu chúng tôi tương tự với các nghiên cứu số bộ như OPTIMIZE-HF (2008)[123], có 48% bệnh nhân nữ; GWTG-HF (2010)[122], có 49%; và nghiên cứu ADHERE (2005)[127] trên 33.046 bệnh nhân suy tim cấp, có 52% bệnh nhân nữ. Nhìn chung, tỉ lệ nam và nữ tương đương nhau trong dân số suy tim cấp.

Chỉ số sung huyết

Sung huyết là triệu chứng trong chẩn đoán, và là yếu tố tiên lượng xấu trên bệnh nhân suy tim cấp. Nghiên cứu chúng tôi nhận thấy, có 50% bệnh nhân suy tim cấp có một trong các dấu hiệu sung huyết: khó thở khi nằm, tĩnh mạch cảnh nổi, gan to và phù chi dưới. Bệnh nhân tử vong hoặc tái nhập viện có chỉ số sung huyết (khó thở khi nằm, phù chi dưới và tĩnh mạch cảnh nổi) cao hơn ($P = 0,004$), có tỉ lệ cao hơn khó thở khi nằm ($P < 0,001$) và ran trên 1/3 phổi ($P = 0,003$) so với nhóm không có

biến cố (Bảng 3.1). Nhiều nghiên cứu cũng nhận thấy sung huyết có liên quan đến tiên lượng xấu trên bệnh nhân suy tim cấp[128,129].

Sung huyết là mục tiêu điều trị trên bệnh nhân suy tim cấp và không kiểm soát được sung huyết trước xuất viện (sung huyết tồn lưu) là yếu tố tiên lượng xấu[130,131]. Nghiên cứu Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload (ADVOR) (2022)[132], trên 519 bệnh nhân suy tim cấp, chỉ có 30,5% – 42,2% bệnh nhân kiểm soát sung huyết tốt vào ngày thứ ba sau khi nhập viện. Ngoài ra, nghiên cứu Efficacy, Safety and Tolerability of Serelaxin When Added to Standard Therapy in AHF (RELAX-AHF-2) (2025)[131] trên 5.900 bệnh nhân suy tim cấp. Trong nghiên cứu này nhận vào bệnh nhân có triệu chứng khó thở, X.quang ngực có dấu hiệu sung huyết, NT-proBNP ≥ 2.000 pg/mL (NT-proBNP ≥ 3.000 pg/mL ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi, hoặc rung nhĩ), huyết áp tâm thu ≥ 125 mmHg, suy thận nhẹ đến trung bình và triệu chứng suy tim vẫn còn sau khi sử dụng lợi tiểu quai đường tĩnh mạch. Nghiên cứu đánh giá sung huyết thông qua chỉ số sung huyết, chỉ số này được tính từ 0 đến 8 điểm, chỉ số này bao gồm (khó thở, phù chi dưới và tĩnh mạch cảnh nổi). Trong nghiên cứu này, có 99,2% bệnh nhân có dấu hiệu sung huyết (chỉ số sung huyết ≥ 1 điểm) tại thời điểm vào nghiên cứu, có 57,3% bệnh nhân có dấu hiệu sung huyết tồn lưu vào ngày 5 (chỉ số sung huyết ≥ 1). Trên bệnh nhân có sung huyết tồn lưu, tăng 32% biến cố gộp (tử vong do tim mạch, tái nhập viện do suy tim, hoặc suy thận) trong 180 ngày (HR: 1,32; KTC 95%: 1,15 đến 1,51; $P < 0,001$).

Chỉ số khối cơ thể

Nghiên cứu chúng tôi có chỉ số khối cơ thể trung bình $22,5 \text{ kg/m}^2$ (độ lệch chuẩn, $\pm 4,3$). Bệnh nhân có biến cố gộp có chỉ số khối cơ thể thấp hơn $1,5 \text{ kg/m}^2$ so với nhóm không có biến cố (kiểm định t, $P = 0,002$, Bảng 3.1). Kết quả này tương tự với nghiên cứu số bộ tại Hàn Quốc (2017)[121], có chỉ số khối cơ thể $23,3 \text{ kg/m}^2$ (độ lệch chuẩn, $\pm 3,9$). Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi có chỉ số khối cơ thể thấp

hơn nghiên cứu sỏ bộ tại Châu Âu ESC-HF-LT (2016)[120], có chỉ số khối cơ thể 28,7 kg/m² (độ lệch chuẩn, $\pm 5,4$). Sự khác biệt này có thể do yếu tố chủng tộc.

Tương tự với nghiên cứu sỏ bộ tại Hàn Quốc (2017)[121], bệnh nhân tử vong có chỉ số khối cơ thể thấp hơn 0,5 kg/m² so với nhóm còn sống ($P = 0,026$). Chỉ số khối cơ thể thấp là yếu tố tiên lượng xấu trên bệnh nhân suy tim, tăng nguy cơ tử vong trong vòng 1 năm 5% khi giảm 1 kg/m² chỉ số khối cơ thể trong nghiên cứu sỏ bộ ESC-HF-LT (2016)[120].

4.1.1.2. Đặc điểm bệnh nền

Bệnh nhân suy tim thường kèm theo nhiều bệnh nền và bệnh nền liên quan đến kết cục xấu trên bệnh nhân suy tim[27]. Trong nghiên cứu chúng tôi bệnh nền thường gặp chiếm hơn 1/3 ở bệnh nhân suy tim bao gồm: tăng huyết áp, bệnh mạch vành, đái tháo đường, rung nhĩ và bệnh thận mạn.

Bệnh mạch vành trong nghiên cứu chúng tôi là 40,2%. Tương tự, nghiên cứu sỏ bộ tại Hàn Quốc (2017)[121], có 42,9% bệnh nhân có bệnh mạch vành. Tuy nhiên, nghiên cứu chúng tôi có tỉ lệ bệnh mạch vành thấp hơn so với các nghiên cứu thực hiện tại Hoa Kỳ, Châu Âu và toàn cầu. Tỉ lệ bệnh mạch vành trong nghiên cứu sỏ bộ tại Châu Âu ESC-HF-LT (2016)[120] là 53,8%, nghiên cứu sỏ bộ tại Hoa Kỳ GWTG-HF (2010)[122] có 48,4% bệnh nhân bệnh mạch vành và nghiên cứu toàn cầu REPORT-HF (2020)[9] có 48% bệnh nhân có bệnh mạch vành (Bảng 4.1). Sự khác biệt này có thể do tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh mạch vành khác nhau trong các nghiên cứu.

Nghiên cứu chúng tôi có 33,9% bệnh nhân rung nhĩ. Tương tự, tỉ lệ rung nhĩ trong các nghiên cứu sỏ bộ tại Châu Âu là 31% – 41%[120,127]. Tỉ lệ này cao hơn so với nghiên cứu trong nước, nghiên cứu của tác giả Trần Phi Long (2018)[34], có 18% bệnh nhân rung nhĩ; nghiên cứu của Phạm Công Hải (2016)[35], có 10,3% bệnh nhân rung nhĩ. Trước đây, tỉ lệ rung nhĩ ở Châu Á thấp hơn so với Châu Âu[133]; tuy nhiên, tỉ lệ rung nhĩ đang gia tăng tại khu vực Châu Á. Nghiên cứu dịch tễ học của Guo Y (2015)[134] trên 471.446 người tại Trung Quốc trong giai đoạn 11 năm (2001

– 2012), tác giả nhận thấy tỉ lệ hiện mắc rung nhĩ tăng 20 lần. Nguyên nhân chính là tăng tuổi thọ và bệnh lý phối hợp như bệnh thấp tim, bệnh phổi mạn và đái tháo đường.

Bảng 4.1 Đặc điểm bệnh nền trên bệnh nhân suy tim cấp

Biến số	Chúng tôi (2025) n = 316	REPORT-HF (2020)[9] n = 18.102	Hàn Quốc (2017)[121] n = 5.625	ESC-HF-LT (2016)[120] n = 4.449	P.C.Hải (2016)[35] n = 329	GWTG-HF (2010)[122] n = 39.783
Tăng huyết áp, %	72,8	64,0	62,2	65,6	77,6%	70,6
Bệnh mạch vành, %	40,2	48,0	42,9	53,8	58,7%	48,4
Đái tháo đường, %	39,6	37,0	40,0	39,0	35,2%	41,8
Rung nhĩ, %	33,9	31,0	28,5	44,0	10,3%	31,6
Bệnh thận mạn, %	31,3	20,0	14,3	25,3	33,7%	18,3
Bệnh van tim, %	15,8	20,0	–	–	62,3%	–

Trong nghiên cứu chúng tôi, bệnh nhân có biến cố gộp có tỉ lệ bệnh thận mạn cao hơn 10,9% so với bệnh nhân không có biến cố gộp (37,2% so với 26,3%, $P = 0,037$, theo thứ tự, Bảng 3.1). Tương tự, nghiên cứu của Nunez J (2017)[22], tác giả cũng nhận thấy bệnh nhân suy tim cấp tử vong có tỉ lệ bệnh thận mạn cao hơn 13,1% so với nhóm còn sống ($P < 0,001$). Bệnh phối hợp suy tim và suy thận rất thường gặp do có chung nhiều yếu tố nguy cơ, sự kết hợp này có khuynh hướng gia tăng. Bệnh nhân suy tim kèm bệnh thận mạn gia tăng gấp đôi nguy cơ tử vong so với nhóm không

có bệnh thận mạn[135]. Nguyên nhân là do tiến triển xấu của hai bệnh lý này. Ngoài ra, bệnh nhân suy tim kèm bệnh thận mạn thường điều trị dưới chuẩn các thuốc cải thiện tiên lượng suy tim[136].

Ngoài ra, so sánh với nghiên cứu của Phạm Công Hải (2016)[35] thực hiện tại cùng bệnh viện, nghiên cứu chúng tôi có tỉ lệ bệnh van tim thấp hơn (62,3% so với 15,8%, theo thứ tự). Sự khác biệt này do khác biệt về định nghĩa bệnh van tim giữa hai nghiên cứu, nghiên cứu chúng tôi định nghĩa bệnh van tim là bệnh van tim nguyên phát; trong khi đó, nghiên cứu của tác giả Phạm Công Hải định nghĩa bệnh van tim bao gồm bệnh van tim nguyên phát và thứ phát. Bệnh van tim ở Châu Á phần lớn do bệnh van tim hậu thấp và đang có xu hướng giảm dần[137].

4.1.1.3. Đặc điểm siêu âm tim

Phân suất tổng máu thất trái

Siêu âm tim là phương tiện hình ảnh học đầu tay trong chẩn đoán suy tim cấp, trong đó phân suất tổng máu thất trái giúp quyết định chiến lược điều trị trên bệnh nhân suy tim. Nghiên cứu chúng tôi có phân suất tổng máu thất trái trung vị 42,5 (độ lệch chuẩn, $\pm 16,4$), có 50% bệnh nhân có phân suất tổng máu thất trái giảm. Tương tự, nghiên cứu sổ bộ ESC-HF-LT (2016)[120] có phân suất tổng máu thất trái với trung vị 40,42 (độ lệch chuẩn, $\pm 14,89$), có 58,4% bệnh nhân có phân suất tổng máu thất trái giảm.

Nghiên cứu chúng tôi không thấy khác biệt về phân suất tổng máu thất trái giữa nhóm có biến cố gộp và không có biến cố gộp ($P = 0,294$, Bảng 3.2). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Joon JY (2019)[24], tác giả không thấy sự khác biệt về phân suất tổng máu thất trái giữa hai nhóm tử vong và còn sống trên bệnh nhân suy tim cấp ($P = 0,475$). Tuy nhiên, tác giả Nunez J (2017)[22] nhận thấy bệnh nhân tử vong có phân suất tổng máu thất trái cao hơn 3% so với nhóm còn sống ($P = 0,004$). Phân suất tổng máu thất trái là chỉ số đánh giá chức năng tâm thu thất trái, được sử dụng trong hướng dẫn điều trị. Vai trò trong tiên lượng còn nhiều tranh cãi. Parikh RV (2023)[138] nhận thấy phân suất tổng máu thất trái là yếu tố tiên đoán tử vong

trong mô hình tiên lượng tử vong trên bệnh nhân suy tim. Tuy nhiên, Tác giả Shah KS (2017)[139] không thấy sự khác nhau về tử vong khi phân nhóm theo phân suất tổng máu thất trái trên bệnh nhân suy tim cấp. Nhiều nghiên cứu nhận thấy liên quan giữa tử vong và phân suất tổng máu thất trái có dạng chữ U, bệnh nhân có phân suất tổng máu thất trái $\geq 65\%$ có tỉ lệ tử vong tương tự phân suất tổng máu thất trái giảm $\leq 40\%$ [140,141].

Nhĩ trái

Đánh giá cấu trúc và chức năng nhĩ trái là thông số được quan tâm trong thời gian gần đây[142]. Đường kính nhĩ trái trong nghiên cứu chúng tôi có trung vị 40,3 mm (độ lệch chuẩn, $\pm 8,7$), bệnh nhân có biến cố gộp có đường kính nhĩ trái lớn hơn 2,2 mm so với nhóm không có biến cố gộp (kiểm định t, $P = 0,022$, Bảng 3.2). Tương tự, nghiên cứu của Nunez J (2017)[22] có trung vị 43,9 mm (độ lệch chuẩn, $\pm 8,0$); tuy nhiên, trong nghiên cứu này tác giả không nhận thấy khác biệt đường kính nhĩ trái ở nhóm tử vong và còn sống ($P = 0,79$). Trong khi đó, nghiên cứu của Hamatani Y (2024)[143] trên 3.002 bệnh nhân rung nhĩ và suy tim phân suất tổng máu bảo tồn, tác giả nhận thấy bệnh nhân có đường kính nhĩ trái ≥ 50 mm có nguy cơ nhập viện do suy tim tăng hơn hai lần (HR: 2,36; KTC 95%: 1,75 đến 3,18; $P < 0,001$) so với nhóm có đường kính nhĩ trái < 40 mm.

4.1.1.4. Đặc điểm xét nghiệm huyết học và sinh hóa

Đặc điểm xét nghiệm huyết học

Nghiên cứu chúng tôi có hơn 1/2 bệnh nhân thiếu máu, bệnh nhân có biến cố gộp có tỉ lệ thiếu máu cao hơn 16,9% ($P = 0,003$) và nồng độ hemoglobin thấp hơn 7,5 g/L ($P = 0,005$) so với bệnh nhân không có biến cố gộp (Bảng 3.2). Tương tự hai nghiên cứu số bộ tại Hoa Kỳ, nghiên cứu GWTG-HF (2010)[122] phát hiện nhóm tử vong có nồng độ hemoglobin thấp hơn 4 g/L so với nhóm còn sống ($P < 0,001$) và nghiên cứu OPTIMIZE-HF (2008)[123] cũng nhận thấy kết quả tương tự.

Nồng độ hemoglobin có liên quan đến kết cục tử vong trên bệnh nhân suy tim, nhưng sự liên quan này không phải tương quan tuyến tính, tương quan chặt với kết

cục khi hemoglobin ở mức thấp. Nhiều tác giả phát hiện sự tương quan giữa hemoglobin và kết cục tử vong trên bệnh nhân suy tim có dạng hình chữ J, tử vong trên bệnh nhân suy tim thấp nhất khi hemoglobin từ 130 đến 160 g/L. Thiếu máu gây quá tải lên tim, đặc biệt ở bệnh nhân suy tim. Giảm oxy trong quá trình chuyển hóa tế bào, hoạt hóa hệ thần kinh thể dịch và huyết động, tác động trực tiếp đến cơ tim gây tái cấu trúc cơ tim và dày thất trái. Bên cạnh đó, bệnh nhân suy tim và thiếu máu thường có nhiều bệnh lý đồng mắc bao gồm bệnh thận mạn, suy dinh dưỡng. Tất cả các yếu tố trên ảnh hưởng đến kết cục trên bệnh nhân suy tim kèm thiếu máu[144].

Đặc điểm xét nghiệm sinh hóa

Nghiên cứu chúng tôi có 32,9% bệnh nhân có hạ natri huyết thanh. Bệnh nhân có biến cố gộp có natri huyết thanh thấp hơn 2,5 mmol/L ($P < 0,001$, Bảng 3.2) so với nhóm không có biến cố gộp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu số bộ OPTIMIZE-HF (2008)[123], nghiên cứu này nhận thấy bệnh nhân tử vong có natri huyết thanh thấp hơn 1,2 mmol/L (136,6 so với 137,8, $P < 0,001$, theo thứ tự) so với nhóm còn sống. Tương tự, nghiên cứu thực hiện tại Hàn Quốc của Joon JY (2019)[24], tác giả nhận thấy bệnh nhân tử vong có natri huyết thanh thấp hơn 2 mmol/L (138,0 so với 140,0 mmol/L, $P = 0,031$, theo thứ tự).

Hạ natri máu thường gặp bệnh nhân suy tim cấp[145]. Hạ natri máu trong suy tim cấp là do pha loãng, nguyên nhân chính là do sung huyết tĩnh mạch, giảm tưới máu cơ quan và tăng nồng độ vasopressin gây giữ nước. Nó biểu hiện tình trạng tiến triển xấu của bệnh nhân suy tim và liên quan đến kết cục xấu nội viện và dài hạn sau xuất viện[146].

4.1.2. Đặc điểm NT-proBNP

Nồng độ NT-proBNP trong nghiên cứu chúng tôi 6.644 pg/mL (khoảng tứ phân vị, 3.973 đến 12.360). Nghiên cứu chúng tôi có nồng độ NT-proBNP cao hơn các nghiên cứu trước đây, nghiên cứu của tác giả Yoon JY (2019)[24] có trung vị NT-proBNP là 4.336 pg/mL (khoảng tứ phân vị: 1.664 đến 10.776) và Nunez J (2017)[22] có trung vị là 1.874 pg/mL (khoảng tứ phân vị: 660 đến 4.182). Sự khác biệt này do

trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng NT-proBNP trong tiêu chuẩn nhận bệnh với NT-proBNP > 2.000 pg/mL, trong khi nghiên cứu của Yoon JY (2019)[24] và Nunez J (2017)[22] không sử dụng dấu ấn này trong tiêu chuẩn nhận bệnh. Ngoài ra, trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có biến cố gộp có nồng độ NT-proBNP cao hơn bệnh nhân không có biến cố gộp (kiểm định Wilcoxon, $P = 0,031$). Tương tự, nghiên cứu của Yoon JY (2019)[24] nhận thấy bệnh nhân suy tim cấp tử vong trong hai năm có nồng độ NT-proBNP cao hơn 5.638 pg/ml so với nhóm còn sống ($P < 0,001$).

NT-proBNP liên quan đến kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp. Giả thuyết này được kiểm định qua nghiên cứu bản lề của Januzzi JL (2005)[72]. Nghiên cứu này được thực hiện đa trung tâm tại Châu Mỹ và Châu Âu, trên 1.256 bệnh nhân khó thở nhập khoa cấp cứu (trong đó có 720 bệnh nhân suy tim cấp), nghiên cứu nhận thấy bệnh nhân suy tim cấp có NT-proBNP > 5.180 pg/mL tăng nguy cơ tử vong hơn năm lần trong vòng 76 ngày (OR: 5,2; KTC 95%: 2,2 đến 8,1; $P < 0,001$). NT-proBNP liên quan đến kết cục lâm sàng trên bệnh nhân suy tim có thể giải thích qua cơ chế sinh bệnh học của dấu ấn này trong suy tim, NT-proBNP tăng trong suy tim qua cơ chế huyết động; NT-proBNP được tiết ra từ cơ tim vùng tâm thất và tâm nhĩ do tăng áp lực hoặc thể tích, quá trình này gây gia tăng sức căng thành nhĩ và thất[71]. Hiện tại, NT-proBNP được coi là dấu ấn sinh học chuẩn trong tiên lượng trên bệnh nhân suy tim, dấu ấn này được khuyến cáo sử dụng trong thực hành với mức I và chứng cứ A của Trường môn Tim Hoa Kỳ (2022)[14].

4.1.2.1. Đặc điểm điều trị khi nằm viện

Thuốc lợi tiểu quai đường tĩnh mạch là điều trị nền tảng trên bệnh nhân suy tim cấp. Nghiên cứu chúng tôi có tỉ lệ sử dụng thuốc lợi tiểu quai là 89,2%, cao hơn nghiên cứu số bộ tại Châu Âu ESC-HF-LT (2017)[4] trên 6.629 bệnh nhân suy tim cấp, có 81,7% bệnh nhân sử dụng thuốc lợi tiểu quai, và nghiên cứu số bộ tại Hàn Quốc (2017)[121], có 74,9% bệnh nhân sử dụng thuốc lợi tiểu quai. Sự khác biệt này có thể do nghiên cứu của chúng tôi thực hiện tại bệnh viện tuyến cuối và trong giai đoạn covid 19 với nhiều bệnh nhân nặng, cần thiết sử dụng thuốc lợi tiểu quai. Ngoài

ra, thuốc giãn mạch đường tĩnh mạch trong nghiên cứu chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu số bộ tại Hàn Quốc (2017)[121] (32,3% so với 40,9%, theo thứ tự). Nguyên nhân có thể vai trò thuốc giãn mạch trong suy tim cấp giảm dần theo thời gian. Điều trị thuốc giãn mạch đường tĩnh mạch với mục tiêu giảm triệu chứng sung huyết phổi, với khuyến cáo mức IIa chứng cứ B theo ESC (2016)[27] và giảm mức khuyến cáo IIb chứng cứ B theo ESC (2021)[26]. Mặt khác, nghiên cứu chúng tôi có tỉ lệ sử dụng thuốc vận mạch/tăng co thấp hơn so với nghiên cứu số bộ tại Hàn Quốc (2017)[121] (7,9% so với 31,1%, theo thứ tự). Thuốc vận mạch/tăng co nên sử dụng sớm trong sốc tim với mục tiêu giảm tử vong trên dân số nguy cơ tử vong cao này[147].

Bảng 4.2 Đặc điểm điều trị khi nằm viện

Biến số	Chúng tôi (2025) n = 316	ESC-HF-LT (2017)[4] n = 6.629	Số bộ Hàn Quốc (2017)[121] n = 5.625
Thuốc giãn mạch truyền (%)	32,3	21,2	40,9
Lợi tiểu quai tĩnh mạch (%)	89,2	81,7	74,9
Vận mạch/tăng co (%)	7,9	12,3	31,1
Thở máy (%)	13,3	–	15,3
Thay thế thận (%)	3,4	–	7,5
Truyền máu (%)	6,0	–	21,4

4.1.2.2. Đặc điểm thuốc điều trị khi xuất viện

Bảng 4.3 Đặc điểm thuốc điều trị khi xuất viện

Biến số	Chúng tôi (2025) n = 316	Số bộ Hàn Quốc (2017)[121] n = 5.625	ESC-HF-LT (2016)[120] n = 4.449
UCMC, UCTT hoặc ức chế thụ thể kép angiotensin/neprilysin (%)	69,9	65,9	77,0
Chẹn beta (%)	79,1	49,9	72,6
Ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 (%)	42,1	–	–
Lợi tiểu kháng aldosteron (%)	61,7	44,9	53,9
Furosemide uống (%)	69,6	–	83,9
Statin (%)	77,2	–	57,8
Kháng tập tiểu cầu (%)	35,1	–	60,8
Kháng đông (%)	35,1	28,3	42,7

Sử dụng thuốc tứ trụ trong điều trị suy tim sớm trước khi xuất viện và duy trì sau đó, được coi là chiến lược giảm tử vong và tái nhập viện trên bệnh nhân suy tim cấp phân suất tống máu giảm. Thuốc điều trị tại thời điểm xuất viện trên bệnh nhân suy tim cấp trong các nghiên cứu (Bảng 4.3). Nghiên cứu chúng tôi có tỉ lệ sử dụng chẹn beta (79,1%) cao hơn so với nghiên cứu số bộ ESC-HF-LT (2016)[120] (có

72,6% bệnh nhân sử dụng chẹn beta) và nghiên cứu số bộ tại Hàn Quốc (2017)[121] (có 49,9% bệnh nhân sử dụng chẹn beta). Sự khác biệt về sử dụng chẹn beta có thể do khác biệt về tần số tim, nghiên cứu chúng tôi có tần số tim cao hơn nghiên cứu số bộ tại Hàn Quốc (2017), và nghiên cứu ESC-HF-LT (2016) ($96,6 \pm 23,3$, $92,6 \pm 26,0$, và $90,82 \pm 25,27$, theo thứ tự). Ngoài ra, nghiên cứu chúng tôi tương đương tỉ lệ sử dụng nhóm thuốc UCMC, UCTT hoặc ức chế thụ thể kép angiotensin/neprilysin với nghiên cứu số bộ tại Hàn Quốc (2017)[121] và nghiên cứu số bộ ESC-HF-LT (2016)[120] ($69,9\%$, $65,9\%$ và 77% , theo thứ tự). Một trụ cột khác, sử dụng lợi tiểu kháng aldosteron trong nghiên cứu chúng tôi là $61,7\%$, cao hơn nghiên cứu số bộ tại Hàn Quốc (2017)[121], nghiên cứu này có $44,9\%$ bệnh nhân sử dụng lợi tiểu kháng aldosteron; nghiên cứu ESC-HF-LT (2016)[120] có $53,9\%$ bệnh nhân sử dụng nhóm thuốc này. Sự khác biệt này có thể do yếu tố thời gian, với sự gia tăng sử dụng các thuốc cải thiện tiên lượng trên bệnh nhân suy tim trong thời gian gần đây[148]. Ngoài ra, nghiên cứu chúng tôi có $42,1\%$ bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2, thuốc duy nhất giảm tử vong và tái nhập viện trên bệnh nhân suy tim với mọi phân suất tống máu thất trái, được khuyến cáo từ năm 2021[26] và chưa được nghiên cứu trong các nghiên cứu số bộ.

4.1.3. Đặc điểm CA125 ở bệnh nhân suy tim cấp

4.1.3.1. Nồng độ CA125 trên bệnh nhân suy tim cấp

Nghiên cứu chúng tôi nhận thấy đặc điểm CA125 trên dân số suy tim cấp tại Việt Nam với CA125 có phân phối không chuẩn, có đuôi phân bố lệch phải, có trung vị (khoảng tứ phân vị) là 56 U/mL (27 đến 140).

Tác giả Joon JY (2019)[24] thực hiện nghiên cứu tại Hàn Quốc, tác giả nhận thấy trung vị (khoảng tứ phân vị) của CA125 trên bệnh nhân suy tim cấp là $38,3 \text{ U/mL}$ (15,8 đến 112,0) thấp hơn so với nghiên cứu chúng tôi. Kết quả này có thể khác nhau do thời gian xét nghiệm CA125. Trong nghiên cứu này, CA125 được xét nghiệm tại thời điểm nhập viện nhưng đây là nghiên cứu hồi cứu và không kiểm soát thời điểm làm xét nghiệm CA125.

Nghiên cứu chúng tôi có kết quả tương tự với nghiên cứu của các tác giả Châu Âu. Nunez J (2010)[23] nghiên cứu trên 1.111 bệnh nhân suy tim cấp tại Tây Ban Nha, bệnh nhân được xét nghiệm CA125 trung bình 72 ± 12 giờ sau nhập viện, tác giả nhận thấy CA125 có trung vị (khoảng tứ phân vị) là $59,1 \text{ U/mL}$ (25,2 đến 139,2). Tương tự, nghiên cứu của Nunez J (2017)[22] trên 946 bệnh nhân suy tim cấp, CA125 được xét nghiệm trung bình 96 ± 24 giờ sau nhập viện, tác giả phát hiện trung vị (khoảng tứ phân vị) của CA125 là $64,7 \text{ U/mL}$ (28,0 đến 137,4). Ngoài ra, nghiên cứu của Lourenco P (2022)[92] thực hiện tại Bồ Đào Nha, nghiên cứu trên 363 bệnh nhân suy tim cấp, tác giả cũng nhận thấy trung vị (khoảng tứ phân vị) của CA125 là $56,0 \text{ U/mL}$ (26,0 đến 160,7). Nhìn chung, bệnh nhân suy tim cấp có trung vị CA125 theo các nghiên cứu từ 56 đến $64,7 \text{ U/mL}$.

4.1.3.2. Đặc điểm CA125 trên bệnh nhân suy tim cấp

CA125 cao biểu hiện dấu hiệu nặng trên bệnh nhân suy tim cấp. Trong nghiên cứu chúng tôi, CA125 cao có tỉ lệ cao hơn với các dấu hiệu sung huyết (khó thở khi nằm, tĩnh mạch cảnh nổi, gan to, phù chi dưới và chỉ số sung huyết), các dấu hiệu nặng trên siêu âm tim (đường kính nhĩ trái lớn, áp lực động mạch phổi thì tâm thu tăng, tỉ lệ cao hơn hở van ba lá trung bình nặng) và NT-proBNP cao hơn (Bảng 3.4).

Tương tự, nghiên cứu của Nunez (2020)[21] trên 2.356 bệnh nhân suy tim, tác giả nhận thấy CA125 cao có liên quan với dấu hiệu nặng trên bệnh nhân suy tim như: có tuổi cao, rung nhĩ, phân độ NYHA cao trước đó, huyết áp thấp, hemoglobin thấp, độ lọc cầu thận ước đoán thấp, phân suất tổng máu thất trái thấp, đường kính nhĩ trái lớn, hở van hai lá nặng, và dấu hiệu sung huyết cao hơn.

Ngoài ra, Minana G (2022)[149] nghiên cứu trên 2.369 bệnh nhân suy tim cấp và phân suất tổng máu thất trái bảo tồn. Tác giả nhận thấy đặc điểm nhóm bệnh nhân có CA125 cao bao gồm rung nhĩ, bệnh van tim, phù ngoại biên, tràn dịch màng phổi và đặc điểm suy tim nặng (vận động vòng van ba lá thấp, natri huyết thanh thấp và NT-proBNP cao).

4.1.4. Các yếu tố liên quan với CA125 ở bệnh nhân suy tim cấp

Nghiên cứu chúng tôi xác định CA125 liên quan với sung huyết trên bệnh nhân suy tim cấp. Trong nghiên cứu chúng tôi, năm yếu tố liên quan mạnh với thay đổi CA125 là phù chi dưới ($R^2 = 0,0437$, $P < 0,001$), NT-proBNP ($R^2 = 0,0433$, $P < 0,001$), độ lọc cầu thận ước đoán ($R^2 = 0,0189$, $P = 0,016$), hở van ba lá ($R^2 = 0,0175$, $P = 0,021$), và phân suất tổng máu thất trái ($R^2 = 0,0159$, $P = 0,028$). Trong đó, các yếu tố liên quan đến sung huyết bao gồm phù chi dưới, chỉ số sung huyết, NT-proBNP, natri huyết thanh, sự dịch chuyển vòng van ba lá trong thì tâm thu, áp lực tâm thu động mạch phổi, và hở van ba lá chiếm 70,4% sự thay đổi CA125.

Tương tự, tác giả Nunez J (2020)[21] thực hiện nghiên cứu đoàn hệ đa trung tâm trên bệnh nhân suy tim cấp và suy tim ngoại trú nặng, trong nghiên cứu này tác giả xác định các yếu tố tác động vào sự thay đổi CA125 bao gồm: NT-proBNP ($R^2 = 0,184$; $P < 0,001$), chỉ số sung huyết ($R^2 = 0,040$; $P < 0,001$), tuổi ($R^2 = 0,020$; $P < 0,001$), tần số tim ($R^2 = 0,006$; $P = 0,001$), phổi có ran ($R^2 = 0,006$; $P = 0,004$), huyết áp tâm thu ($R^2 = 0,003$; $P = 0,027$), và gan to ($R^2 = 0,0008$; $P = 0,226$), theo thứ tự. Trong đó các yếu tố liên quan với sung huyết (NT-proBNP, chỉ số sung huyết, natri huyết thanh, phổi có ran, và gan to) đóng góp 79,4% sự thay đổi của CA125.

Ngoài ra, nghiên cứu của Minana G (2020)[78] trên 2.949 bệnh nhân suy tim cấp, nghiên cứu này xác định các yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến sự thay đổi CA125 và NT-proBNP trên bệnh nhân suy tim cấp. Tác giả xác định 5 yếu tố quan trọng dự báo sự thay đổi CA125 bao gồm: tràn dịch màng phổi ($R^2 = 0,368$), hở van ba lá nặng ($R^2 = 0,251$), tuổi ($R^2 = 0,119$), NT-proBNP ($R^2 = 0,065$) và phù chi dưới ($R^2 = 0,043$), theo thứ tự. Trong đó, các yếu tố liên quan đến sung huyết (tràn dịch màng phổi, hở van ba lá nặng, NT-proBNP, phù chi dưới, natri huyết thanh, phù phổi cấp) đóng góp 74,9% sự thay đổi CA125. Ngoài ra, tác giả xác định bốn yếu tố liên quan đến sự thay đổi NT-proBNP là độ lọc cầu thận ước đoán ($R^2 = 0,437$), phân suất tổng máu thất trái ($R^2 = 0,151$), tuổi ($R^2 = 0,124$), và troponin T siêu nhạy ($R^2 = 0,109$). Nhìn chung, các yếu tố đóng góp quan trọng với sự thay đổi CA125 ở bệnh nhân suy tim

cấp là các yếu tố liên quan đến sung huyết và tim bên phải bao gồm dịch màng phổi và hở van ba lá nặng, còn các yếu tố quan trọng đóng góp vào sự thay đổi NT-proBNP là các yếu tố của tim bên trái bao gồm suy thận và giảm phân suất tống máu thất trái.

CA125 liên quan với sung huyết là công cụ sử dụng trong chẩn đoán sung huyết và hướng dẫn điều trị lợi tiểu. Sung huyết là dấu hiệu chính trên bệnh nhân suy tim cấp. Tuy nhiên, chẩn đoán sung huyết còn nhiều khó khăn, triệu chứng cơ năng và thực thể có độ nhạy và đặc hiệu thấp, X quang ngực có độ đặc hiệu cao nhưng độ nhạy thấp[85]. Do đó, CA125 có thể là công cụ hỗ trợ trong chẩn đoán sung huyết trên bệnh nhân suy tim cấp.

Ngoài ra, điều trị sung huyết với lợi tiểu được coi là chiến lược điều trị chính trên bệnh nhân suy tim cấp. Hiện tại, không có một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên xác định hướng dẫn điều trị lợi tiểu trên bệnh nhân suy tim cấp[150]. Chính vì vậy, CA125 đang trở thành dấu ấn tiềm năng ứng dụng trong vai trò này, với hai nghiên cứu cho kết quả tốt. Nunez J (2016)[151] nghiên cứu trên 380 bệnh nhân suy tim cấp, tác giả so sánh nhóm điều trị theo hướng dẫn CA125 và nhóm điều trị chuẩn, bệnh nhân điều trị theo hướng dẫn CA125 lên thang liều lợi tiểu và thay đổi liều thường xuyên hơn so với điều trị chuẩn. Mặt khác, so sánh với điều trị chuẩn, điều trị theo hướng dẫn CA125 giảm tái nhập viện do suy tim trong vòng một năm. Nghiên cứu khác, Nunez J (2020)[152] nghiên cứu trên 160 bệnh nhân suy tim cấp và suy thận, tác giả chia thành hai nhóm điều trị theo hướng dẫn CA125 và điều trị chuẩn, điều trị theo hướng dẫn CA125 có nồng độ CA125 > 35 U/mL, nhận được liều furosemide cao và có thể tích nước tiểu cao hơn nhóm điều trị thường qui. Điều trị theo hướng dẫn CA125 cải thiện độ lọc cầu thận ước đoán tại thời điểm 72 giờ so với điều trị chuẩn (37,5 mL/min/1,73m² so với 34,8 mL/min/1,73m², $P = 0,036$).

4.2. CA125 và động học CA125 trong tiên lượng tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp

4.2.1. Tử vong và tái nhập viện do suy tim trong 12 tháng

Tử vong ở bệnh nhân suy tim cấp trong nghiên cứu chúng tôi cao, với 3,2% tử vong nội viện, 12% tử vong do tim mạch, và 25,6% tử do do mọi nguyên nhân. Nghiên cứu số bộ tại Hàn Quốc (2017)[121] trên 5.625 bệnh nhân suy tim cấp, có 18,2% bệnh nhân tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng. Nghiên cứu tại Châu Âu ESC-HF-LT (2017)[4] trên 6.629 bệnh nhân suy tim cấp, có 14,3% bệnh nhân tử vong do tim mạch, có 26,7% tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng. Nghiên cứu toàn cầu về suy tim cấp Report-HF (2020)[9] trên 18.102 bệnh nhân suy tim cấp sau xuất viện, tỉ lệ tử vong chung là 20%, trong đó khu vực Đông Nam Á là 21%.

Bảng 4.4 Kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp

Biến cố	Chúng tôi (2025) n = 316	ESC-HF- LT (2017)[4] n = 6.629	Số bộ Hàn Quốc (2017)[121] n = 5.625	REPORT- HF (2020)[9] n = 18.102
Tử vong nội viện, (%)	3,2	5,5	4,8	–
Tử vong do tim mạch trong 12 tháng, (%)	12,0	14,3	–	–
Tử vong do mọi nguyên nhân trong 12 tháng, (%)	25,6	26,7	18,2	20,0
Tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim trong 12 tháng, (%)	45,9	42,3	–	38,0

Tương tự kết cục tử vong, tỉ lệ tử vong hoặc tái nhập viện do suy tim trong nghiên cứu chúng tôi là 45,9%. Tỉ lệ này là 42,3% trong nghiên cứu tại Châu Âu ESC-HF-LT (2017)[4] và 38% trong nghiên cứu Report-HF (2020)[9]. Tử vong hoặc tái nhập viện trong nghiên cứu chúng tôi cao với những lý do sau: (1) nghiên cứu chúng tôi sử dụng NT-proBNP trong tiêu chuẩn nhận bệnh, với NT-proBNP > 2.000 pg/mL, (2) nghiên cứu chúng tôi thực hiện trong giai đoạn đại dịch COVID-19 (Việt Nam công bố hết dịch vào ngày 7/7/2023), và (3) Đông Nam Á có tỉ lệ tử vong cao hơn so với tỉ lệ tử vong chung toàn cầu[153].

4.2.2. Ngưỡng quyết định CA125 và NT-proBNP trong tiên lượng bệnh nhân suy tim cấp

Diện tích dưới đường cong của CA125 và NT-proBNP

CA125 có khả năng phân định trung bình với tử vong do tim mạch và không tốt với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim, với AUC là 0,71 với tử vong do tim mạch và 0,64 với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim. Kết quả nghiên cứu chúng tôi tương tự như các nghiên cứu trước, nghiên cứu Nunez J (2007)[88] trên 529 bệnh nhân suy tim cấp theo dõi tử vong trong 6 tháng, tác giả xác định AUC của CA125 là 0,67. Nghiên cứu của Joon JY (2019)[24] thực hiện tại Hàn Quốc trên 413 bệnh nhân suy tim cấp, tác giả xác định AUC với tử vong do mọi nguyên nhân trong vòng 2 năm là 0,63. Một phân tích hậu định từ nghiên cứu Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) của Docherty KF (2023)[154] trên 3.123 bệnh nhân suy tim mạn phân suất tống máu thất trái giảm, tác giả xác định khả năng phân định của CA125 với tử vong do tim mạch và nhập viện do suy tim với AUC là 0,63. Gần đây hơn, Tuersun R (2025)[20] nghiên cứu trên 1.413 bệnh nhân suy tim mạn tại Trung Quốc, tác giả xác định AUC của CA125 trong tiên đoán tử vong là 0,67.

Đối với NT-proBNP, có khả năng phân định không tốt với tử vong do tim mạch và mức độ yếu với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim, AUC là 0,64 với tử vong do tim mạch và 0,57 với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái

nhập viện do suy tim. Nghiên cứu The International Collaborative of NT-proBNP Study (ICON) (2006)[72] là nghiên cứu bản lề xác định khả năng phân định tử vong do mọi nguyên nhân trong 76 ngày của NT-proBNP trên dân số suy tim cấp có AUC là 0,76. Ngoài ra, nghiên cứu của Wang K (2020)[155] thực hiện tại Trung Quốc xác định AUC của NT-proBNP tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân trong vòng 18 tháng là 0,648. Nhìn chung, nghiên cứu có thời gian theo dõi ngắn và kết cục liên quan trực tiếp với tiên tri của suy tim như tử vong, sẽ có AUC cao hơn.

Ngưỡng quyết định CA125 với kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp

Chúng tôi chọn ngưỡng tối ưu của CA125 và NT-proBNP với kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp bằng chỉ số Youden, chỉ số này dựa vào tổng độ nhạy và độ đặc hiệu trừ 1, chỉ số Youden có giá trị từ 0 đến 1. Điểm số tối đa của Youden phản ánh khả năng phân biệt giữa giá trị dương thật và dương giả của tất cả các giá trị ngưỡng có thể trên đường cong Receiver Operating characteristic Curve (ROC).

Nghiên cứu chúng tôi xác định hai ngưỡng quyết định tối ưu của CA125 với biến cố trên bệnh nhân suy tim cấp. Với tử vong do tim mạch, CA125 = 113 U/mL có độ nhạy (0,61) và độ đặc hiệu (0,73), ngưỡng quyết định này tối ưu hơn so với CA125 = 35 U/mL (tham chiếu) có độ nhạy (0,89) và độ đặc hiệu (0,36). Với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim, CA125 = 28 U/mL có độ nhạy (0,88) và độ đặc hiệu (0,37).

Hiện tại, CA125 chưa có ngưỡng tiên lượng trong suy tim cấp. Giá trị ngưỡng 35 U/mL, đang sử dụng trong thực hành xuất phát từ nghiên cứu ung thư[15,156]. Nghiên cứu của Nunez J (2007)[88] trên 529 bệnh nhân suy tim cấp, tác giả xác định ngưỡng CA125 = 60 U/mL trong tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân trong vòng 6 tháng. Nghiên cứu khác của Nunez J (2017)[22] trên 946 bệnh nhân suy tim cấp, tác giả xác định ngưỡng 35 U/mL là ngưỡng của nhà sản xuất trong tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân trong 2,6 năm trên bệnh nhân suy tim cấp. Nhìn chung, các nghiên cứu CA125 ở bệnh nhân suy tim cấp thường chọn ngưỡng 35 U/mL hoặc 60 U/mL trong tiên lượng tử vong trên bệnh nhân suy tim cấp[23,88,92].

Ngưỡng quyết định NT-proBNP với kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp

Hiện tại chưa có ngưỡng quyết định thống nhất trong tiên lượng trên bệnh nhân suy tim cấp. Nghiên cứu chúng tôi sử dụng ngưỡng quyết định NT-proBNP = 7.856 pg/mL với tử vong do tim mạch, có độ nhạy (0,66) và độ đặc hiệu (0,62). Đối với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim, NT-proBNP = 6.634 pg/mL, có độ nhạy (0,59) và độ đặc hiệu (0,57). Nghiên cứu đầu tiên xác định ngưỡng tiên lượng trên bệnh nhân suy tim cấp là nghiên cứu ICON (2006)[72], với 720 bệnh nhân suy tim cấp theo dõi trong 76 ngày, nghiên cứu xác định ngưỡng NT-proBNP > 5.180 pg/mL gia tăng nguy cơ tử vong hơn 5 lần (OR: 5,2; KTC 95%: 2,2 đến 8,1; $P < 0,001$), ngưỡng quyết định này có độ nhạy (0,68), độ đặc hiệu (0,72) với giá trị tiên đoán dương (0,19) và giá trị tiên đoán âm (0,96). Nghiên cứu của Joon JY (2019)[24] xác định ngưỡng tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân trong 2 năm của NT-proBNP, với NT-proBNP > 5.269 pg/ml có độ nhạy (0,586) và độ đặc hiệu (0,685). Nghiên cứu Nunez J (2017)[22] xác định ngưỡng tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân trong 2,6 năm là 1.000 pg/mL, nghiên cứu này dựa vào ngưỡng của nhà sản xuất khuyến cáo.

4.2.3. CA125 liên quan với biến cố trên bệnh nhân suy tim cấp

Nghiên cứu chúng tôi xác định CA125 liên quan với tử vong hoặc tái nhập viện do suy tim, kết quả này đã được hiệu chỉnh với tuổi, bệnh thận mạn, chỉ số khối cơ thể, natri huyết thanh, hemoglobin huyết thanh, ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2. CA125 cao (CA125 \geq 113 U/mL) tăng hơn 3,8 lần nguy cơ tử vong do tim mạch (aHR: 3,88; KTC 95%: 1,99 đến 7,57; $P < 0,001$) (Bảng 3.9); và CA125 cao (CA125 \geq 28 U/mL) tăng hơn 3 lần nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim (aHR: 3,28; KTC 95%: 1,95 đến 5,49; $P < 0,001$) (Bảng 3.10).

Tương tự với các nghiên cứu trước đây[157]. Nunez J (2007)[88] thực hiện nghiên cứu trên 529 bệnh nhân suy tim cấp tại Tây Ban Nha, tác giả xác định CA125 liên quan nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân trong vòng 6 tháng, gia tăng tử vong theo khoảng tứ phân vị của CA125, với nhóm tham chiếu là tứ phân vị thứ nhất của

CA125, nguy cơ này tăng gấp 8 lần bệnh nhân trong nhóm CA125 ở khoảng tứ phân vị thứ 4 so với thứ nhất (aHR: 8,41; KTC 95%: 3,24 đến 21,79; $P < 0,001$), kết quả này đã được hiệu chỉnh với tuổi, giới, đái tháo đường, phân độ NYHA, bệnh van tim, huyết áp tâm thu, creatinin và hemoglobin. Ngoài ra, CA125 cũng được xác định liên quan với tử vong hoặc tái nhập viện do suy tim, Nunez J (2020)[21] tiến hành nghiên cứu đoàn hệ đa trung tâm tại Châu Âu trên hai dân số (2.356 bệnh nhân suy tim nặng bao gồm suy tim cấp hoặc suy tim ngoại trú nặng trong dân số phát triển mô hình; 1.630 bệnh nhân suy tim nặng từ dân số kiểm định mô hình), tác giả xác định nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân tăng 18% mỗi logCA125 (HR:1,18; KTC 95%: 1,09 đến 1,28; $P < 0,001$) và gia tăng 15% nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân hoặc nhập viện do suy tim mỗi logCA125 (HR:1,15; KTC 95%: 1,09 đến 1,21, $P < 0,001$), trong nghiên cứu này chủ yếu là suy tim phân suất tống máu giảm (89,3%). Mặt khác, Minana G (2022)[149] nghiên cứu trên 2.369 bệnh nhân suy tim cấp phân suất tống máu bảo tồn, tác giả xác định CA125 liên quan với nguy cơ tái nhập viện do suy tim.

Ngoài những điểm tương đồng, nghiên cứu chúng tôi phát hiện những khác biệt sau: (1) xác định liên quan của CA125 với biến cố trên dân số suy tim cấp với phân suất tống máu thất trái giảm, giảm nhẹ và bảo tồn, (2) CA125 có khả năng phân định trung bình với tử vong do tim mạch (AUC = 0,71), (3) CA125 có khả năng tiên lượng biến cố trên dân số suy tim cấp tại Việt Nam. Theo tác giả Sasamoto N (2021)[25], nghiên cứu trên 946 người nữ, tác giả nhận thấy có sự khác biệt về nồng độ CA125 giữa các chủng tộc, nồng độ CA125 thấp ở chủng tộc da màu hơn so với da trắng. Nghiên cứu chúng tôi khẳng định sự liên quan của CA125 với biến cố trên bệnh nhân suy tim cấp tại Việt Nam.

Mặt khác, điều trị suy tim có những tiến bộ đáng kể theo thời gian, với sự ra đời của các nhóm thuốc mới, ức chế thụ thể kép angiotensin/nepriylisin và thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 trên bệnh nhân suy tim phân suất tống máu thất trái giảm, và thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 trên bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm nhẹ và bảo tồn. Trong nghiên cứu của chúng tôi có

42,1% bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2. Ngoài ra, nghiên cứu có cỡ mẫu lớn nhất xác định liên quan CA125 với các biến cố trên bệnh nhân suy tim đã thực hiện cách nay hơn 10 năm (2010 – 2012)[21], chính vì vậy, giá trị tiên lượng của CA125 có thể thay trong dân số suy tim mới. Nghiên cứu chúng tôi khẳng định vai trò tiên lượng của CA125 trong dân số suy tim với điều trị hiện hành.

4.2.4. Động học của CA125 và phân tầng nguy cơ trên bệnh nhân suy tim cấp

Sự thay đổi dấu ấn sinh học trong quá trình theo dõi dọc có liên quan đến tiên lượng trên bệnh nhân suy tim cấp. Phân tích dưới nhóm từ nghiên cứu số bộ OPTIMIZE-HF (2011)[158], trong nghiên cứu này xác định thời điểm tốt nhất thực hiện xét nghiệm BNP ở bệnh nhân suy tim cấp, tác giả nhận thấy BNP tại thời điểm xuất viện (thống kê C: 0,693) có ý nghĩa tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân tốt hơn tại thời điểm nhập viện (thống kê C: 0,684) . Ngoài ra, sự thay đổi trên 30% của BNP[159] tại ngày 5 sau nhập viện, và NT-proBNP[160] tại thời điểm nhập viện và trước thời điểm xuất viện xác định nhóm bệnh nhân có tiên lượng tốt tử vong do mọi nguyên nhân trên bệnh nhân suy tim cấp.

Động học CA125 có liên quan với biến cố trên bệnh nhân suy tim cấp. Nghiên cứu chúng tôi xác định CA125 giảm $\geq 70\%$ có ý nghĩa tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim, giảm 49% biến cố này (aHR: 0,51; KTC 95%: 0,29 đến 0,87; $P = 0,014$) so với nhóm không giảm CA125 (Bảng 3.12). Kết quả này đã được hiệu chỉnh với tuổi, bệnh thận mạn, chỉ số khối cơ thể, natri huyết thanh, hemoglobin huyết thanh, ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2.

Tương tự như nghiên cứu trước đây. Nunez J (2012)[161] nghiên cứu trên 293 bệnh nhân suy tim cấp, trong đó CA125 được xét nghiệm tại thời điểm xuất viện và 31 ngày sau xuất viện. Tác giả xác định liên quan tử vong với thay đổi CA125 theo 4 nhóm, so với nhóm CA125 bình thường, nhóm CA125 giảm nhưng không bình thường, nhóm CA125 tăng nhẹ, và nhóm CA125 tăng cao gia tăng nguy cơ tử vong trên bệnh nhân suy tim cấp. Ngoài liên quan với tử vong, sự thay đổi CA125 liên

quan với nguy cơ tái nhập viện do suy tim, Minana Escriva G (2012)[91] nghiên cứu trên 293 bệnh nhân suy tim cấp, CA125 được xét nghiệm hai lần trong nội viện và 31 ngày sau xuất viện. Tác giả xác định nguy cơ tái nhập viện gia tăng theo sự gia tăng của CA125 tại hai lần xét nghiệm. Ngoài các điểm tương đồng, nghiên cứu chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên xác định ngưỡng giảm CA125 $\geq 70\%$ trong tiên lượng biến cố, phát hiện này phù hợp với cơ chế sinh bệnh học của CA125 trên bệnh nhân suy tim cấp và qui tắc bốn giảm là CA125 giảm sẽ giảm phản ứng viêm, giảm sung huyết[162] và giảm biến cố.

Đánh giá sự thay đổi của dấu ấn sinh học trong thực hành cần xác định thời điểm thực hiện xét nghiệm và sự thay đổi của dấu ấn sinh học đó. Đối với CA125, thời điểm thực hiện xét nghiệm trên bệnh nhân suy tim cấp là tại thời điểm nhập viện và sau xuất viện[92] hoặc tại thời điểm xuất viện và lần tái khám đầu tiên[91,161]. Ngoài thời điểm thực hiện xét nghiệm, CA125 nên được lập lại xét nghiệm sau 10 ngày. Lourenço P (2022)[92] nghiên cứu trên 262 bệnh nhân suy tim cấp, CA125 được xét nghiệm hai lần tại thời điểm nhập viện và sau xuất viện. Tác giả nhận thấy CA125 tại thời điểm nhập viện hoặc xuất viện có liên quan với tử vong. Giảm CA125 tại thời điểm xuất viện so với nhập viện, giảm 68% nguy cơ tử vong khi bệnh nhân có thời gian nằm viện trên 10 ngày (HR: 0,32; KTC 95%: 0,11 đến 0,93; $P = 0,04$). Trong các nghiên cứu trước xác định sự thay đổi CA125 theo nhóm, sự thay đổi tương đối (thay đổi theo tỉ lệ), thay đổi tuyệt đối đều có ý nghĩa tiên lượng tử vong trên bệnh nhân suy tim cấp[161]. Nghiên cứu chúng tôi xác định ngưỡng thay đổi tương đối, với CA125 giảm trên 70% là yếu tố tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim trên bệnh nhân suy tim cấp.

Sự thay đổi của dấu ấn sinh học phản ánh mức độ nặng của bệnh, là cơ hội sử dụng dấu ấn này trong hướng dẫn điều trị[163,164]. Từ kết quả nghiên cứu chúng tôi, nên sử dụng ngưỡng quyết định CA125 giảm $\geq 70\%$ là mục tiêu hướng dẫn điều trị trên bệnh nhân suy tim cấp. CA125 được xác định có thể sử dụng trong hướng dẫn điều trị trên bệnh nhân suy tim với nghiên cứu nhỏ (pilot). Nunez J (2018)[165]

nghiên cứu 25 bệnh nhân suy tim sung huyết kháng trị, bổ sung thêm acetazolamide với điều trị chuẩn giúp cải thiện tình trạng sung huyết, cải thiện gắng sức và giảm nồng độ CA125. Trong một nghiên cứu với 19 bệnh nhân suy tim có kèm theo đái tháo đường típ 2, Nunez J (2018)[166] nhận thấy giảm CA125 và cải thiện khả năng gắng sức sau một tháng khởi trị với empagliflozin. Gần đây, Amiguet M (2023)[164] thực hiện phân tích hậu định trên 90 bệnh nhân suy tim phân suất tống máu thất trái giảm, CA125 được xét nghiệm tại thời điểm vào nghiên cứu, 1 tháng và 3 tháng; nghiên cứu phân tích thay đổi nồng độ CA125 theo hai nhóm (giả dược và dapagliflozin), tác giả nhận thấy giảm giá trị tuyệt đối và tương đối của CA125 ở nhóm điều trị dapagliflozin hơn so với nhóm giả dược tại thời điểm 1 tháng và 3 tháng. Trong nghiên cứu này, tác giả không nhận thấy sự thay đổi tuyệt đối hoặc tương đối của NT-proBNP tại hai thời điểm này so với lúc bệnh nhân bắt đầu tham gia nghiên cứu.

4.3. CA125 kết hợp với NT-proBNP và mô hình AHEAD trong tiên lượng tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp

4.3.1. Kết hợp CA125 với NT-proBNP trong tiên lượng tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp

4.3.1.1. CA125 và NT-proBNP liên quan kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp

Cho đến hiện nay, nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu đầu tiên đánh giá sự kết hợp của CA125 và NT-proBNP trong tiên lượng trên bệnh nhân suy tim cấp tại Việt Nam. Nghiên cứu chúng tôi xác định sự kết hợp CA125 và NT-proBNP liên quan độc lập với tử vong do tim mạch, và tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim trong 12 tháng trên bệnh nhân suy tim cấp.

Kết hợp CA125 và NT-proBNP có khả năng tiên lượng tốt biến cố trên bệnh nhân suy tim cấp. Trong nghiên cứu chúng tôi, cả hai dấu ấn sinh học này cao, hoặc chỉ một dấu ấn sinh học cao đều gia tăng có ý nghĩa tử vong do tim mạch và tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim. Nghiên cứu trước kia cũng xác định sự liên quan của hai dấu ấn sinh học này với tử vong trên bệnh nhân suy tim cấp.

Joon YJ (2019)[24] nghiên cứu trên 413 bệnh nhân suy tim cấp theo dõi trong hai năm, tác giả xác định tăng mỗi đơn vị logarit của CA125 (U/mL), tăng nguy cơ tử vong 23% (HR: 1,23; KTC 95%: 1,02 đến 1,48, $P = 0,030$). Tương tự, tăng mỗi đơn vị logarit của NT-proBNP (pg/mL), tăng nguy cơ tử vong 22% (HR: 1,22; KTC 95%: 1,01 đến 1,48; $P = 0,044$). Một nghiên cứu khác với kết quả tương tự, Nunez J (2010)[23] nghiên cứu trên 1.111 bệnh nhân suy tim cấp, CA125 và BNP cao hoặc một trong hai dấu ấn sinh học cao, gia tăng nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tử vong do tim mạch trong sáu tháng. Bệnh nhân với cả hai dấu ấn sinh học này cao tăng gấp bốn lần tử vong so với nhóm có hai dấu ấn sinh học thấp (HR: 4,05; KTC 95%: 2,54 đến 6,45; $P < 0,001$).

Ngoài ra, theo dõi dọc hai dấu ấn sinh học này có liên quan với tử vong trên bệnh nhân suy tim cấp. Nunez J (2017)[22] nghiên cứu trên 946 bệnh nhân suy tim cấp, trong nghiên cứu này tác giả thực hiện liên tiếp xét nghiệm CA125 và NT-proBNP trong quá trình theo dõi 2,6 năm. Tác giả xác định cả hai CA125 và NT-proBNP đều liên quan với tử vong trên bệnh nhân suy tim cấp, với duy trì nồng độ cao của hai dấu ấn sinh học này trên bệnh nhân tử vong. Tăng CA125 mỗi 35 U/mL so với mức ban đầu tăng 5% nguy cơ tử vong (HR: 1,05; KTC 95%: 1,01 đến 1,09; $P = 0,011$) và tăng NT-proBNP mỗi 1.000 pg/mL so với mức ban đầu tăng 4% nguy cơ tử vong (HR: 1,04; KTC 95%: 1,02 đến 1,06; $P < 0,001$).

4.3.1.2. NT-proBNP và CA125 phân tầng nguy cơ trên bệnh nhân suy tim cấp: bệnh sinh và ứng dụng lâm sàng

CA125 và NT-proBNP, hai dấu ấn này có những khác biệt nhưng bổ sung cho nhau. CA125 tổng hợp trong suy tim qua hiện tượng viêm, với hoạt hóa tế bào trung biểu mô trên lớp lá thành các tạng[167,168]. CA125 được coi là dấu ấn sung huyết mô và dấu ấn tim phải, Minana G (2020)[78] nghiên cứu trên 2.949 bệnh nhân suy tim cấp, tác giả xác định các yếu tố ảnh hưởng mạnh nhất đến sự thay đổi của CA125 là tràn dịch màng phổi, hở van ba lá nặng. Các yếu tố này liên quan với tim phải. Ngoài ra, Nunez J (2020)[21] nghiên cứu trên 2.356 bệnh nhân suy tim cấp và suy

tim ngoại trú nặng, tác giả xác định CA125 liên quan với các yếu tố sung huyết như NT-proBNP, chỉ số sung huyết, natri huyết thanh, phổi có ran, và gan to. Các yếu tố này đóng góp 79,4% sự thay đổi của CA125. Ngược lại, NT-proBNP là dấu ấn của tim trái, sự tăng của dấu ấn sinh học này do tăng sức căng thành tim, chủ yếu từ thất trái. Tác giả Minana G (2020)[78] nghiên cứu trên bệnh nhân suy tim cấp cũng xác định yếu tố ảnh hưởng mạnh đến sự thay đổi NT-proBNP là suy thận và suy thất trái, các yếu tố liên quan với tim trái.

Theo quan điểm của chúng tôi, kết hợp CA125 và NT-proBNP nên được ứng dụng trong thực hành lâm sàng với những lý do sau. Đầu tiên, NT-proBNP và CA125 nó phản ánh sinh bệnh học khác biệt trên bệnh nhân suy tim, CA125 là dấu ấn của tim phải còn NT-proBNP là dấu ấn của tim trái[78], sự kết hợp này giúp đánh giá bệnh nhân suy tim một cách toàn diện. Thứ hai, NT-proBNP có thời gian bán hủy ngắn (120 phút)[169], trong khi CA125 có thời gian bán hủy kéo dài hơn (5 – 12 ngày)[79], sự kết hợp này cung cấp thêm thông tin huyết động trước khi xảy ra biến cố suy tim cấp, sự kết hợp của nó giống như đường huyết và HbA1C trong đái tháo đường. Thứ ba, ngược lại với NT-proBNP, CA125 không thay đổi theo tuổi, chức năng thận, cân nặng[15]. Thứ tư, cả hai có ngưỡng tiên lượng độc lập với lâm sàng và xét nghiệm cơ bản. Cuối cùng, cả hai dấu ấn sinh học có sẵn tại các trung tâm chăm sóc sức khỏe và đặc biệt chi phí thấp của CA125 tạo điều kiện thuận lợi giúp hai dấu ấn sinh học này ứng dụng trong thực hành lâm sàng.

4.3.2. CA125 kết hợp vào mô hình AHEAD trong tiên lượng tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp

4.3.2.1. Khả năng phân định biến cố của mô hình AHEAD

Nghiên cứu chúng tôi xác định liên quan mô hình AHEAD với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim. Nhóm AHEAD 4 – 5 tăng 1,7 lần tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim (HR: 1,70; KTC 95%: 1,02 đến 2,81, $P = 0,041$) so với nhóm AHEAD 0 – 1 (Bảng 3.16). Khả năng phân định biến cố của mô hình AHEAD ở mức kém ($AUC = 0,54$ với tử vong do tim mạch, và AUC

= 0,59 với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim). Tuy nhiên khi phối hợp với CA125, khả năng phân định mô hình tiên lượng tốt hơn, AUC= 0,71 với tử vong do tim mạch và 0,65 với tử vong hoặc tái nhập viện do suy tim. Khả năng phân định biến cố của mô hình AHEAD trong nghiên cứu chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu phát triển mô hình này, AUC trong nghiên cứu phát triển mô hình là 0,64[12]. Ruiz-Ruiz F (2019)[170] nghiên cứu trên 180 bệnh nhân suy tim cấp mới, tác giả xác định AUC của mô hình AHEAD với tử vong là 0,68. Ngoài ra, Hu WS (2019)[171] nghiên cứu số bộ trên 404.635 bệnh nhân suy tim tại Đài Loan, tác giả xác định khả năng phân định tử vong của mô hình AHEAD với AUC là 0,6.

Mô hình tiên lượng trong suy tim có độ chính xác mức độ trung bình (thống kê C: $0,66 \pm 0,0005$), độ chính xác sẽ thấp hơn với tái nhập viện hoặc biến cố gộp tử vong hoặc tái nhập viện (thống kê C là $0,71 \pm 0,001$, $0,68 \pm 0,001$ và $0,63 \pm 0,001$ với mô hình tiên lượng tử vong, nhập viện do suy tim, hoặc cả hai, theo thứ tự)[75]. Khả năng phân định của mô hình AHEAD trong nghiên cứu chúng tôi thấp có thể do hai lý do sau: (1) thời gian theo dõi trong nghiên cứu chúng tôi ngắn, các yếu tố tiên lượng trong mô hình AHEAD là bệnh phối hợp, độ chính xác sẽ tăng khi kéo dài thời gian theo dõi (AUC là 0,64 trong 12 tháng và 0,75 trong 90 tháng)[12]; (2) sự ra đời của các thuốc điều trị suy tim mới như ức chế đồng vận chuyển natri-glucose 2 và ức chế thụ thể kép angiotensin/neprilysin có thể ảnh hưởng đến khả năng phân định của mô hình hiện tại.

4.3.2.2. Kết hợp CA125 vào mô hình AHEAD

Chúng tôi đánh giá khả năng phân định của CA125 vào mô hình AHEAD thông qua 3 chỉ số thống kê: delta thống kê C, chỉ số cải thiện khả năng phân định mô hình (IDI) và chỉ số cải thiện khả năng tái phân nhóm (NRI). Theo truyền thống, đánh giá khả năng cải thiện phân định của một dấu ấn sinh học mới vào mô hình tiên lượng thông qua thống kê C, dấu ấn sinh học mới cải thiện mô hình khi gia tăng chỉ số thống kê C so với mô hình cơ bản. Tuy nhiên, do độ nhạy thấp và hạn chế phân tầng nguy

cơ ở mức độ cá thể trong mô hình tiên lượng đa biến[172]. Do đó, một dấu ấn sinh học rất mạnh mới thay đổi được chỉ số thống kê C.

Một trong những trường hợp điển hình trong tim mạch là thêm HDL vào mô hình Framingham trong tiên lượng bệnh mạch vành. HDL là yếu tố tiên lượng bệnh mạch vành, HDL cao giảm 35% nguy cơ bệnh mạch vành (HR: 0,65, $P < 0,001$). Khi thêm HDL vào mô hình Framingham không cải thiện phân định, thông qua AUC. Khả năng phân định với AUC của mô hình Framingham và mô hình Framingham cộng thêm HDL là 0,76 và 0,77, theo thứ tự, với $P = 0,092$. Tuy nhiên, khi thêm HDL vào mô hình Framingham cải thiện phân định mô hình thông qua chỉ số IDI và NRI, với IDI là 0,009 ($P = 0,008$) và NRI là 0,121 ($P < 0,001$)[173]. Chính vì vậy, Pencina MJ (2008)[173] đề nghị hai chỉ số thống kê mới, đánh giá cải thiện phân định mô hình của dấu ấn sinh học mới khi thêm vào mô hình là IDI và NRI. Sau công bố bài báo của tác giả, IDI và NRI được chú ý và sử dụng phổ biến trong việc đánh giá khả năng tiên lượng của một dấu ấn sinh học tiềm năng khi thêm vào mô hình tiên lượng truyền thống và phát triển mô hình mới[174].

Chúng tôi sử dụng chỉ số thống kê C để đánh giá khả năng phân định mô hình AHEAD + CA125 so với mô hình AHEAD. Chúng tôi nhận thấy thêm CA125 vào mô hình AHEAD cải thiện chỉ số thống kê C, delta thống kê C không đi ngang qua điểm 0, kết quả này tương tự với tử vong do tim mạch, và tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim. Nunez J (2020)[21] nghiên cứu trên 2.356 bệnh nhân suy tim cấp và suy tim ngoại trú nặng, tác giả nhận thấy khi thêm CA125 vào mô hình BIOSTAT thay đổi chỉ số thống kê C với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim (delta thống kê C: 0,006; KTC 95%: 0,001 đến 0,010). Tuy nhiên, không thay đổi chỉ số thống kê C với tử vong (delta thống kê C: 0,004; KTC 95%: -0,001 đến 0,010).

Đối với chỉ số thống kê IDI, chúng tôi nhận thấy khi thêm CA125 vào mô hình AHEAD tăng 6% khả năng phân định giữa nhóm tử vong và không tử vong (IDI: 0,06; KTC 95%: 0,01 đến 0,12, $P = 0,007$), và tăng 8% khả năng phân định giữa

nhóm tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim và nhóm không có biến cố (IDI: 0,08; KTC 95%: 0,03 đến 0,14, $P < 0,001$) (Bảng 3.17). Kết quả này tương tự với các nghiên cứu trước. Nunez J (2010)[23] khi thêm CA125 vào mô hình lâm sàng tiên lượng tử vong trong 6 tháng, mô hình này được xây dựng từ các biến tiên lượng cơ bản bao gồm tuổi, giới, tiền căn nhập viện do suy tim cấp, suy tim mất bù cấp, huyết áp tâm thu tại thời điểm nhập viện, tần số tim tại thời điểm nhập viện, rung nhĩ, tràn dịch màng phổi, phân suất tống máu thất trái $< 50\%$, creatinin, natri huyết thanh ≤ 130 mEq/L và điều trị chẹn thụ thể angiotensin và chẹn beta. Khi thêm CA125 vào mô hình cơ bản cải thiện 2% tử vong do mọi nguyên nhân (IDI: 2,08; $P = 0,0001$) và tăng 1,9% khi thêm CA125 vào mô hình cơ bản có BNP (IDI: 1,95; $P = 0,0002$). Tương tự, Nunez J (2020)[21] cũng nhận thấy tăng khả năng phân định mô hình tử vong trong vòng 1 năm khi thêm CA125 vào mô hình BIOSTAT, CA125 + mô hình BIOSTAT so với mô hình BIOSTAT, tăng khả năng phân định 0,8% (IDI 0,008; KTC 95%: 0,001 đến 0,020; $P = 0,010$).

Đối với chỉ số cNRI, khi thêm CA125 vào mô hình AHEAD tăng 33% tái phân nhóm đúng trong nhóm có tử vong và nhóm không tử vong (cNRI: 0,33, KTC 95%: 0,15 đến 0,47, $P = 0,007$), và tăng 26% tái phân nhóm đúng trong nhóm tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim (cNRI: 0,26, KTC 95%: 0,17 đến 0,34, $P < 0,001$) (Bảng 3.17). Tương tự, nghiên cứu của Joon JY (2019)[24] nhận thấy khi thêm CA125 vào mô hình lâm sàng tử vong trong 2 năm tăng khả năng tái phân nhóm 45,3% (NRI: 45,3%, $P < 0,001$). Ngoài ra, nghiên cứu của Nunez J (2020)[21] cũng nhận thấy, khi thêm CA125 vào mô hình BIOSTAT tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân, tăng khả năng tái phân nhóm 13,7% (cNRI: 0,137; KTC 95%: 0,073 đến 0,184; $P < 0,001$).

Tóm lại, nghiên cứu chúng tôi xác định khả năng cải thiện phân định biến cố tử vong do tim mạch và biến cố gộp (tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim) khi thêm CA125 vào mô hình AHEAD, cải thiện cả ba chỉ số thống kê.

Từ kết quả này, trong thực hành lâm sàng, chúng tôi khuyến cáo cần kết hợp CA125 với mô hình AHEAD, sử dụng trong tiên lượng biến cố trên bệnh nhân suy tim cấp.

4.4. Hạn chế của công trình nghiên cứu

Dữ liệu nghiên cứu chúng tôi được thu thập theo một quy trình nghiêm ngặt đảm bảo độ chính xác của dữ liệu. Bên cạnh đó, nghiên cứu chúng tôi cũng có một số điểm hạn chế sau: (1) hạn chế của nghiên cứu đơn trung tâm; do đó, nghiên cứu có thể không đại diện cho toàn bộ dân số suy tim cấp tại Việt Nam; (2) hạn chế của nghiên cứu quan sát; một số biến số gây ảnh hưởng đến kết cục không được thu thập như thuốc điều trị sau xuất viện và tuân trị của bệnh nhân; (3) nghiên cứu chúng tôi thực hiện trong giai đoạn dịch Covid 19 (Việt Nam công bố hết dịch ngày 7 tháng 7 năm 2023), vì vậy có thể ước lượng quá mức biến cố bệnh nhân do ảnh hưởng dịch bệnh.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 316 bệnh nhân suy tim cấp tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định từ 14/02/2022 đến 30/11/2023, có tuổi trung bình 66,6 năm, có tỉ lệ nam tương đương nữ. Chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Xác định nồng độ và các yếu tố liên quan với CA125 ở bệnh nhân suy tim cấp

- Đặc điểm CA125 ở bệnh nhân suy tim cấp
 - CA125 có trung vị là 56,0 U/mL (khoảng tứ phân vị là 27,0 đến 140,0)
 - Có 66,8% (211/316) bệnh nhân có CA125 cao (CA125 \geq 35 U/mL)
- Các yếu tố liên quan với CA125 ở bệnh nhân suy tim cấp
 - CA125 có liên quan với các yếu tố sung huyết (phù chi dưới, chỉ số sung huyết, NT-proBNP, natri huyết thanh, sự dịch chuyển vòng van ba lá trong thì tâm thu, áp lực tâm thu động mạch phổi, và hở van ba lá), các yếu tố này đóng góp 70,4% sự thay đổi CA125.
 - Các yếu tố đóng góp độc lập cho sự thay đổi CA125 là phù chi dưới, NT-proBNP, độ lọc cầu thận ước đoán, hở van ba lá, và phân suất tổng máu thất trái.

2. CA125 và động học CA125 trong tiên đoán tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp

- Kết cục trên bệnh nhân suy tim cấp trong 12 tháng
 - Tỉ lệ tử vong do tim mạch là 12%
 - Tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân là 25,6%
 - Tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim là 45,9%
 - Thời điểm xuất hiện biến cố nhiều nhất trong hai tháng đầu tiên, chiếm 36,8% các trường hợp tử vong do tim mạch và 36,6% tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim
- Khả năng phân định biến cố của CA125
 - CA125 có khả năng phân định trung bình với tử vong do tim mạch (AUC =

0,71), và không tốt với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim (AUC = 0,64).

- CA125 cao có liên quan với tăng nguy cơ tử vong do tim mạch (aHR: 3,88; KTC 95%: 1,99 đến 7,57; $P < 0,001$); và tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim (aHR: 3,28; KTC 95%: 1,95 đến 5,49; $P < 0,001$).
- CA125 giảm $\geq 70\%$ có liên quan với giảm 49% nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim (aHR: 0,51; KTC 95%: 0,29 đến 0,87; $P = 0,014$).

3. CA125 kết hợp với NT-proBNP và mô hình AHEAD trong tiên đoán tử vong và tái nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp.

- CA125 cao hoặc/và NT-proBNP cao có liên quan với tăng nguy cơ tử vong do tim mạch, và tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim.
- Kết hợp CA125 vào mô hình AHEAD cải thiện khả năng phân định mô hình thông qua ba chỉ số thống kê (delta thống kê C, IDI, cNRI).

KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên về CA125 trên bệnh nhân suy tim cấp tại Việt Nam. Từ kết quả nghiên cứu này, chúng tôi đưa ra kiến nghị: cần thực hiện nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng để ứng dụng CA125 trong đánh giá sung huyết và tiên lượng trên bệnh nhân suy tim cấp.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ

1. Truong Minh Chau, Tran Kim Hoa, Chau Ngoc Hoa. Differences in clinical characteristics and mortality of de novo acute heart failure and acutely decompensated chronic heart failure: A prospective cohort study. *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam*. 2023(107E):73-79.
2. Truong CM, Do NHN, Chau HN, Thai TT. Prognostic value of carbohydrate antigen 125 combined with N-terminal pro B-type natriuretic peptide in patients with acute heart failure: a prospective cohort study in Vietnam. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2025;25(1):523.
3. Trương Minh Châu, Châu Ngọc Hoa. Yếu tố liên quan với CA125 và NT-proBNP trên bệnh nhân suy tim cấp. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2026; 558(1).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Harikrishnan S, Rath PC, Bang V, et al. Heart failure, the global pandemic: A call to action consensus statement from the global presidential conclave at the platinum jubilee conference of cardiological society of India 2023. *Indian Heart Journal*. 2024.
- [2] Bozkurt B, Ahmad T, Alexander KM, et al. Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics: A Report of the Heart Failure Society of America. *Journal of cardiac failure*. 2023;29(10):1412-1451.
- [3] Krittayaphong R, Laothavorn P, Hengrussamee K, et al. Ten-year survival and factors associated with increased mortality in patients admitted for acute decompensated heart failure in Thailand. *Singapore medical journal*. 2020;61(6):320-326.
- [4] Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European journal of heart failure*. 2017;19(10):1242-1254.
- [5] Lee SE, Lee H-Y, Cho H-J, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Acute Heart Failure in Korea: Results from the Korean Acute Heart Failure Registry (KorAHF). *Korean Circ J*. 2017;47(3):341-353.
- [6] James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858.
- [7] Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *European journal of heart failure*. 2017;19(9):1095-1104.

- [8] Lee CJ, Lee H, Yoon M, et al. Heart Failure Statistics 2024 Update: A Report From the Korean Society of Heart Failure. *Int J Heart Fail.* 2024;6(2):56-69.
- [9] Tromp J, Bamadhaj S, Cleland JGF, et al. Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and national level of income and income disparity (REPORT-HF): a cohort study. *The Lancet Global Health.* 2020;8(3):e411-e422.
- [10] Lorlowhakarn K, Arayakarnkul S, Trongtorsak A, et al. Outcomes and predictors of one-year mortality in patients hospitalized with Acute Heart Failure. *International journal of cardiology Heart & vasculature.* 2022;43:101159.
- [11] Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors Influencing the Predictive Power of Models for Predicting Mortality and/or Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure. *JACC: Heart Failure.* 2014;2(5):429-436.
- [12] Spinar J, Jarkovsky J, Spinarova L, et al. AHEAD score--Long-term risk classification in acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2016;202:21-6.
- [13] Chen YJ, Sung SH, Cheng HM, et al. Performance of AHEAD Score in an Asian Cohort of Acute Heart Failure With Either Preserved or Reduced Left Ventricular Systolic Function. *Journal of the American Heart Association.* 2017;6(5).
- [14] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):e895-e1032.
- [15] Núñez J, de la Espriella R, Miñana G, et al. Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. *European journal of heart failure.* 2021;23(9):1445-1457.
- [16] Bast RC, Jr., Feeney M, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *The Journal of clinical investigation.* 1981;68(5):1331-7.

- [17] Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, et al. CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers*. 2020;12(12).
- [18] de la Espriella R, Bayés-Genís A, Llàcer P, et al. Prognostic value of NT-proBNP and CA125 across glomerular filtration rate categories in acute heart failure. *European journal of internal medicine*. 2022;95:67-73.
- [19] Llàcer P, Núñez J, Manzano L, et al. Carbohydrate antigen 125 (CA125) as a prognostic marker in the elderly with acute heart failure and preserved ejection fraction. *Medicina clinica*. 2022;159(4):164-170.
- [20] Tuersun R, Abudouwayiti A, Li YX, et al. Serum CA125: a prognostic biomarker for mortality in chronic heart failure. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2025;25(1):227.
- [21] Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, et al. Clinical Role of CA125 in Worsening Heart Failure: A BIOSTAT-CHF Study Subanalysis. *JACC Heart failure*. 2020;8(5):386-397.
- [22] Núñez J, Núñez E, Bayés-Genís A, et al. Long-term serial kinetics of N-terminal pro B-type natriuretic peptide and carbohydrate antigen 125 for mortality risk prediction following acute heart failure. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2017;6(8):685-696.
- [23] Núñez J, Sanchis J, Bodí V, et al. Improvement in risk stratification with the combination of the tumour marker antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *European heart journal*. 2010;31(14):1752-63.
- [24] Yoon JY, Yang DH, Cho HJ, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in combination with N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute decompensated heart failure. *The Korean journal of internal medicine*. 2019;34(4):811-818.
- [25] Sasamoto N, Vitonis AF, Fichorova RN, et al. Racial/ethnic differences in average CA125 and CA15.3 values and its correlates among postmenopausal women in the USA. *Cancer causes & control : CCC*. 2021;32(3):299-309.

- [26] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*. 2021;42(36):3599-3726.
- [27] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2016;37(27):2129-2200.
- [28] Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure. *European journal of heart failure*. 2020;22(8):1342-1356.
- [29] Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10120):572-580.
- [30] Shahim B, Kapelios CJ, Savarese G, et al. Global Public Health Burden of Heart Failure: An Updated Review. *Cardiac failure review*. 2023;9:e11.
- [31] Kociol RD, Hammill BG, Fonarow GC, et al. Generalizability and longitudinal outcomes of a national heart failure clinical registry: Comparison of Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) and non-ADHERE Medicare beneficiaries. *Am Heart J*. 2010;160(5):885-92.
- [32] Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *European heart journal*. 2003;24(5):442-63.
- [33] Reyes EB, Ha JW, Firdaus I, et al. Heart failure across Asia: Same healthcare burden but differences in organization of care. *Int J Cardiol*. 2016;223:163-167.
- [34] Trần LP, Châu HN. Tình hình suy tim cấp trên bệnh nhân nhập viện Bệnh viện Chợ Rẫy. *Y học TP Hồ Chí Minh*. 2018;22(1):90-95.

- [35] Phạm HC. Khảo sát tình hình suy tim cấp tại Khoa nội Tim Mạch Bệnh viện Nhân Dân Gia Định [Chuyên khoa II]: Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh; 2016.
- [36] Mentz RJ, O'Connor CM. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. *Nature reviews Cardiology*. 2016;13(1):28-35.
- [37] Núñez J, de la Espriella R, Rossignol P, et al. Congestion in heart failure: a circulating biomarker-based perspective. A review from the Biomarkers Working Group of the Heart Failure Association, European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*. 2022;24(10):1751-1766.
- [38] Nijst P, Verbrugge FH, Grieten L, et al. The pathophysiological role of interstitial sodium in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(4):378-388.
- [39] Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, et al. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation*. 2007;116(14):1549-54.
- [40] Arrigo M, Parissis JT, Akiyama E, et al. Understanding acute heart failure: pathophysiology and diagnosis. *European Heart Journal Supplements*. 2016;18(suppl_G):G11-G18.
- [41] Maurer MS, Packer M. Impaired systemic venous capacitance: the neglected mechanism in patients with heart failure and a preserved ejection fraction? *European journal of heart failure*. 2020;22(2):173-176.
- [42] Verbrugge FH, Guazzi M, Testani JM, et al. Altered Hemodynamics and End-Organ Damage in Heart Failure: Impact on the Lung and Kidney. *Circulation*. 2020;142(10):998-1012.
- [43] Colombo PC, Castagna F, Onat D, et al. Experimentally Induced Peripheral Venous Congestion Exacerbates Inflammation, Oxidative Stress, and Neurohormonal and Endothelial Cell Activation in Patients With Systolic Heart Failure. *Journal of cardiac failure*. 2024;30(4):580-591.

- [44] Abe M, Hemmi S, Kobayashi H. How should we treat acute kidney injury caused by renal congestion? *Kidney research and clinical practice*. 2023;42(4):415-430.
- [45] de Jorge-Huerta L, Marco-Alacid C, Grande C, et al. A Narrative Review of the Diagnosis and Treatment of Sarcopenia and Malnutrition in Patients with Heart Failure. *Nutrients*. 2024;16(16).
- [46] Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European journal of heart failure*. 2019;21(6):715-731.
- [47] Kapelios CJ, Laroche C, Crespo-Leiro MG, et al. Association between loop diuretic dose changes and outcomes in chronic heart failure: observations from the ESC-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *European journal of heart failure*. 2020;22(8):1424-1437.
- [48] Freund Y, Cachanado M, Delannoy Q, et al. Effect of an Emergency Department Care Bundle on 30-Day Hospital Discharge and Survival Among Elderly Patients With Acute Heart Failure: The ELISABETH Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324(19):1948-1956.
- [49] Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, et al. Effect of a Strategy of Comprehensive Vasodilation vs Usual Care on Mortality and Heart Failure Rehospitalization Among Patients With Acute Heart Failure: The GALACTIC Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;322(23):2292-2302.
- [50] Lund LH, Maggioni AP, Crespo-Leiro MG, et al. Outcomes of heart failure with reduced, mildly reduced, or preserved ejection fraction: the ESC HF III registry. *European heart journal*. 2026.
- [51] Ganapathy A, Dungu JN, Dimarco AD, et al. Advances in Congestion Assessment in Decompensated Heart Failure. *Cardiac failure review*. 2026;12:e02.
- [52] Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, et al. Acute heart failure congestion and perfusion status - impact of the clinical classification on in-hospital and long-

- term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *European journal of heart failure*. 2019;21(11):1338-1352.
- [53] Arrigo M, Jessup M, Mullens W, et al. Acute heart failure. *Nature reviews Disease primers*. 2020;6(1):16.
- [54] Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(13):1482-7.
- [55] Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nature Medicine*. 2022;28(3):568-574.
- [56] Bhatt D, Szarek M, Steg P, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2020;384.
- [57] Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2019;380(6):539-548.
- [58] Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet (London, England)*. 2022;400(10367):1938-1952.
- [59] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. 2022;145(18):e895-e1032.
- [60] Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*. 2006;113(19):2335-62.
- [61] Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2001;69(3):89-95.
- [62] World Health O, International Programme on Chemical S. Biomarkers in risk assessment : validity and validation. Geneva: World Health Organization; 2001.

- [63] Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*. 2007;115(8):949-52.
- [64] Ibrahim NE, Januzzi JL, Jr. Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure. *Circulation research*. 2018;123(5):614-629.
- [65] Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart failure reviews*. 2022;27(2):625-643.
- [66] Garofalo M, Corso R, Tomasoni D, et al. Inflammation in acute heart failure. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2023;10:1235178.
- [67] Kataja A, Tarvasmäki T, Lassus J, et al. Kinetics of procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 in cardiogenic shock - Insights from the CardShock study. *Int J Cardiol*. 2021;322:191-196.
- [68] Zhu X, Cheang I, Xu F, et al. Long-term prognostic value of inflammatory biomarkers for patients with acute heart failure: Construction of an inflammatory prognostic scoring system. *Frontiers in immunology*. 2022;13:1005697.
- [69] Nishikimi T, Nakagawa Y. B-Type Natriuretic Peptide (BNP) Revisited-Is BNP Still a Biomarker for Heart Failure in the Angiotensin Receptor/Nepriylsin Inhibitor Era? *Biology*. 2022;11(7).
- [70] Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131(1):54-61.
- [71] Mallick A, Januzzi JL, Jr. Biomarkers in acute heart failure. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2015;68(6):514-25.
- [72] Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. *European heart journal*. 2005;27(3):330-337.

- [73] Huttin O, Kobayashi M, Ferreira JP, et al. Circulating multimarker approach to identify patients with preclinical left ventricular remodelling and/or diastolic dysfunction. *ESC heart failure*. 2021;8(2):1700-1705.
- [74] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):e147-239.
- [75] Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart failure*. 2014;2(5):429-36.
- [76] Bast RC, Jr., Klug TL, St John E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 1983;309(15):883-7.
- [77] Nägele H, Bahlo M, Klapdor R, et al. CA 125 and its relation to cardiac function. *Am Heart J*. 1999;137(6):1044-9.
- [78] Miñana G, de la Espriella R, Mollar A, et al. Factors associated with plasma antigen carbohydrate 125 and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in acute heart failure. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2020;9(5):437-447.
- [79] Llàcer P, Bayés-Genís A, Núñez J. Carbohydrate antigen 125 in heart failure. New era in the monitoring and control of treatment. *Medicina clinica*. 2019;152(7):266-273.
- [80] Colombo PC, Onat D, Harxhi A, et al. Peripheral venous congestion causes inflammation, neurohormonal, and endothelial cell activation. *European heart journal*. 2014;35(7):448-54.
- [81] Canney PA, Moore M, Wilkinson PM, et al. Ovarian cancer antigen CA125: a prospective clinical assessment of its role as a tumour marker. *British journal of cancer*. 1984;50(6):765-9.

- [82] Miralles C, Orea M, España P, et al. Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies. *Annals of surgical oncology*. 2003;10(2):150-4.
- [83] Daoud E, Bodor G. CA-125 concentrations in malignant and nonmalignant disease. *Clinical chemistry*. 1991;37(11):1968-74.
- [84] Marinescu MC, Oprea VD, Munteanu SN, et al. Carbohydrate Antigen 125 (CA 125): A Novel Biomarker in Acute Heart Failure. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2024;14(8).
- [85] Girerd N, Seronde MF, Coiro S, et al. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *JACC Heart failure*. 2018;6(4):273-285.
- [86] Llàcer P, Gallardo M, Palau P, et al. Comparison between CA125 and NT-proBNP for evaluating congestion in acute heart failure. *Medicina clinica*. 2021;156(12):589-594.
- [87] Núñez-Marín G, de la Espriella R, Santas E, et al. CA125 but not NT-proBNP predicts the presence of a congestive intrarenal venous flow in patients with acute heart failure. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2021;10(5):475-483.
- [88] Núñez J, Núñez E, Consuegra L, et al. Carbohydrate antigen 125: an emerging prognostic risk factor in acute heart failure? *Heart (British Cardiac Society)*. 2007;93(6):716-21.
- [89] Li KHC, Gong M, Li G, et al. Cancer antigen-125 and outcomes in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Asia*. 2018;10(2):e011044.
- [90] Núñez J, Núñez E, Sanchis J, et al. Antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide serial measurements for risk stratification following an episode of acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2012;159(1):21-8.
- [91] Miñana Escrivá G, Núñez J, Sanchis J, et al. [Carbohydrate antigen 125 serial measurements after an admission for acute heart failure and risk of early readmission]. *Medicina clinica*. 2012;139(11):479-86.

- [92] Lourenço P, Cunha FM, Elias C, et al. CA-125 variation in acute heart failure: a single-centre analysis. *ESC heart failure*. 2022;9(2):1018-1026.
- [93] Soler M, Miñana G, Santas E, et al. CA125 outperforms NT-proBNP in acute heart failure with severe tricuspid regurgitation. *Int J Cardiol*. 2020; 308:54-59.
- [94] Felker GM, Teerlink JR. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Libby P, editor. Philadelphia: Elsevier; 2022. (Diagnosis and Management of Acute Heart Failure).
- [95] Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards). *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(4):403-69.
- [96] Green SB. How Many Subjects Does It Take To Do A Regression Analysis. *Multivariate behavioral research*. 1991;26(3):499-510.
- [97] Schoenfeld DA. Sample-Size Formula for the Proportional-Hazards Regression Model. *Biometrics*. 1983;39(2):499-503.
- [98] Althubaiti A. Sample size determination: A practical guide for health researchers. *Journal of general and family medicine*. 2023;24(2):72-78.
- [99] Bozkurt B, Hershberger RE, Butler J, et al. 2021 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Heart Failure). *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2021;14(4): e000102.
- [100] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal*. 2018;39(33):3021-3104.

- [101] Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes care*. 2020;44(Supplement_1):S15-S33.
- [102] Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(4):303-371.
- [103] Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(1):1-23.
- [104] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European heart journal*. 2021;42(5):373-498.
- [105] Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2022;205(1):17-35.
- [106] Agusti A, Vogelmeier CF. Global strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2021.
- [107] World Health O. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva: World Health Organization; 2011.
- [108] Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *The New England journal of medicine*. 2021;385(19):1737-1749.
- [109] Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults:

- Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(1):1-64.
- [110] Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*. 1984;70(4):657-62.
- [111] Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(7):685-713; quiz 786-8.
- [112] Mongia SK, Rawlins ML, Owen WE, et al. Performance characteristics of seven automated CA 125 assays. *American journal of clinical pathology*. 2006;125(6):921-7.
- [113] Pauler DK, Menon U, McIntosh M, et al. Factors influencing serum CA125II levels in healthy postmenopausal women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2001;10(5):489-93.
- [114] Collinson PO, Barnes SC, Gaze DC, et al. Analytical performance of the N terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP) assay on the Elecsys 1010 and 2010 analysers. *European journal of heart failure*. 2004;6(3):365-8.
- [115] Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesthesia and analgesia*. 2018;126(5):1763-1768.
- [116] Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean journal of anesthesiology*. 2022;75(1):25-36.
- [117] Uno H, Tian L, Cai T, et al. A unified inference procedure for a class of measures to assess improvement in risk prediction systems with survival data. *Statistics in medicine*. 2013;32(14):2430-42.

- [118]Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Statistics in medicine*. 2011;30(1):11-21.
- [119]World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79(4):373-4.
- [120]Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *European journal of heart failure*. 2016;18(6):613-25.
- [121]Lee SE, Lee HY, Cho HJ, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Acute Heart Failure in Korea: Results from the Korean Acute Heart Failure Registry (KorAHF). *Korean Circ J*. 2017;47(3):341-353.
- [122]Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, et al. A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association get with the guidelines program. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2010;3(1):25-32.
- [123]Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(5):347-56.
- [124]Li H, Hastings MH, Rhee J, et al. Targeting Age-Related Pathways in Heart Failure. *Circulation research*. 2020;126(4):533-551.
- [125]Beishon L, Jayasinghe R, Roshan-Zamir S, et al. Reducing heart failure deaths by 25% in 25 years: the '25in25' heart failure summit. *The British journal of cardiology*. 2024;31(2):022.
- [126]Montalto M, D'Ignazio F, Camilli S, et al. Heart Failure in Older Patients: An Update. *Journal of clinical medicine*. 2025;14(6).

- [127]Fonarow GC, Adams KF, Jr., Abraham WT, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *Jama*. 2005;293(5):572-80.
- [128]Parlati ALM, Madaudo C, Nuzzi V, et al. Biomarkers for Congestion in Heart Failure: State-of-the-art and Future Directions. *Cardiac failure review*. 2025;11:e01.
- [129]Voordes GHD, Voors AA, Qin H, et al. Signs of congestion, quality of life and short-term rehospitalization in patients with heart failure. *ESC heart failure*. 2025;12(4):2477-2486.
- [130]Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circulation Heart failure*. 2015;8(4):741-8.
- [131]Pagnesi M, Staal L, Ter Maaten JM, et al. Decongestion and Outcomes in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: Insights From the RELAX-AHF-2 Trial. *JACC Heart failure*. 2025;13(3):414-429.
- [132]Mullens W, Dauw J, Martens P, et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *The New England journal of medicine*. 2022;387(13):1185-1195.
- [133]Linz D, Gawalko M, Betz K, et al. Atrial fibrillation: epidemiology, screening and digital health. *The Lancet regional health Europe*. 2024;37:100786.
- [134]Guo Y, Tian Y, Wang H, et al. Prevalence, Incidence, and Lifetime Risk of Atrial Fibrillation in China: New Insights Into the Global Burden of Atrial Fibrillation. *Chest*. 2015;147(1):109-119.
- [135]Yeo YH, San BJ, Mee XC, et al. Heart Failure Mortality in Chronic Kidney Disease:The Fatal Crossover. *The American journal of medicine*. 2025;138(1):51-60.e2.

- [136]Lam CSP, Bozkurt B, Cherney DZI, et al. Kidney Disease and Heart Failure: Recent Advances and Current Challenges: Conclusions From a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *JACC Heart failure*. 2026;102943.
- [137]Guan C, Xu W, Wu S, et al. Rheumatic heart disease burden, trends, and inequalities in Asia, 1990-2019. *Global health action*. 2023;16(1):2215011.
- [138]Parikh RV, Go AS, Bhatt AS, et al. Developing Clinical Risk Prediction Models for Worsening Heart Failure Events and Death by Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12(19):e029736.
- [139]Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(20):2476-2486.
- [140]Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *European heart journal*. 2019;41(12):1249-1257.
- [141]Ono R, Falcão LM. Supra-Normal Left Ventricular Function. *The American journal of cardiology*. 2023;207:84-92.
- [142]Carpenito M, Fanti D, Mega S, et al. The Central Role of Left Atrium in Heart Failure. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8:704762.
- [143]Hamatani Y, Iguchi M, Okamoto K, et al. Association of left atrial enlargement with heart failure events in non-valvular atrial fibrillation patients with preserved left ventricular ejection fraction. *European Heart Journal Open*. 2024;4(2).
- [144]Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80-98.
- [145]Durrani O, Saeed S, Kanwel S, et al. Evaluating Hyponatremia as a Predictor of Mortality in Heart Failure Patients in a Tertiary Healthcare Setting. *Cureus*. 2025;17(11):e96048.

- [146]Kapłon-Cieślicka A, Benson L, Chioncel O, et al. Hyponatraemia and changes in natraemia during hospitalization for acute heart failure and associations with in-hospital and long-term outcomes - from the ESC-HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry. *European journal of heart failure*. 2023;25(9):1571-1583.
- [147]Greenwood JC, Ratnayake C, Shabbir M, et al. Timing of inotropic support is associated with mortality in patients with acute decompensated heart failure-associated cardiogenic shock. *Intensive care medicine experimental*. 2025;13(1):111.
- [148]Bozkurt B, Ahmad T, Alexander K, et al. HF STATS 2024: Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics An Updated 2024 Report from the Heart Failure Society of America. *Journal of cardiac failure*. 2025;31(1):66-116.
- [149]Miñana G, de la Espriella R, Palau P, et al. Carbohydrate antigen 125 and risk of heart failure readmissions in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Scientific reports*. 2022;12(1):1344.
- [150]Pellicori P, Kaur K, Clark AL. Fluid Management in Patients with Chronic Heart Failure. *Cardiac failure review*. 2015;1(2):90-95.
- [151]Núñez J, Llàcer P, Bertomeu-González V, et al. Carbohydrate Antigen-125-Guided Therapy in Acute Heart Failure: CHANCE-HF: A Randomized Study. *JACC Heart failure*. 2016;4(11):833-843.
- [152]Núñez J, Llàcer P, García-Blas S, et al. CA125-Guided Diuretic Treatment Versus Usual Care in Patients With Acute Heart Failure and Renal Dysfunction. *Am J Med*. 2020;133(3):370-380.e4.
- [153]Feng J, Zhang Y, Zhang J. Epidemiology and Burden of Heart Failure in Asia. *JACC Asia*. 2024;4(4):249-264.
- [154]Docherty KF, McDowell K, Welsh P, et al. Association of Carbohydrate Antigen 125 on the Response to Dapagliflozin in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;82(2):142-157.

- [155]Wang K, Ni G, Wu Q, et al. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Glomerular Filtration Rate in Patients With Acute Heart Failure. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2020;7:123.
- [156]Bălăceanu LA, Grigore C, Dina I, et al. CA125 as a Potential Biomarker in Non-Malignant Serous Effusions: Diagnostic and Prognostic Considerations. *Journal of clinical medicine*. 2025;14(12).
- [157]Pourfaraji SM, Shirmard FO, Salabat D, et al. Carbohydrate antigen 125 and clinical outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2025;25(1):637.
- [158]Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, et al. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims. *Circulation Heart failure*. 2011;4(5):628-36.
- [159]Cohen-Solal A, Logeart D, Huang B, et al. Lowered B-type natriuretic peptide in response to levosimendan or dobutamine treatment is associated with improved survival in patients with severe acutely decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(25):2343-8.
- [160]Stienen S, Salah K, Eurlings LW, et al. Challenging the two concepts in determining the appropriate pre-discharge N-terminal pro-brain natriuretic peptide treatment target in acute decompensated heart failure patients: absolute or relative discharge levels? *European journal of heart failure*. 2015;17(9):936-44.
- [161]Núñez J, Núñez E, Sanchis J, et al. Antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide serial measurements for risk stratification following an episode of acute heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2012;159(1):21-28.
- [162]Kumric M, Kurir TT, Bozic J, et al. Carbohydrate Antigen 125: A Biomarker at the Crossroads of Congestion and Inflammation in Heart Failure. *Cardiac failure review*. 2021;7:e19.

- [163] Miñana G, de la Espriella R, Lorenzo-Hernández M, et al. Changes in Antigen Carbohydrate 125 in Patients Receiving Dapagliflozin following an Admission for Acute Heart Failure. *Cardiorenal medicine*. 2025;15(1):122-132.
- [164] Amiguet M, Palau P, Domínguez E, et al. Dapagliflozin and short-term changes on circulating antigen carbohydrate 125 in heart failure with reduced ejection fraction. *Scientific reports*. 2023;13(1):10591.
- [165] Núñez J, Heredia R, Payá A, et al. Use of acetazolamide in the treatment of patients with refractory congestive heart failure. *Cardiovascular therapeutics*. 2018;36(6): e12465.
- [166] Núñez J, Palau P, Domínguez E, et al. Early effects of empagliflozin on exercise tolerance in patients with heart failure: A pilot study. *Clinical cardiology*. 2018;41(4):476-480.
- [167] Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, et al. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(11):1324-1340.
- [168] Huang F, Chen J, Liu Y, et al. New mechanism of elevated CA125 in heart failure: The mechanical stress and inflammatory stimuli initiate CA125 synthesis. *Medical hypotheses*. 2012;79(3):381-383.
- [169] Çelik A, Öztürk GZ, Çavuşoğlu Y, et al. Guideline for the Use of Natriuretic Peptides in the Early Diagnosis and Management of Heart Failure in Primary Care (Joint Consensus Report by the Eurasian Society of Heart Failure and the Turkish Association of Family Medicine). *Balkan medical journal*. 2025;42(2):94-107.
- [170] Ruiz-Ruiz F, Menéndez-Orenga M, Medrano FJ, et al. The prognosis of patients hospitalized with a first episode of heart failure, validation of two scores: PREDICE and AHEAD. *Clinical epidemiology*. 2019;11:615-624.
- [171] Hu WS, Lin CL. Prediction of acute coronary syndrome, ischemic stroke, and mortality in patients with heart failure: a comparison of CHA(2)DS(2)-VASc

and AHEAD scores. *Journal of interventional cardiac electrophysiology: an international journal of arrhythmias and pacing*. 2019;55(2):225-231.

[172]Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *The New England journal of medicine*. 2006;355(25):2615-7.

[173]Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Statistics in medicine*. 2008;27(2):157-72; discussion 207-12.

[174]Leening M, Vedder M, Witteman J, et al. Net Reclassification Improvement: Computation, Interpretation, and Controversies. *Annals of Internal Medicine*. 2014;160:122-131.

3.	Vận mạch/tăng co	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Thở máy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Thay thế thận	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Truyền máu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VII. Thuốc trước xuất viện			
1.	Ức chế men chuyển	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Ức chế thụ thể	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Ức chế thụ thể kép angiotensin neprilysin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Ức chế men chuyển/ức chế thụ thể/ ỨC CHẾ THỤ THỂ KÉP ANGIOTENSIN neprilysin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	SGLT2 inhibitor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Chẹn thụ thể beta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Thuốc đối kháng thụ thể aldosterone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Lợi tiểu quai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Statin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Kháng đông	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	Kháng tập tiểu cầu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIII. Theo dõi			
1.	Tử vong	Ngày/tháng/năm / /	<input type="checkbox"/>
2.	Tái nhập viện do suy tim	Lần 1 Ngày/tháng/năm / /	<input type="checkbox"/>

PHỤ LỤC 2
BẢN THÔNG TIN DÀNH CHO NGƯỜI THAM GIA NGHIÊN CỨU
VÀ CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên nghiên cứu: **GIÁ TRỊ CA125 TRONG TIÊN ĐOÁN TỬ VONG VÀ TÁI NHẬP VIỆN Ở BỆNH NHÂN SUY TIM CẤP**

Nhà tài trợ: KHÔNG

Nghiên cứu viên chính: ThS.BS. Trương Minh Châu

Đơn vị chủ trì: Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

I. THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU

1. Mục đích và tiến hành nghiên cứu

Người bệnh suy tim cấp nhập viện có tiên lượng rất xấu, tỉ lệ tử vong tương đương một số loại ung thư. Tỉ lệ tử vong và tái nhập viện sau 1 năm là 45%, tử vong sau 5 năm là 50%. Do đó cần nhiều công cụ để dự báo tỉ lệ tử vong và tái nhập viện giúp cho bác sĩ lâm sàng dự báo chính xác hơn. CA125 là một dấu ấn sinh học tiềm năng và rất mới trong vai trò tiên lượng kết cục bệnh nhân suy tim cấp. Chính vì vậy chúng tôi mời Ông/Bà tham gia nghiên cứu **“Giá trị CA125 trong tiên đoán tử vong và tái nhập viện bệnh nhân suy tim cấp”**

Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Nội tim mạch Bệnh viện Nhân Dân Gia Định từ tháng 01/2022 đến tháng 08/2024, với người bệnh được chẩn đoán suy tim cấp. Nếu Ông/Bà đồng ý tham gia nghiên cứu, Ông/Bà sẽ ký vào bản đồng thuận phía dưới sau khi Ông/Bà theo dõi thêm các thông tin liên quan đến nghiên cứu sau đây.

Tiến hành nghiên cứu: nghiên cứu được tiến hành khi ông bà nhập viện trong 48 giờ sau nhập viện. 1 tháng sau ông bà được lấy máu xét nghiệm CA125, xét nghiệm này là một xét nghiệm chưa được sử dụng thường qui trong suy tim cấp và sau đó mỗi 2 tháng ông bà tái khám trực tiếp tại bệnh viện hay được nghiên cứu viên gọi điện trực tiếp trong vòng 1 năm, việc tái khám này là rất cần thiết nhằm gia tăng tuân thủ trong điều trị suy tim, một yếu tố quan trọng cải thiện tiên lượng cho người bệnh. Ông/Bà có thể ngừng tham gia nghiên cứu bất cứ khi nào trong quá trình tham gia.

Nếu bệnh nhân không thể kí vào biên bản đồng thuận trong một số tình huống, thân nhân có thể kí thay thế.

2. Các nguy cơ và bất lợi

Nguy cơ

Nghiên cứu không đem lại nguy cơ tổn thương hoặc gây hại cho Ông/Bà. Nghiên cứu viên chỉ ghi nhận các thông tin liên quan đến Ông/Bà để nghiên cứu. Các thông tin này sẽ được mã hóa để không ai có thể nhận ra Ông/Bà. Ông/Bà được điều trị dựa theo Phác đồ của bệnh viện.

Lợi ích

Khi Ông/Bà tham gia nghiên cứu sẽ được theo dõi và tư vấn tốt hơn. Đặc biệt khi nghiên cứu kết thúc là cơ sở để đưa ra nhưng khuyến cáo mới giúp tiên lượng tốt hơn cho người bệnh suy tim cấp.

Các điều khoản khác

Ông/ Bà sẽ không phải trả bất kỳ khoản tiền nào khi tham gia nghiên cứu này.

Ông/ Bà vẫn sẽ phải thanh toán các khoản trong chi phí điều trị theo qui định.

Người liên hệ

Mọi thắc mắc về thông tin nghiên cứu, Ông/Bà vui lòng liên hệ với ThS.BS. Trương Minh Châu – Khoa Nội tim mạch với số điện thoại 0908552085 hoặc qua hộp thư điện tử chaudr15@yahoo.com.vn

Sự tự nguyện tham gia

Ông/Bà được quyền tự quyết định, không hề bị ép buộc tham gia

Ông/Bà có thể rút lui ở bất kỳ thời điểm nào mà không bị ảnh hưởng gì đến việc điều trị/chăm sóc

Tính bảo mật

Tất cả các thông tin khi tham gia vào nghiên cứu của ông/bà sẽ được bảo mật. Tên Ông/ Bà được viết tắt, dùng mã số, người không có trách nhiệm không được tiếp cận thông tin. Tên và hình ảnh của ông/bà sẽ không được sử dụng cho bất kì hình thức nào trong các báo cáo kết quả nghiên cứu nếu chưa có sự đồng ý của Ông/ Bà.

II. CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi đã đọc và hiểu thông tin trên đây, đã có cơ hội xem xét và đặt câu hỏi về thông tin liên quan đến nội dung trong nghiên cứu này. Tôi đã nói chuyện trực tiếp với nghiên cứu viên và được trả lời thỏa đáng tất cả các câu hỏi. Tôi nhận một bản sao của Bản Thông tin

cho người tham gia nghiên cứu và chấp thuận tham gia nghiên cứu này. Tôi tự nguyện đồng ý tham gia.

Chữ ký của người tham gia:

Họ tên _____ Chữ ký _____

Ngày tháng năm _____

Chữ ký của Nghiên cứu viên/người lấy chấp thuận:

Tôi, người ký tên dưới đây, xác nhận rằng bệnh nhân/người tình nguyện tham gia nghiên cứu ký bản chấp thuận đã đọc toàn bộ bản thông tin trên đây, các thông tin này đã được giải thích cặn kẽ cho (1) và (1) đã hiểu rõ bản chất, các nguy cơ và lợi ích của việc (1) tham gia vào nghiên cứu này.

Họ tên _____ Chữ ký _____

Ngày tháng năm _____

(1): bệnh nhân/người tình nguyện tham gia nghiên cứu/người làm chứng hoặc người đại diện hợp pháp.

PHỤ LỤC 3

Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị suy tim mạn tính Bộ Y Tế năm 2020

BỘ Y TẾ

Số: 1762/QĐ-BYT

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 17 tháng 4 năm 2020

QUYẾT ĐỊNH
Về việc ban hành tài liệu chuyên môn
“Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị suy tim mạn tính”

BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ

Căn cứ Luật Khám bệnh, chữa bệnh năm 2009;

Căn cứ Nghị định số 75/2017/NĐ-CP ngày 20 tháng 6 năm 2017 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Theo đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý khám, chữa bệnh,

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Ban hành kèm theo Quyết định này tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị suy tim mạn tính”.

Điều 2. Tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị suy tim mạn tính” được áp dụng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh trong cả nước.

Điều 3. Quyết định này có hiệu lực kể từ ngày ký, ban hành.

Điều 4. Các ông, bà: Chánh Văn phòng Bộ, Chánh thanh tra Bộ, Tổng Cục trưởng, Cục trưởng và Vụ trưởng các Tổng cục, Cục, Vụ thuộc Bộ Y tế, Giám đốc Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc trung ương, Giám đốc các Bệnh viện trực thuộc Bộ Y tế, Thủ trưởng Y tế các ngành chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

Nơi nhận:

- Như Điều 4;
- Bộ trưởng (để báo cáo);
- Các Thủ trưởng;
- Công thông tin điện tử Bộ Y tế; Website Cục KCB;
- Lưu: VT, KCB, PC.

**KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG**



Nguyễn Trường Sơn

PHỤ LỤC 4

Bảng chấp thuận hội đồng đạo đức nghiên cứu y sinh học của Đại học Y Được Thành phố Hồ Chí Minh

ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH
HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NCYSH

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

Số: 822 /HĐĐĐ-ĐHYD
V/v chấp thuận các vấn đề đạo đức NCYSH

TP. Hồ Chí Minh, ngày 20 tháng 12 năm 2021

CHẤP THUẬN CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP. HỒ CHÍ MINH

IRB-VN01002/IORG0008603/FWA00023448

Căn cứ Nghị quyết số 10/NQ-HĐT ngày 20/10/2020 của Hội đồng trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh về việc ban hành Quy chế Tổ chức và hoạt động của Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh;

Căn cứ Nghị quyết số 26/NQ-HĐT ngày 20/10/2021 của Hội đồng Trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh về việc điều chỉnh một số nội dung tại Nghị quyết số 10/NQ-HĐT ngày 20/10/2020 của Hội đồng Trường về việc ban hành Quy chế tổ chức và hoạt động của Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh;

Căn cứ Thông tư 04/TT-BYT ngày 5/3/2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc thành lập, chức năng, nhiệm vụ và quyền hạn của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

Căn cứ Quyết định số 3870/QĐ-ĐHYD ngày 6/10/2016 của Hiệu trưởng Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh về việc ban hành Quy chế tổ chức và hoạt động của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

Căn cứ Quyết định số 939/QĐ-ĐHYD ngày 20/5/2021 của Hiệu trưởng Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh về việc thành lập Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học, nhiệm kỳ 2021 - 2026;

Trên cơ sở xem xét của thường trực Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh ngày 20/12/2021.

Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học chấp thuận về các khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu đối với đề tài:

- Tên đề tài: *Giá trị của CA 125 trong tiên đoán tử vong và tái nhập viện bệnh nhân suy tim cấp.*
- Mã số: 21598 - ĐHYD
- Người thực hiện: *Trương Minh Châu - Nghiên cứu sinh*
- Đơn vị chủ trì: *Đại học Y Dược TP.HCM*
- Địa điểm triển khai nghiên cứu: *Bệnh viện Nhân Dân Gia Định, Bệnh viện Chợ Rẫy*
- Thời gian tiến hành nghiên cứu: *từ tháng 01/2022 đến tháng 01/2024*
- Phương thức xét duyệt: *Quy trình rút gọn*

Ngày chấp thuận: 20/12/2021

Lưu ý: **HĐĐĐ** có thể kiểm tra ngẫu nhiên trong thời gian tiến hành nghiên cứu

KT. HIỆU TRƯỞNG
PHÓ HIỆU TRƯỞNG

ĐẠI HỌC
Y DƯỢC
THÀNH PHỐ
HỒ CHÍ MINH
Nguyễn Hoàng Bắc

TM. HỘI ĐỒNG
CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG

Đỗ Văn Dũng

PHỤ LỤC 5

Danh sách bệnh nhân tham gia nghiên cứu

SỞ Y TẾ THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
BỆNH VIỆN NHÂN DÂN GIA ĐỊNH Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

DANH SÁCH NGƯỜI BỆNH THAM GIA NGHIÊN CỨU TẠI BỆNH VIỆN NHÂN DÂN GIA ĐỊNH

Tên đề tài: Giá trị của CA125 trong tiên đoán tử vong và tái nhập viện bệnh nhân suy tim cấp.

Nghiên cứu viên: TRƯƠNG MINH CHÂU

Thời gian: tháng 2/2022 đến tháng 10/2023.

STT	HỌ VÀ TÊN	NĂM SINH		SỐ NHẬP VIỆN	MÃ Y TẾ
		Nam	Nữ		
1	Trần Thị M		1942	22.042757	701310.10015989
2	Nguyễn Thị L		1941	22.011614	701310.21062981
3	Trịnh Ngọc Q	1956		22.025469	701310.22066995
4	Hà Thanh L	1957		22.042837	701310.22112308
5	Từ Thị N		1954	22.051882	701310.22134206
6	Nguyễn Thị H	1941		22.025044	701310.20087700
7	Nguyễn Văn G	1963		22.035406	701310.21032488
8	Uông Thị G		1937	22.026404	701310.22069536
9	Đặng Thị H		1951	22.026909	701310.13129517
10	Nguyễn Thị N		1942	22.016918	701310.16162291
11	Võ Thị T		1975	22.016928	701310.18164778
12	Huỳnh Văn G	1955		22.016968	701310.20158495
13	Bùi Thị L		1956	22.026405	701310.19044202
14	Nguyễn Văn H	1965		22.017023	701310.09017306
15	Nguyễn Thị Đ		1938	22.026098	701310.21096068
16	Trần Thị Y		1947	22.028028	701310.18192949
17	Ya L	1970		22.018996	701310.22049892
18	Đôn Thị T		1929	22.017718	701310.10175152
19	Trương Văn H	1958		22.017626	701310.22022349
20	Nguyễn Phi L		1965	22.017826	701310.22003172
21	Chung Sâm Y		1935	22.052067	701310.22135110
22	Nguyễn Thị T		1935	22.017695	701310.22046199
23	Đàm Tú P		1959	22.020582	701310.19014957
24	Lê Thị T		1960	22.022136	701310.22058070
25	Đào Chúy A	1948		22.034030	701310.22089797
26	Bùi Phương Đ		1980	22.032045	701310.11031681
27	Nguyễn Kiên T	1976		22.021419	701310.22008779
28	Nguyễn Văn H	1960		22.036993	701310.13174652
29	Võ Quang M	1937		22.042227	701310.22075645
30	Võ Nguyễn H	1959		22.022225	701310.21078874
31	Lại Văn H	1971		22.013397	701310.22034189
32	Nguyễn Văn B	1930		22.043215	701310.22113327



STT	HỌ VÀ TÊN	NĂM SINH		SỐ NHẬP VIỆN	MÃ Y TẾ
		Nam	Nữ		
33	Lê Thanh Tuấn	1977		22.016425	701310.21059961
34	Trần Thị M		1945	22.015801	701310.18049034
35	Lê Thanh H	1968		22.041395	701310.22108819
36	Vũ Văn Q	1950		22.047566	701310.22123678
37	Bùi Văn K	1970		22.022858	701310.22059793
38	Trần Văn H	1964		22.023745	701310.22050470
39	Võ Hoàng H	1977		22.025021	701310.22065690
40	Nguyễn Phúc T	1960		22.033646	701310.20135113
41	Huỳnh Thị H		1954	22.022610	701310.17070228
42	Nguyễn Thị Hồng P		1976	22.042397	701310.22111139
43	Nguyễn Thị C		1961	22.025162	701310.22065733
44	Nguyễn Thị Ngọc T		1965	22.025154	701310.22065804
45	Phan Văn P	1967		22.042128	701310.22110515
46	Nguyễn T	1947		22.053589	701310.22138735
47	Nguyễn Văn T	1963		22.053313	701310.22137984
48	Phạm Đắc B	1962		22.050138	701310.22130142
49	Nguyễn Thị K		1955	22.044303	701310.16140505
50	Nguyễn Thị T		1957	22.042411	701310.22111170
51	Nguyễn Hồng Q	1954		22.039771	701310.22104256
52	Lưu Phát D	1939		22.038486	701310.19089155
53	Lê Thái Đăng K	1974		22.030933	701310.22081755
54	Đặng Ngọc T	1947		22.029902	701310.21024318
55	Trần Thị L		1962	22.032692	701310.20075596
56	Sin H		1960	22.035715	701310.22094511
57	Lê Thị B		1941	22.032501	701310.09000147
58	Tô Anh T	1970		22.025829	701310.19212371
59	Lưu Thành K	1983		22.028957	701310.22076398
60	Trần Nguyễn Kỳ L		1999	22.008130	701310.18140918
61	Trần Thị Minh N		1941	22.009175	701310.18116984
62	Hoàng Văn Q	1958		22.012233	701310.13040733
63	Lê Thị X		1934	22.043845	701310.19087762
64	Trần Thanh H	1964		22.048306	701310.19116400
65	Dương Minh Q	1994		22.015126	701310.22038794
66	Trần Thị Tuyết Q		1960	22.012202	701310.18113948
67	Võ Thị Hoa		1937	22.034223	701310.17006384
68	Võ Văn N	1971		22.020285	701310.22053320
69	Nguyễn Thị L		1955	22.041202	701310.22108263
70	Phạm Thị H		1936	22.008163	701310.19074098
71	Hồ Thị M		1955	22.018208	701310.22011019
72	Nguyễn Xuân H	1979		22.012892	701310.22004410
73	Lợi N	1934		22.033115	701310.18127283
74	Vũ Hữu M	1969		22.017479	701310.21057827
75	Nguyễn Văn I	1953		22.009655	701310.19162864
76	Trịnh Văn T	1969		22.011708	701310.22006160

STT	HỌ VÀ TÊN	NĂM SINH		SỐ NHẬP VIỆN	MÃ Y TẾ
		Nam	Nữ		
77	Nguyễn Hùng T	1944		22.009885	701310.12153501
78	Tô Văn Bảo	1950		22.005561	701310.22012756
79	Trần Thị V		1949	22.009512	701310.11221139
80	Lê Ngọc K	1965		22.010954	701310.22027911
81	Nguyễn Hoàng S	1957		22.014433	701310.22037119
82	Phạm Văn T	1955		22.019370	701310.22050494
83	Đỗ Thị H		1955	22.037561	701310.16072079
84	Nguyễn Thị P		1957	22.010410	701310.22025791
85	Nguyễn Thị Mông T		1959	22.030913	701310.17077263
86	Nguyễn Ngọc H	1954		22.022535	701310.16161996
87	Châu Xuân T	1933		22.054966	701310.20128571
88	Trần Thanh Q	1959		22.006496	701310.22015314
89	Lê Văn V	1975		22.038090	701310.22100628
90	Nguyễn Văn T	1942		22.019392	701310.09065973
91	Bùi Thị H		1924	22.033713	701310.15079038
92	Nguyễn Đức V	1959		22.046042	701310.21029795
93	Nguyễn Thanh T		1965	22.043216	701310.22112766
94	Nguyễn Thị D		1934	22.013330	701310.11095527
95	Nguyễn Văn A	1949		22.009430	701310.19202189
96	Nguyễn Thị G		1928	22009183	701310.16069575
97	Nguyễn Nguyệt P		1949	22.009270	701310.22023202
98	Hoàng Thị B		1947	22.038041	701310.15029286
99	Nguyễn Thị Đ		1937	22.007568	701310.10142502
100	Hồ Thị C		1938	22.010643	701310.14120944
101	Nguyễn Thị Bích T		1958	22.012257	701310.22031153
102	Huỳnh Văn U	1972		22.013444	701310.15184354
103	Nguyễn Thị T		1962	22.012365	701310.21061234
104	Sú A L		1965	22.008208	701310.20109624
105	Nguyễn Quốc T	1965		22.053032	701310.13105421
106	Lý Thị T		1959	22.050696	701310.20007184
107	Bừu N	1942		22.051024	701310.22132467
108	Hoàng Văn C	1935		22.049678	701310.22129204
109	Nguyễn Thị B		1937	22.051028	701310.10128501
110	Hoàng Thị Kim N		1960	22.047071	701310.09049650
111	Nguyễn Văn T	1973		22.054224	701310.22024409
112	Trần Thị H		1952	22.045328	701310.19209232
113	Nguyễn Thanh N	1943		22.052802	701310.12052693
114	Nguyễn Kim H		1953	22.043219	701310.20001213
115	Tôn Thất Hoàng T	1956		22.043737	701310.22058149
116	Phạm Thị G		1949	22.043959	701310.22115002
117	Nguyễn Xuân H	1983		22.043492	701310.22113928
118	Trương Hằng S	1941		22.045740	701310.09017246
119	Huỳnh Văn L	1973		22.047764	701310.22124205
120	Nguyễn Thị U		1943	22.042484	701310.14210452

STT	HỌ VÀ TÊN	NĂM SINH		SỐ NHẬP VIỆN	MÃ Y TẾ
		Nam	Nữ		
121	Nguyễn Thị C		1952	22.048543	701310.22010291
122	Huỳnh Thị Thanh V		1936	22.037314	701310.09031350
123	Nguyễn Thành M	1963		22.041444	701310.10038077
124	Phạm Hồng H		1949	22.054536	701310.13204419
125	Huỳnh Thị N		1937	22.040624	701310.22106777
126	Trần Hữu N	1981		22.032288	701310.19074915
127	Lê Thị L		1955	22.054726	701310.09027185
128	Nguyễn Thị B		1975	22.010176	701310.10035328
129	Lê Thị Minh T		1991	22.008988	701310.19044611
130	Phạm Văn T	1956		22.007714	701310.17067053
131	Đàm Thị T		1938	22.008081	701310.09018890
132	Trần Thị Ngọc G		1993	22.038263	701310.19179509
133	Nguyễn Văn T	1961		22.013058	701310.17081853
134	Nguyễn Thị Kim D		1964	22.006170	701310.18094937
135	Hồ Thị H		1940	22.046247	701310.09134424
136	Phạm Văn T	1955		22.046141	701310.21100276
137	Nguyễn Văn H	1966		22.048477	701310.22111729
138	Nguyễn tăng Sài G	1965		22.046997	701310.22073013
139	Đặng Văn Khôi	1957		22.036672	701310.22096720
140	Lê Thị G		1963	22.036322	701310.22096031
141	Nguyễn Thị T		1941	22.033208	701310.19188123
142	Huỳnh Thị Thiên N		1974	22.033976	701310.11103426
143	Lê Thị L		1968	22.031198	701310.18146814
144	Lê Văn T	1952		22.029836	701310.22078944
145	Phạm Văn T	1955		22.032540	701310.22086174
146	Nguyễn Văn H	1951		22.030880	701310.22081750
147	Nguyễn Thị L		1946	22.049155	701310.10019980
148	Đào Thị L		1955	22.022042	701310.22057831
149	Trần Thị N		1955	22.031915	701310.16067292
150	Nguyễn Ngọc S	1964		22.028862	701310.12139398
151	Nguyễn Hoàng P	1958		22.043807	701310.14091676
152	Huỳnh Thị S		1954	22.048402	701310.22126012
153	Lê Hữu T	1958		22.052328	701310.09003045
154	Nguyễn Thanh H	1962		22.044111	701310.12218966
155	Nguyễn Cẩm Xuân H		1955	22.040492	701310.13162988
156	Đông Văn H	1973		22.051561	701310.22053753
157	Trần Văn K	1942		22.010231	701310.20105070
158	Võ Áu Mai		1948	22.053775	701310.12086543
159	Lê Văn T	1940		22.021607	701310.22056826
160	Ngô Thị C		1942	22.046865	701310.15038553
161	Lê Quang P	1965		22.012596	701310.22032033
162	Nguyễn Thị H		1954	22.051137	701310.09077282
163	Trần Thị Lệ H		1963	22.016239	701310.19025523
164	Nguyễn Văn H	1955		22.027870	701310.09178502

STT	HỌ VÀ TÊN	NĂM SINH		SỐ NHẬP VIỆN	MÃ Y TẾ
		Nam	Nữ		
165	Trần Thị H		1967	22.016665	701310.22043513
166	Nguyễn Thị T		1937	22.018559	701310.19063935
167	Lê Thị M		1961	22.018459	701310.18043522
168	Đông Thị V		1971	22.018912	701310.19008494
169	Lê Thành L	1950		22.020286	701310.21099327
170	Nhân Thị Kim H		1955	22.017679	701310.11150824
171	Dương Văn H	1960		22.035412	701310.11108783
172	Dương Thị L		1937	22.043288	701310.12024951
173	Trịnh Thị U		1950	22.012485	701310.20114167
174	Lê Văn B	1952		22.012429	701310.21006198
175	Vũ Thế H	1944		22.020039	701310.19046983
176	Nguyễn Thị S		1953	22.015025	701310.22038672
177	Nguyễn Minh T	1975		22.044306	701310.15082957
178	Lê Thị Kim L		1956	22.020600	701310.22054327
179	Trần Văn N	1958		22.036392	701310.22096237
180	Phan Văn N	1954		22.036481	701310.22096384
181	Lê Thị T		1942	22.036085	701310.14038013
182	Nguyễn Thị Kim C		1938	22.045850	701310.09149488
183	Khru Thị T		1954	22.025356	701310.22066710
184	Nguyễn Thế V	1955		22.028497	701310.20141207
185	Nguyễn H	1943		22.024593	701310.21075607
186	Nguyễn Văn H	1971		22.029733	701310.22078701
187	Lâm Đặng Ngọc A	1967		22.029302	701310.21063099
188	Đào Ngọc T		1933	22.036750	701310.10068600
189	Mai Văn T	1933		22.045284	701310.22064171
190	Lê Hoài N	1959		22.028094	701310.22074170
191	Lê Thị M		1949	22.051655	701310.09055630
192	Lê Thị C		1953	22.037842	701310.20121520
193	Hồ Đắc D	1987		22.044686	701310.12142982
194	Phan Thành P	1958		22.041830	701310.19043289
195	Nguyễn Thị T		1936	22.041062	701310.20122360
196	Đặng Thị T		1952	22.023033	701310.21013930
197	Tống Thị T		1932	22.022844	701310.20010333
198	Nguyễn Kim T	1973		22.023402	701310.22061033
199	Trần Thị T		1945	22.023008	701310.22060133
200	Nguyễn Hữu H	1957		22.025888	701310.22068055
201	Trần Thị H		1967	22.049874	701310.22049874
202	Phương Trí T	1953		22.040518	701310.20110145
203	Trịnh B	1966		22.043782	701310.22114487
204	Trần Thị D		1936	22.022397	701310.22058780
205	Nguyễn Thị Thu C		1963	22.017813	701310.17113866
206	Thái Thị Huệ		1936	22.006252	701310.09255510
207	Huỳnh Hùng D	1962		22.022594	701310.21079427
208	Huỳnh Chí H	1959		22.049694	701310.22129228



STT	HỌ VÀ TÊN	NĂM SINH		SỐ NHẬP VIỆN	MÃ Y TẾ
		Nam	Nữ		
209	Phạm Thị T		1948	22.040956	701310.22107601
210	Nguyễn Thị T		1967	22.046171	701310.21048724
211	Nguyễn Thị L		1961	22.014792	701310.13099810
212	Phan Thị B		1951	22.012929	701310.12032370
213	Lê Thị H		1951	22.031008	701310.22082144
214	Lâm Văn P	1987		22.035246	701310.21058614
215	Đinh Thị L		1965	22.049151	701310.22127783
216	Trần Văn Đ	1949		22.033264	701310.09125078
217	Nguyễn Văn C	1960		22.042793	701310.18141162
218	Trương Ánh N		1940	22.047342	701310.22015390
219	Nguyễn Văn T	1946		22.051203	701310.19046484
220	Phạm Hồng O		1942	22.045391	701310.22009849
221	Hoàng Văn P	1956		22.020355	701310.22053692
222	Nguyễn Ngọc P	1974		22.020180	701310.22053137
223	Lê Văn T	1934		22.052744	701310.18044700
224	Tô Thanh P	1972		22.052439	701310.22136058
225	Tổng Chung H	1967		22.017476	701310.22045280
226	Nguyễn Hữu S	1959		22.019454	701310.22051157
227	Trần Thị T		1941	22.051181	701310.14176333
228	Huỳnh Bình A		2004	22.039255	701310.22103319
229	Hoàng Thị Thanh P		1936	22.006417	701310.09045260
230	Nguyễn Thành N	1964		22.020124	701310.11256638
231	Đỗ Thị Kim C		1948	22.029695	701310.15113748
232	Đỗ Văn S	1936		22.054786	701310.19026554
233	Nguyễn Văn N	1957		22.046633	701310.22121233
234	Nguyễn Thị T		1963	22.022564	701310.22059192
235	Huỳnh Thị Thẩm T		1975	22.044648	701310.21067529
236	Trần Quốc V	1963		22.046580	701310.19091093
237	Đỗ Ngọc N		1948	22.038692	701310.11244387
238	Phạm Thị Mỹ P		1968	22.029893	701310.18120254
239	Nguyễn Trọng V	1958		22.028898	701310.11079194
240	Trịnh Bạch H	1957		22.017231	701310.22041643
241	Lê Thị Q		1957	22.015014	701310.18201234
242	Nguyễn Minh Đ	1960		22.029194	701310.16075453
243	Trương Công T	1962		22.029812	701310.20097089
244	Nguyễn Thị Mỹ L		1955	22.054085	701310.22139788
245	Lưu Duy H	1991		22.023799	701310.22062401
246	Nguyễn Thành L	1969		22.033259	701310.22087957
247	Phạm Bích P		1969	22.027388	701310.14067847
248	Nguyễn Thị T		1937	22.023835	701310.20052303
249	Dương Minh L	1988		22.027896	701310.22073620
250	Ma Thị Ngọc A	1984		22.052354	701310.18034090
251	Lâm Thị N		1982	22.035367	701310.18089823
252	Liêng Hót Ha T	1995		22.034566	701310.22091411

PH
 H H
 H H
 H H
 H H

STT	HỌ VÀ TÊN	NĂM SINH		SỐ NHẬP VIỆN	MÃ Y TẾ
		Nam	Nữ		
297	Lê Thị V		1949	22.037455	701310.18108083
298	Trần Ngọc C		1941	22.028412	701310.22075085
299	Nguyễn N	1955		22.028469	701310.22075209
300	Võ Văn U	1946		22.053840	701310.22139322
301	Nguyễn Thị H		1929	22.026936	701310.16007986
302	Nguyễn Văn V	1957		22.034312	701310.22090758
303	Trần Thị N		1942	22.016395	701310.22040756
304	Nguyễn Thị H		1954	22.042791	701310.22038248
305	Phạm Văn Đ	1953		22.047577	701310.13180217
306	Huỳnh Hữu P	1984		22.012182	701310.22030955
307	Nguyễn Thị U		1948	22.041829	701310.22109475
308	Trần Chí T	1977		22.048395	701310.22010597
309	Khru Thị A		1950	22.042235	701310.22110677
310	Nguyễn Thị Ba		1934	22.040058	701310.12049836
311	Phong Diệp M		1966	22.037804	701310.22035402
312	Trần Lê D	1978		22.009387	701310.22012555
313	Ung Thái C	1974		22.051780	701310.22134177
314	Nguyễn Thị H		1955	22.019558	701310.10063625
315	Nguyễn Thị H		1953	22.021828	701310.22057370
316	Ngô Tấn T	1993		22.020810	701310.22054805

Thành phố Hồ Chí Minh, ngày tháng năm 2024

Nơi nhận:

- Nghiên cứu viên;
- Giám đốc (để báo cáo);
- Lưu: KHTH

TL. GIÁM ĐỐC
TRƯỞNG PHÒNG KHTH

