

**ĐẠI HỌC HUẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

**NGUYỄN MINH TÂM**

**NGHIÊN CỨU  
NỒNG ĐỘ HOMOCYSTEIN MÁU VÀ  
HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ TĂNG HOMOCYSTEIN  
Ở NGƯỜI CAO TUỔI TĂNG HUYẾT ÁP**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Chuyên ngành: NỘI KHOA**

**Mã số: 9 72 01 07**

**Người hướng dẫn khoa học:  
PGS.TS. LÊ THỊ BÍCH THUẬN**

**NĂM 2020**

# Lời Cảm Ơn

Tôi xin trân trọng bày tỏ lòng biết ơn đến: Ban Giám đốc, Ban Đào tạo Đại học Huế; Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo sau đại học Trường Đại học Y Dược Huế; Ban Chủ nhiệm cùng quý thầy cô, anh chị đồng nghiệp Bộ môn Nội; Ban Giám đốc, Phòng Tổ chức cán bộ Sở Y tế tỉnh Tiền Giang; Ban Giám đốc, lãnh đạo, bác sĩ, y sĩ, điều dưỡng, kỹ thuật viên tại các khoa lâm sàng, xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh và Phòng Kế hoạch tổng hợp Bệnh viện đa khoa trung tâm Tiền Giang; Ban Giám đốc, Khoa Xét nghiệm Trung tâm chẩn đoán y khoa Hòa Hảo TP. Hồ Chí Minh; Tập thể lãnh đạo và nhân viên các trạm y tế xã có đối tượng tham gia nghiên cứu ... đã tận tình giúp đỡ, tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án này.

Tôi xin chân thành biết ơn sâu sắc đến: PGS.TS. Lê Thị Bích Thuận, người hướng dẫn trực tiếp của tôi, đã tận tình chỉ bảo, giúp đỡ và động viên tôi hoàn thành các học phần, chuyên đề tiến sĩ, thực hiện đề tài nghiên cứu, viết luận án và bảo vệ luận án; GS.TS.Huỳnh Văn Minh, GS.TS.Hoàng Khánh, GS.TS.Nguyễn Hải Thủy, PGS.TS.Nguyễn Anh Vũ, PGS.TS.Trần Văn Huy, PGS.TS.Hoàng Thị Thu Hương, PGS.TS.Nguyễn Thị Thúy Hằng, PGS.TS.Hoàng Anh Tiến, PGS.TS.Nguyễn Tá Đông, PGS.TS.Phạm Nguyễn Vinh, TS.Nguyễn Cửu Long, TS.Nguyễn Cửu Lợi, TS.Phù Thị Hoa,... đã tham gia hội đồng đánh giá các học phần, chuyên đề và luận án tiến sĩ cấp cơ sở, qua đó góp ý, chỉnh sửa, hướng dẫn và giúp đỡ tôi hoàn chỉnh luận án; Bác sĩ Nguyễn Bảo Toàn - Phó Trưởng khoa Xét nghiệm Trung tâm chẩn đoán y khoa Hòa Hảo thành phố Hồ Chí Minh đã tạo mọi điều kiện thuận lợi nhất để tôi thực hiện các xét nghiệm phục vụ đề tài luận án; Tất cả bệnh nhân và thân nhân bệnh nhân tham gia nghiên cứu đã nhiệt tình cộng tác và tuân thủ tốt các quy trình để tôi hoàn thành đề tài đạt mục tiêu và đúng tiến độ.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn vô hạn đến những người thân trong gia đình, đồng nghiệp và bạn bè thân hữu gần xa đã luôn sát cánh cùng tôi, gồng gánh công việc, ủng hộ vật chất lẫn tinh thần,... đây chính là nguồn động viên vô cùng quý báu giúp tôi vượt qua mọi khó khăn hoàn thành luận án.

Huế, ngày 06 tháng 03 năm 2020



**Nguyễn Minh Tâm**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, các số liệu, kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ một công trình nào khác, nếu có gì sai tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm.

**Tác giả luận án**

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Nguyễn Minh Tâm', with a long horizontal stroke extending to the right.

**Nguyễn Minh Tâm**

## BẢNG CHỮ VIẾT TẮT

|                                                  |                                                     |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| ACC (American College of Cardiology)             | : Trường môn tim mạch Hoa Kỳ                        |
| ADMA                                             | : Asymmetric dimethyl arginine                      |
| AHA (American Heart Association)                 | : Hội tim mạch Hoa Kỳ                               |
| ASH (American Society of Hypertension)           | : Hội tăng huyết áp Hoa Kỳ                          |
| BHS (british hypertension society)               | : Hội tăng huyết áp Anh Quốc                        |
| CBS                                              | : Cystathionin - beta synthase                      |
| CDC (Centers for Disease Control and Prevention) | : Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật Hoa Kỳ |
| CHEP (Canadian Hypertension Education Progra)    | : Chương trình Giáo dục Tăng huyết áp của Canada    |
| CSE                                              | : Cystathionine- $\gamma$ lyase                     |
| ESC (European Society of Cardiology)             | : Hiệp hội Tim mạch Châu Âu                         |
| ESH (European Society of Hypertension)           | : Hiệp hội Tăng huyết áp Châu Âu                    |
| H <sub>2</sub> S                                 | : Hydrogen sulfide                                  |
| HA                                               | : Huyết áp                                          |
| HATT                                             | : Huyết áp tâm thu                                  |
| HATTr                                            | : Huyết áp tâm trương                               |
| HDL (high density lipoprotein)                   | : Lipoprotein tỉ trọng cao                          |
| HYVET                                            | : The Hypertension in the Very Elderly Trial        |
| iNOS                                             | : Inducible nitric oxide synthase                   |
| ISH (International Society on Hypertension)      | : Hiệp hội tăng huyết áp quốc tế                    |

|                                                                   |                                                                |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| JNC (Joint National Committee)                                    | : Liên ủy ban quốc gia                                         |
| LDL (LDL - low density lipoprotein)                               | : Lipoprotein tỉ trọng thấp                                    |
| MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)                      | : Độ lọc cầu thận ước tính theo công thức tính MDRD            |
| MMP                                                               | : Matrix metalloproteinase                                     |
| MTHFR                                                             | : Methylenetetrahydrofolate Reductase                          |
| NAD(P)H                                                           | : Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate                  |
| NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III) | : Cuộc điều tra quốc gia về dinh dưỡng và sức khỏe lần thứ III |
| NICE                                                              | : Nation institute for health and care excellence              |
| NO (Nitric oxide)                                                 | : Oxid nitơ                                                    |
| NOS                                                               | : Nitric oxide synthase                                        |
| PLP                                                               | : Pyridoxal-5'-phosphate                                       |
| RAA                                                               | : Renin-Angiotensin-Aldosterone                                |
| SHEP                                                              | : Systolic Hypertension in the Elderly Program                 |
| Syst-China                                                        | : Systolic Hypertension in China                               |
| Syst-Eur                                                          | : The Systolic Hypertension in Europe                          |
| THA                                                               | : Tăng huyết áp                                                |
| VNHA                                                              | : Hội tim mạch Việt Nam                                        |
| VSH                                                               | : Hội tăng huyết áp Việt Nam                                   |

## MỤC LỤC

|                                                                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>MỞ ĐẦU</b> .....                                                                                                                                       | 1  |
| 1. Tính cấp thiết.....                                                                                                                                    | 1  |
| 2. Mục tiêu nghiên cứu.....                                                                                                                               | 3  |
| 3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn.....                                                                                                                     | 3  |
| <b>Chương 1. TỔNG QUAN</b> .....                                                                                                                          | 4  |
| 1.1. Đặc điểm tăng huyết áp ở người cao tuổi .....                                                                                                        | 4  |
| 1.2. Tổng quan homocystein .....                                                                                                                          | 18 |
| 1.3. Vai trò của acid folic, vitamin B <sub>6</sub> và vitamin B <sub>12</sub> trong chuyển hóa<br>homocystein.....                                       | 21 |
| 1.4. Vai trò của homocystein trong tăng huyết áp .....                                                                                                    | 25 |
| 1.5. Điều trị tăng homocystein máu ở bệnh nhân THA .....                                                                                                  | 32 |
| 1.6. Nghiên cứu liên quan đến đề tài.....                                                                                                                 | 33 |
| <b>Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....                                                                                                | 40 |
| 2.1. Đối tượng nghiên cứu.....                                                                                                                            | 40 |
| 2.2. Phương pháp nghiên cứu.....                                                                                                                          | 41 |
| <b>Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU</b> .....                                                                                                                 | 60 |
| 3.1. Một số đặc điểm chung .....                                                                                                                          | 60 |
| 3.2. Nồng độ homocystein, vitamin B <sub>12</sub> , acid folic máu.....                                                                                   | 67 |
| 3.3. Mối liên quan giữa nồng độ homocystein máu và tỉ lệ tăng nồng độ<br>homocystein máu với một số đặc điểm nhân trắc, lâm sàng và sinh<br>hóa máu ..... | 78 |
| 3.4. Hiệu quả điều trị tăng homocystein máu bằng phối hợp thuốc acid<br>folic, vitamin B <sub>6</sub> và vitamin B <sub>12</sub> .....                    | 87 |
| <b>Chương 4. BÀN LUẬN</b> .....                                                                                                                           | 90 |
| 4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu .....                                                                                                        | 90 |
| 4.2. Nồng độ homocystein, vitamin B <sub>12</sub> , acid folic máu.....                                                                                   | 98 |

|                                                                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.3. Mối liên quan giữa nồng độ homocystein máu và tỉ lệ tăng nồng độ<br>homocystein máu với một số đặc điểm nhân trắc, lâm sàng và sinh<br>hóa máu ..... | 110 |
| 4.4. Hiệu quả điều trị tăng homocystein .....                                                                                                             | 115 |
| <b>KẾT LUẬN</b> .....                                                                                                                                     | 119 |
| <b>KIẾN NGHỊ</b> .....                                                                                                                                    | 121 |
| <b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN<br/>LUẬN ÁN</b>                                                                                       |     |
| <b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>                                                                                                                                 |     |
| <b>PHỤ LỤC</b>                                                                                                                                            |     |

## DANH MỤC BẢNG

|                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Bảng 1.1. Định nghĩa tăng huyết áp của các tổ chức.....                                                                    | 11 |
| Bảng 1.2. Phân loại THA theo ACC/AHA 2017 và ESC/ESH (2018) .....                                                          | 12 |
| Bảng 1.3. Phân loại HA khi đo tại phòng khám theo VNHA/VSH (2018)....                                                      | 13 |
| Bảng 1.4. Huyết áp mục tiêu theo các khuyến cáo .....                                                                      | 14 |
| Bảng 1.5. Khuyến cáo hạ HA ở người cao tuổi theo tình trạng lâm sàng .....                                                 | 15 |
| Bảng 1.6. Các nhóm thuốc ban đầu theo các nhóm tuổi.....                                                                   | 17 |
| Bảng 2.1. Phân loại HA khi đo tại phòng khám theo VNHA/VSH (2015)....                                                      | 44 |
| Bảng 2.2. Tiêu chuẩn phân loại chỉ số khối cơ thể áp dụng cho người<br>Châu Á theo tổ chức Y tế thế giới (WHO – 2002)..... | 46 |
| Bảng 2.3. Tỷ suất chênh (OR: Odd Ratio).....                                                                               | 56 |
| Bảng 3.1. Các phân nhóm trong nghiên cứu.....                                                                              | 60 |
| Bảng 3.2. Đặc điểm nhân trắc của đối tượng nghiên cứu.....                                                                 | 62 |
| Bảng 3.3. Đặc điểm tần số tim, huyết áp của đối tượng nghiên cứu .....                                                     | 63 |
| Bảng 3.4. Các chỉ số sinh hóa của đối tượng nghiên cứu .....                                                               | 64 |
| Bảng 3.5. Thời gian điều trị THA ở 3 phân nhóm có tăng huyết áp .....                                                      | 65 |
| Bảng 3.6. Sự tuân thủ điều trị THA ở 3 phân nhóm có tăng huyết áp.....                                                     | 65 |
| Bảng 3.7. Số loại thuốc bệnh nhân đang sử dụng ở 3 phân nhóm có tăng<br>huyết áp.....                                      | 66 |
| Bảng 3.8. Nồng độ homocystein máu và khoảng tứ phân vị .....                                                               | 67 |
| Bảng 3.9. Tỷ lệ tăng nồng độ homocystein máu .....                                                                         | 68 |
| Bảng 3.10. Nồng độ homocystein máu theo giới tính .....                                                                    | 69 |
| Bảng 3.11. Nồng độ homocystein máu theo nhóm tuổi.....                                                                     | 70 |
| Bảng 3.12. Nồng độ homocystein máu theo BMI .....                                                                          | 70 |
| Bảng 3.13. Nồng độ homocystein máu theo phân loại huyết áp .....                                                           | 71 |
| Bảng 3.14. Trung bình huyết áp tâm thu theo phân nhóm nồng độ homocystein ..                                               | 71 |
| Bảng 3.15. Trung bình huyết áp tâm trương theo phân nhóm nồng độ<br>homocystein .....                                      | 72 |



|                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Bảng 3.16 . Huyết áp trung bình theo phân nhóm nồng độ homocystein .....                                                        | 72 |
| Bảng 3.17. Nồng độ homocystein máu theo nhóm áp lực mạch .....                                                                  | 73 |
| Bảng 3.18. Nồng độ acid folic máu và phân nhóm nồng độ acid folic máu...                                                        | 73 |
| Bảng 3.19. Nồng độ Acid folic máu theo giới tính.....                                                                           | 74 |
| Bảng 3.20. Nồng độ Acid folic theo nhóm tuổi.....                                                                               | 74 |
| Bảng 3.21. Nồng độ Acid folic theo phân nhóm BMI.....                                                                           | 75 |
| Bảng 3.22. Nồng độ Acid folic theo phân loại huyết áp.....                                                                      | 75 |
| Bảng 3.23. Nồng độ vitamin B <sub>12</sub> và phân nhóm nồng độ vitamin B <sub>12</sub> .....                                   | 76 |
| Bảng 3.24. Nồng độ vitamin B <sub>12</sub> theo giới tính .....                                                                 | 76 |
| Bảng 3.25. Nồng độ Vitamin B <sub>12</sub> theo nhóm tuổi.....                                                                  | 77 |
| Bảng 3.26. Nồng độ Vitamin B <sub>12</sub> theo nhóm BMI .....                                                                  | 77 |
| Bảng 3.27. Nồng độ Vitamin B <sub>12</sub> theo phân loại huyết áp .....                                                        | 78 |
| Bảng 3.28. Mối liên quan giữa nồng độ homocystein với tuổi và các chỉ số<br>nhân trắc .....                                     | 78 |
| Bảng 3.29. Mối liên quan giữa nồng độ homocystein với tần số tim và<br>huyết áp .....                                           | 79 |
| Bảng 3.30. Mối liên quan giữa nồng độ homocystein và các chỉ số sinh hóa ...                                                    | 80 |
| Bảng 3.31. Mối liên quan giữa nồng độ homocystein với acid folic và<br>vitamin B <sub>12</sub> .....                            | 81 |
| Bảng 3.32. Mối liên quan giữa nồng độ homocystein với giới tính và phân<br>độ huyết áp (mô hình hồi quy logistic đa biến) ..... | 83 |
| Bảng 3.33. Các yếu tố liên quan đến nồng độ homocystein của đối tượng<br>nghiên cứu (mô hình hồi quy tuyến tính đa biến) .....  | 83 |
| Bảng 3.34. Mối tương quan giữa tỉ lệ tăng nồng độ homocystein với giới<br>tính và nhóm tuổi .....                               | 84 |
| Bảng 3.35. Mối tương quan giữa tỉ lệ tăng nồng độ homocystein với BMI...                                                        | 84 |
| Bảng 3.36. Mối tương quan giữa tỉ lệ tăng nồng độ homocystein với nhịp<br>tim và huyết áp.....                                  | 85 |

|                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Bảng 3.37. Mối liên quan giữa tỉ lệ tăng nồng độ homocystein với độ lọc cầu thận ước tính theo MDRD.....                           | 86 |
| Bảng 3.38. Mối liên quan giữa tỉ lệ tăng nồng độ homocystein với các phân nhóm nồng độ acid folic và vitamin B <sub>12</sub> ..... | 86 |
| Bảng 3.39. So sánh trung bình nồng độ homocystein máu trước và sau điều trị ở 3 phân nhóm có tăng homocystein.....                 | 87 |
| Bảng 3.40. So sánh hiệu số nồng độ homocystein trung bình trong máu trước và sau điều trị ở 3 phân nhóm có tăng homocystein.....   | 88 |
| Bảng 3.41. So sánh tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu sau điều trị ở 3 nhóm nghiên cứu có tăng homocystein .....                   | 89 |

## DANH MỤC HÌNH

|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Hình 1.1. Các thành phần của HA và sự tải của tim.....                             | 6  |
| Hình 1.2. Tác động của cứng động mạch trung tâm trên áp lực mạch. ....             | 7  |
| Hình 1.3. Áp lực mạch và chỉ sốAix.....                                            | 7  |
| Hình 1.4. Sự thay đổi áp lực mạch trung tâm theo tuổi. ....                        | 8  |
| Hình 1.5. Cách phối hợp thuốc trong điều trị THA .....                             | 17 |
| Hình 1.6 . Cấu trúc phân tử của homocystein.....                                   | 18 |
| Hình 1.7. Cấu trúc phân tử các dạng homocystein máu .....                          | 19 |
| Hình 1.8. Chuyển hoá homocystein ở gan .....                                       | 23 |
| Hình 1.9. Công thức hóa học và cấu trúc phân tử của vitamin B <sub>6</sub> .....   | 23 |
| Hình 1.10. Công thức hóa học và cấu trúc phân tử của vitamin B <sub>12</sub> ..... | 24 |
| Hình 1.11. Công thức hóa học và cấu trúc phân tử của acid folic .....              | 25 |

## DANH MỤC SƠ ĐỒ

|                                                                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Sơ đồ 1.1. Một số yếu tố liên quan đến kiểm soát HA làm ảnh hưởng đến<br>phương trình cơ bản.....                                                                                          | 5  |
| Sơ đồ 1.2. Sơ đồ chuyển hóa homocystein và hình thành hydrogen sunfide<br>nội sinh.....                                                                                                    | 26 |
| Sơ đồ 1.3. A. Giảm oxy hóa và sự hình thành của nitrotyrosine bởi<br>homocystein. B. Homocystein gây giảm thioredoxin và tăng<br>sản xuất superoxide bằng cách tạo ra NAD(P)H oxidase..... | 28 |
| Sơ đồ 1.4. Homocystein gia tăng phóng thích $Ca^{2+}$ nội bào và sản xuất<br>chất nền ngoại bào dẫn đến co thắt và xơ cứng mạch máu. ....                                                  | 30 |
| Sơ đồ 1.5. Sơ đồ kích hoạt MMP homocystein, homocystein hóa protein<br>và rối loạn chức năng nội mô gây tăng huyết áp .....                                                                | 31 |
| Sơ đồ 1.6. Sơ đồ mối quan hệ của tăng homocystein máu, giảm $H_2S$ và<br>điều chỉnh tăng angiotensin có thể phát triển tăng huyết áp.....                                                  | 32 |
| Sơ đồ 2.1. Các bước tiến hành nghiên cứu .....                                                                                                                                             | 59 |

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

|                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Biểu đồ 3.1. Phân bố giới tính.....                                                                                                     | 61 |
| Biểu đồ 3.2. Phân bố nhóm tuổi.....                                                                                                     | 61 |
| Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ đạt huyết áp mục tiêu ở các phân nhóm không tăng<br>homocystein có tăng homocystein.....                             | 66 |
| Biểu đồ 3.4. Phân bố tứ phân vị nồng độ homocystein máu .....                                                                           | 67 |
| Biểu đồ 3.5. Phân bố tỷ lệ các nhóm nồng độ homocystein ở nhóm bệnh và<br>nhóm chứng.....                                               | 68 |
| Biểu đồ 3.6. Đường cong ROC xác định điểm cắt nồng độ homocystein.....                                                                  | 69 |
| Biểu đồ 3.7. Mối tương quan giữa nồng độ homocystein và huyết áp<br>tâm thu.....                                                        | 79 |
| Biểu đồ 3.8. Mối tương quan giữa nồng độ homocystein và áp lực mạch .....                                                               | 80 |
| Biểu đồ 3.9. Mối tương quan giữa nồng độ homocystein với creatinin.....                                                                 | 81 |
| Biểu đồ 3.10. Mối tương quan giữa nồng độ homocystein với Acid folic .....                                                              | 82 |
| Biểu đồ 3.11. Mối tương quan giữa nồng độ homocystein và vitamin B <sub>12</sub> ....                                                   | 82 |
| Biểu đồ 3.12. So sánh trung bình nồng độ homocystein máu trước và sau<br>điều trị ở 3 phân nhóm có tăng homocystein.....                | 87 |
| Biểu đồ 3.13. So sánh trung bình hiệu số nồng độ homocystein máu trước<br>và sau điều trị ở 3 nhóm nghiên cứu có tăng homocystein ..... | 88 |

## MỞ ĐẦU

### 1. Tính cấp thiết

Tỉ lệ người cao tuổi trên thế giới ngày càng gia tăng [128], tỉ lệ người cao tuổi ở Việt Nam cũng không nằm ngoài xu hướng đó. Theo kết quả điều tra dân số của Tổng cục thống kê (2008), tỉ lệ người cao tuổi (từ 60 tuổi trở lên) ở Việt Nam chiếm 9,9%, dự báo tăng đột biến đạt 15,41% vào năm 2025 và 28,45% vào năm 2030 [28],[26]. Quá trình lão hóa làm tăng nguy cơ bệnh tật và tàn phế, do đó làm gia tăng gánh nặng cho toàn xã hội. Theo Trung tâm thống kê y tế quốc gia Hoa Kỳ (2006), tăng huyết áp là bệnh phổ biến nhất ở những người trên 65 tuổi, chiếm 44,6% ở nam và 51,1% ở nữ, bệnh tim mạch cũng là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu với tỉ lệ 30,4% [28].

Các nghiên cứu dịch tễ học tăng huyết áp ở người cao tuổi tại Việt Nam gần đây cho thấy, tỉ lệ tăng huyết áp tại Hà Nội (2014) là 39% [13], tại Thừa Thiên Huế (2013) là 35,6% [1], tại Cần Thơ (2012) là 49,89% [11]. Người cao tuổi tăng huyết áp có thể có nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch cùng tồn tại, bên cạnh những yếu tố nguy cơ truyền thống còn có những yếu tố nguy cơ tim mạch mới như: C-reactive protein, homocystein, fibrinogen, lipoprotein (a),...[53],[61],[140]. Mức tăng của homocystein trong máu có liên quan đến các bệnh lý tim mạch như: nhồi máu cơ tim, đột quỵ não, tăng huyết áp, bệnh mạch vành và xơ vữa động mạch [122]. Homocystein trong máu cao còn làm tăng các tác dụng có hại của các yếu tố nguy cơ tim mạch như: tăng huyết áp, hút thuốc lá, rối loạn chuyển hóa lipid và lipoprotein cũng như thúc đẩy quá trình viêm [54],[140].

Lim U. (2002) và Wu (2018) đã chứng minh có sự liên quan giữa mức tăng homocystein với tăng huyết áp tâm thu và tăng huyết áp tâm trương [89],[138]. Cứ tăng 5 $\mu$ mol/L homocystein ở nam sẽ làm tăng 0,7mmHg huyết áp tâm thu và 0,5mmHg huyết áp tâm trương, ở nữ mức tăng này cao hơn, tương ứng là 1,2 và 0,7mmHg [89]. Tăng nồng độ homocystein trong máu

cũng dẫn đến những rối loạn chuyển hóa, gây nên tổn thương các tế bào nội mô, rối loạn chức năng thành mạch và gây tăng huyết áp [41],[140],[144].

Nồng độ homocystein trong máu cao đã từng được xem như là một yếu tố nguy cơ độc lập của tử vong do bệnh tim mạch cũng như không do bệnh tim mạch. Khi nồng độ homocystein máu tăng thêm mỗi  $5\mu\text{mol/l}$  sẽ làm gia tăng tỉ lệ tử vong chung 49%, tử vong do bệnh tim mạch 50% [64]. Để làm giảm nồng độ homocystein trong máu, nhiều tác giả cũng đã chứng minh có thể sử dụng những loại thuốc đơn giản và rẻ tiền như: acid folic (folat), pyridoxin hydroclorid (vitamin B<sub>6</sub>) và cyanocobalamin (vitamin B<sub>12</sub>) [47],[94].

Cho đến nay, đã có rất nhiều nghiên cứu về sinh bệnh học chứng minh vai trò của tăng nồng độ homocystein trong máu đối với bệnh lý tim mạch cũng như tăng huyết áp [45],[107],[142], tuy nhiên vẫn còn nhiều ý kiến tranh cãi về hiệu quả của điều trị giảm nồng độ homocystein máu đối với dự phòng các biến cố tim mạch. Một số thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng với cỡ mẫu lớn cho thấy điều trị giảm nồng độ homocystein máu không làm giảm các biến cố tim mạch [58],[95]. Tuy vậy cũng có những nghiên cứu cho thấy tăng nồng độ homocystein máu gây tăng huyết áp cũng như các biến cố tim mạch và điều trị giảm nồng độ homocystein máu làm giảm được huyết áp và các biến cố tim mạch trong dự phòng tiên phát [129],[138].

Nghiên cứu nồng độ homocystein trong máu ở người cao tuổi tăng huyết áp nhằm khảo sát mối liên quan giữa nồng độ homocystein máu với một số đặc điểm nhân trắc, lâm sàng, sinh hóa máu ... đồng thời đánh giá hiệu quả điều trị tăng homocystein máu bằng phối hợp các thuốc: acid folic, vitamin B<sub>6</sub> và vitamin B<sub>12</sub> nhằm góp phần cung cấp thêm những chứng cứ khoa học trong y học lâm sàng ở người cao tuổi tăng huyết áp là rất cần thiết. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài “Nghiên cứu nồng độ homocystein máu và hiệu quả điều trị tăng homocystein ở người cao tuổi tăng huyết áp”

## **2. Mục tiêu nghiên cứu**

- 2.1. Xác định nồng độ homocystein, nồng độ acid folic và nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trong máu.
- 2.2. Xác định mối tương quan giữa nồng độ homocystein trong máu với một số đặc điểm nhân trắc, lâm sàng, sinh hóa máu.
- 2.3. Đánh giá hiệu quả điều trị tăng homocystein bằng phối hợp ba thuốc acid folic (folat), pyridoxin hydroclorid (vitamin B<sub>6</sub>) và cyanocobalamin (vitamin B<sub>12</sub>).

## **3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn**

- 3.1. Người cao tuổi sẵn có nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch đi kèm, đồng thời cũng là đối tượng có nguy cơ thiếu hụt vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, acid folic và tăng homocystein máu. Trong khi nồng độ homocystein trong máu tăng cao được xem như là một yếu tố nguy cơ tim mạch độc lập góp phần thúc đẩy các biến cố tim mạch ở người cao tuổi, đặc biệt là người cao tuổi tăng huyết áp.
- 3.2. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh có mối tương quan giữa nồng độ homocystein máu và tăng huyết áp. Nghiên cứu của chúng tôi sẽ góp phần bổ sung thêm những chứng cứ khoa học về mối liên quan giữa bệnh lý tăng huyết áp và nồng độ homocystein trong máu, đồng thời đánh giá được hiệu quả điều trị tăng homocystein máu ở người cao tuổi tăng huyết áp.
- 3.3. Xét nghiệm định lượng nồng độ homocystein máu là một xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang có độ chính xác cao, dễ thực hiện trên những máy xét nghiệm miễn dịch thông thường, cho ra kết quả nhanh chóng, giúp xác định được nồng độ homocystein máu trên từng bệnh nhân để điều trị kịp thời.
- 3.4. Khi xác định nồng độ homocystein máu tăng cao, có thể tiến hành điều trị ngay cho bệnh nhân bằng những loại thuốc dễ mua, rẻ tiền nhưng làm giảm được nồng độ homocystein máu.



## **Chương 1**

### **TỔNG QUAN**

#### **1.1. ĐẶC ĐIỂM TĂNG HUYẾT ÁP Ở NGƯỜI CAO TUỔI**

##### **1.1.1. Dịch tễ học**

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, tăng huyết áp (THA) là nguyên nhân của 62% bệnh mạch máu não và 49% bệnh tim thiếu máu cục bộ. Theo Hiệp hội tim mạch châu Âu (ESC) năm 2018, tỉ lệ THA toàn cầu ước tính 1,13 tỉ người. Tỉ lệ THA ở người lớn chiếm khoảng 30 - 45% với khoảng 24% ở nam và 20% ở nữ trên toàn cầu. Tỉ lệ THA tăng dần theo tuổi, chiếm hơn 60% ở người từ 60 tuổi trở lên. Ước tính đến năm 2025, số người THA trên toàn cầu sẽ tăng thêm 15–20%, đạt gần 1,5 tỉ người [136].

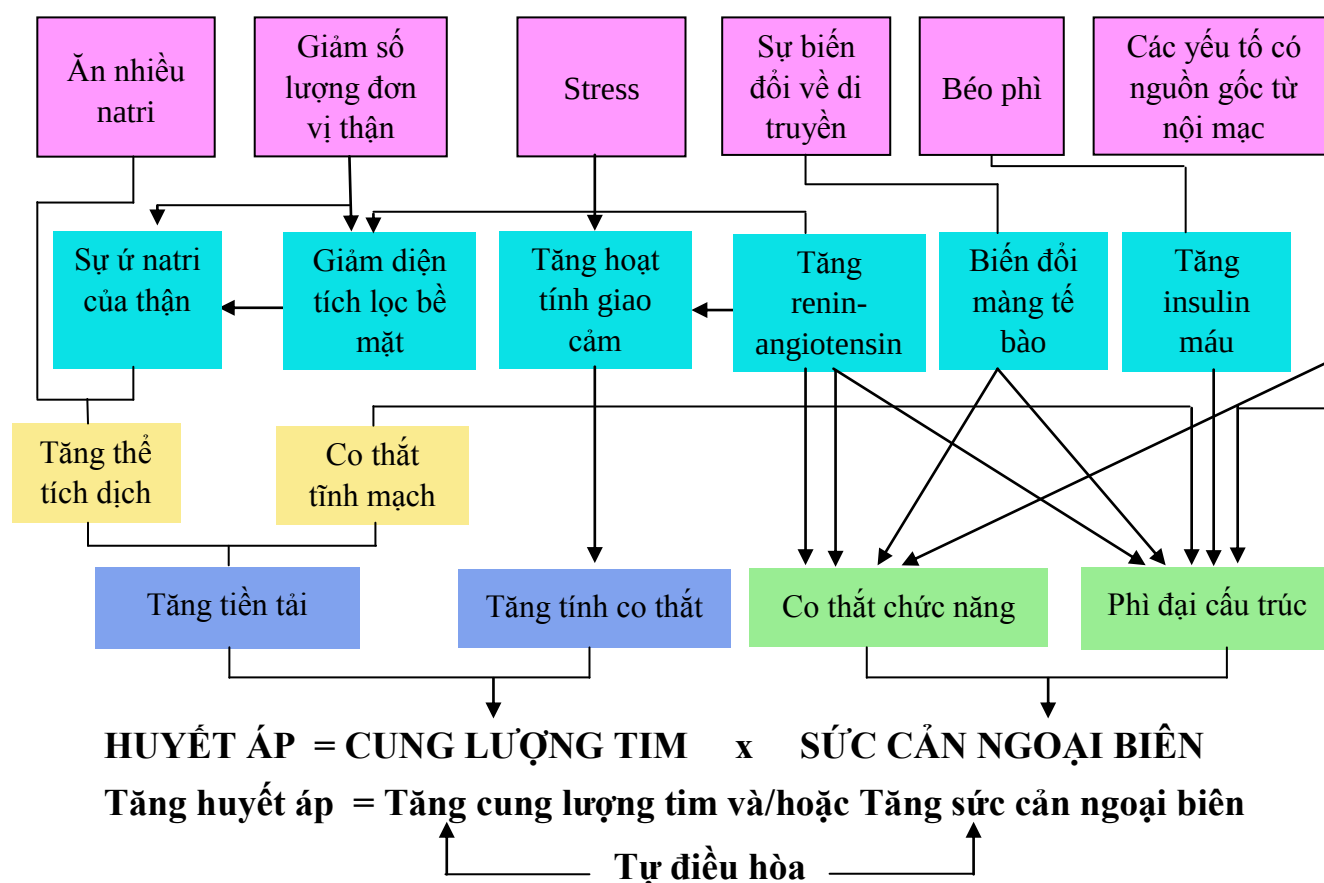
Nhiều công trình nghiên cứu về dịch tễ học THA trên thế giới vài thập niên trở lại đây cho thấy tỉ lệ mắc bệnh THA đang có chiều hướng gia tăng ở cả Đông và Tây bán cầu. Ở Hoa Kỳ, tỉ lệ THA ở người lớn chiếm khoảng 29,3% [102], Canada 21,3% [87], Hi Lạp 40,2% ở nam và 38,9% ở nữ [106], Trung Quốc 37,8% [59], Malaysia 27,8% [110] và Thái Lan 22% [105].

Tỉ lệ THA ở người cao tuổi cũng khá cao ở nhiều nước trên thế giới: ở Thái Lan 51,1% (2008) [105], Bangladesh 65% (2001) [73], Ấn Độ 63,63% (2003) [68], Hoa Kỳ 66,3 - 90,8% (2007 - 2008) [102], Brazil (2019) 74,9% [123]. Tại Việt Nam, nghiên cứu dịch tễ học THA của Đào Duy An (2005) ở Tây Nguyên, Phạm Thắng (2004), Dương Vĩnh Linh (2004) ở miền Trung và Nguyễn Văn Hoàng (2009) ở Long An cho thấy tỉ lệ THA ở người cao tuổi dao động từ 40,5% đến 52,5% [12],[15]. Một số nghiên cứu gần đây cũng cho thấy tỉ lệ THA ở người cao tuổi cũng khá cao như: Lê Văn Hoi (2016) tại Hà Nội là 39% [13], Hoàng Đức Thuận Anh (2013) tại Thừa Thiên Huế là 35,6%[1], Nguyễn Thái Hoàng (2012) tại Cần Thơ là 49,89% [11].

### 1.1.2. Sinh bệnh học

Ở người cao tuổi, tình trạng rối loạn chức năng tế bào nội mô, tái cấu trúc và xơ hóa mạch máu làm giảm tính đàn hồi của thành động mạch, hậu quả là làm gia tăng vận tốc sóng mạch, dẫn đến tăng đỉnh tâm thu thứ 2 và tăng mạnh huyết áp tâm thu [5],[14],[28].

THA xảy ra khi có tăng cung lượng tim, tăng sức cản ngoại biên, hoặc tăng cả hai. Cung lượng tim liên quan đến tiền tải và sức co bóp tim, do đó nó liên quan đến thể tích dịch, lượng natri ăn vào và hoạt động của các cảm thụ adrenergic. Sức cản ngoại vi phụ thuộc vào sự co mạch và phì đại cấu trúc mạch máu, hai yếu tố này bị chi phối bởi nhiều cơ chế bao gồm: hệ giao cảm, hệ Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAA), các peptid vận mạch, di truyền và stress (sơ đồ 1.1) [8],[34],[77].



*Sơ đồ 1.1. Một số yếu tố liên quan đến kiểm soát HA làm ảnh hưởng đến phương trình cơ bản:  $HA = \text{Cung lượng tim} \times \text{Sức cản ngoại biên}$*

*“Nguồn: N M. Kaplan, 2002” [77]*

#### 1.1.2.1. Sự cứng động mạch trung tâm

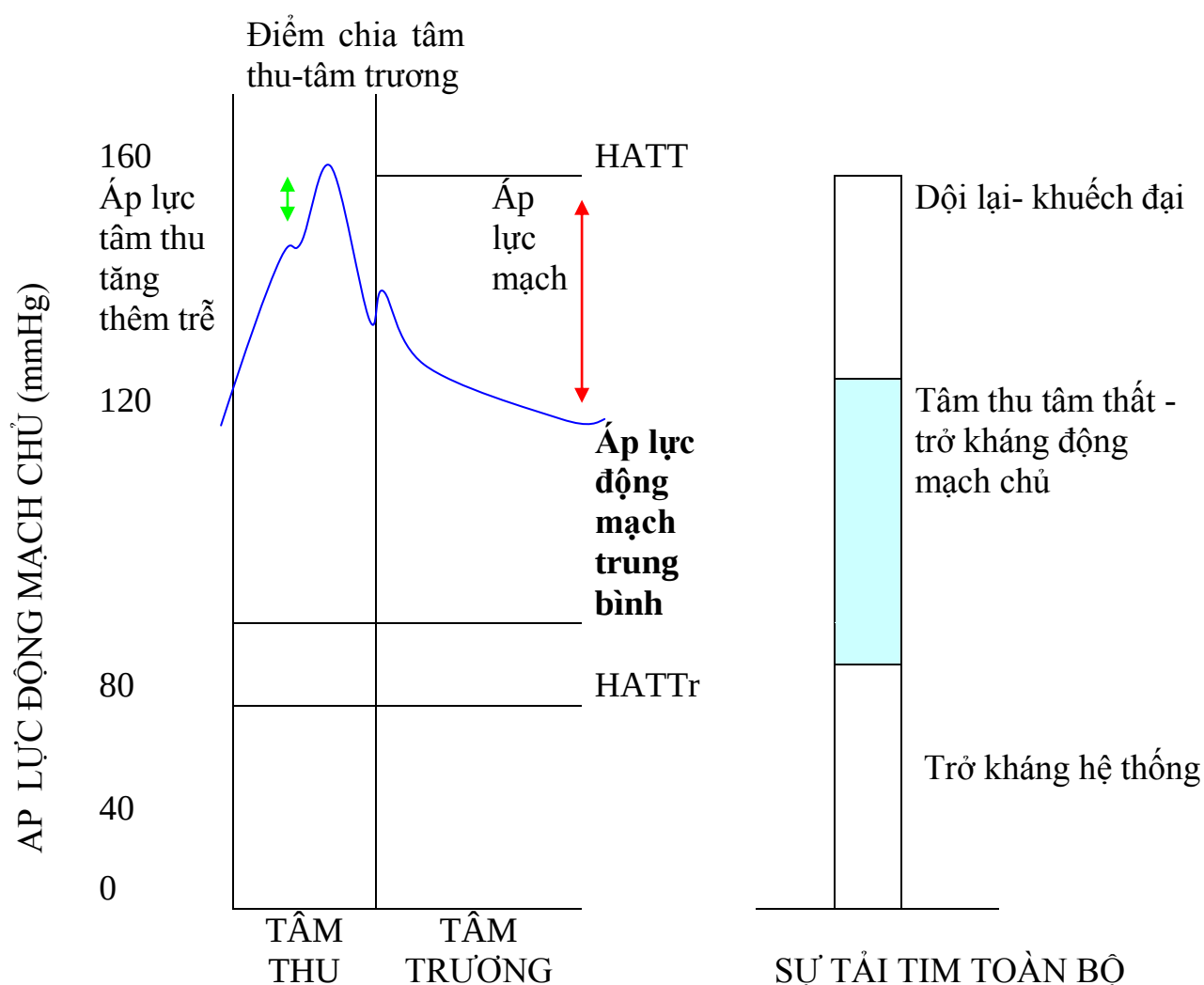
Thành phần động lực học của huyết áp (HA) là sự tổng hợp của 3 yếu tố chính, bao gồm: sự co bóp tim, trở kháng động mạch chủ và sự tăng lên

của áp lực tâm thu trễ được gây ra bởi sóng mạch dội ngược từ tuần hoàn ngoại biên (hình 1.1) [14],[28].

Các động mạch lớn trung tâm, điển hình là động mạch chủ ngực và các nhánh gần của nó, thực hiện chức năng giảm sóc bằng cách kéo dài kỳ tâm thu, dự trữ một ít thể tích của mỗi nhát bóp và sự nảy lại do đàn hồi để đẩy phần dư thể tích mỗi nhát bóp ra ngoại biên trong kỳ tâm trương. Khi các động mạch trung tâm trở nên cứng hơn, sẽ xảy ra hiện tượng [28]:

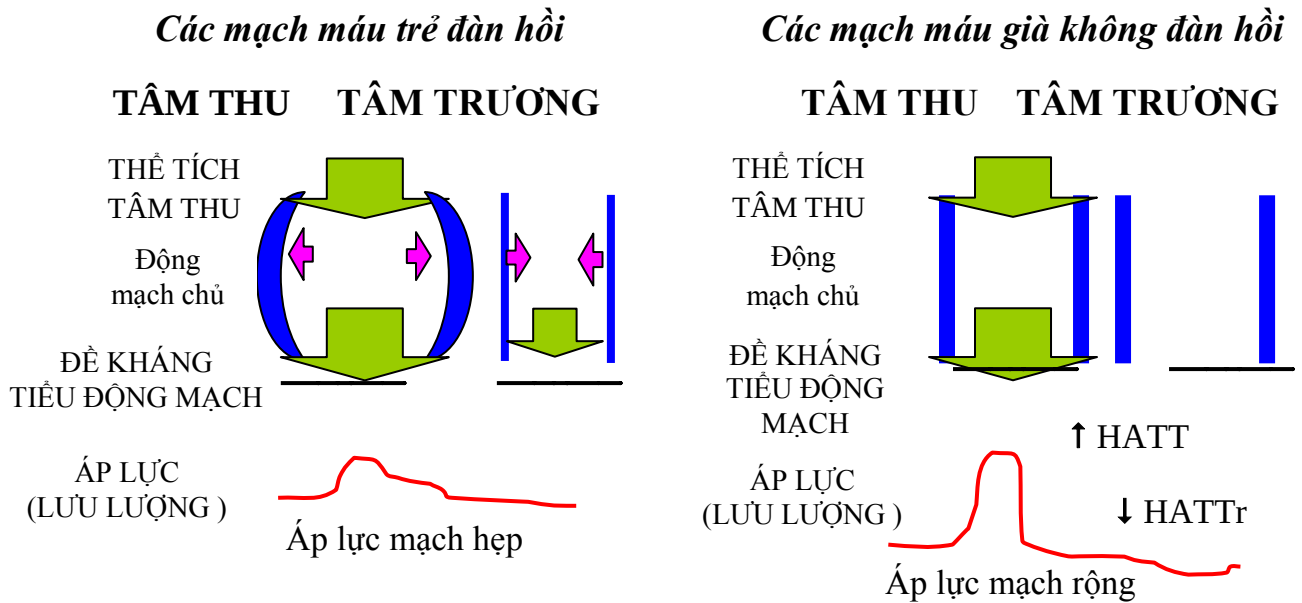
- Huyết áp tâm thu (HATT) tăng lên do có nhiều máu hơn được phân phối cho ngoại biên trong kỳ tâm thu và;

- Huyết áp tâm trương (HATTr) giảm xuống do có ít thể tích nhát bóp dư phân phối cho ngoại biên trong kỳ tâm trương. (hình 1.1).



**Hình 1.1.** Các thành phần của HA và sự tải của tim

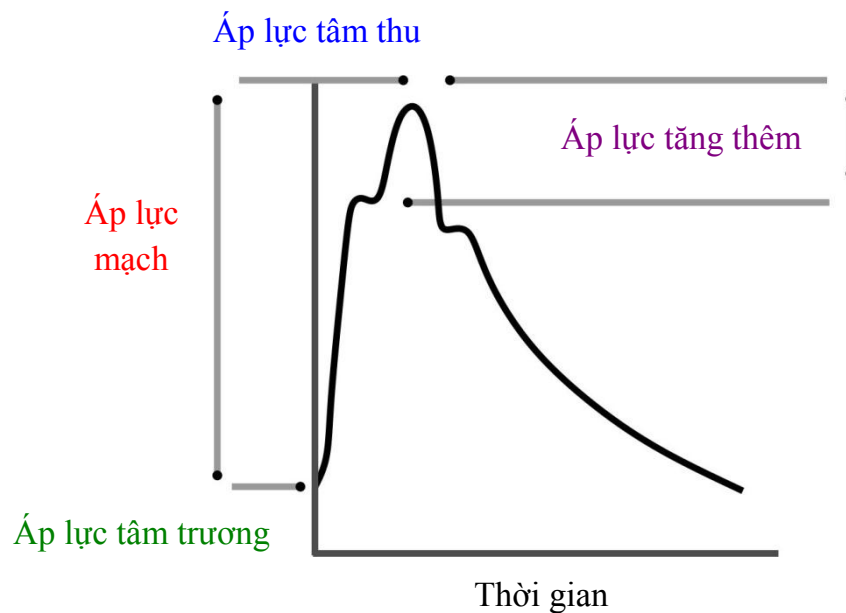
“Nguồn: L. Michael Prisant, 2005” [127]



**Hình 1.2.** Tác động của cứng động mạch trung tâm trên áp lực mạch.

“Nguồn: L. Michael Prisant, 2005” [127]

Hiện tượng này có thể được xác định thông qua chỉ số tăng thêm (AI<sub>x</sub>): là sự khác biệt giữa đỉnh tâm thu thứ hai và đỉnh tâm thu thứ nhất ( $P_2 - P_1$ ), và được giải thích như là một phần của áp lực mạch (hình 1.3) [127].

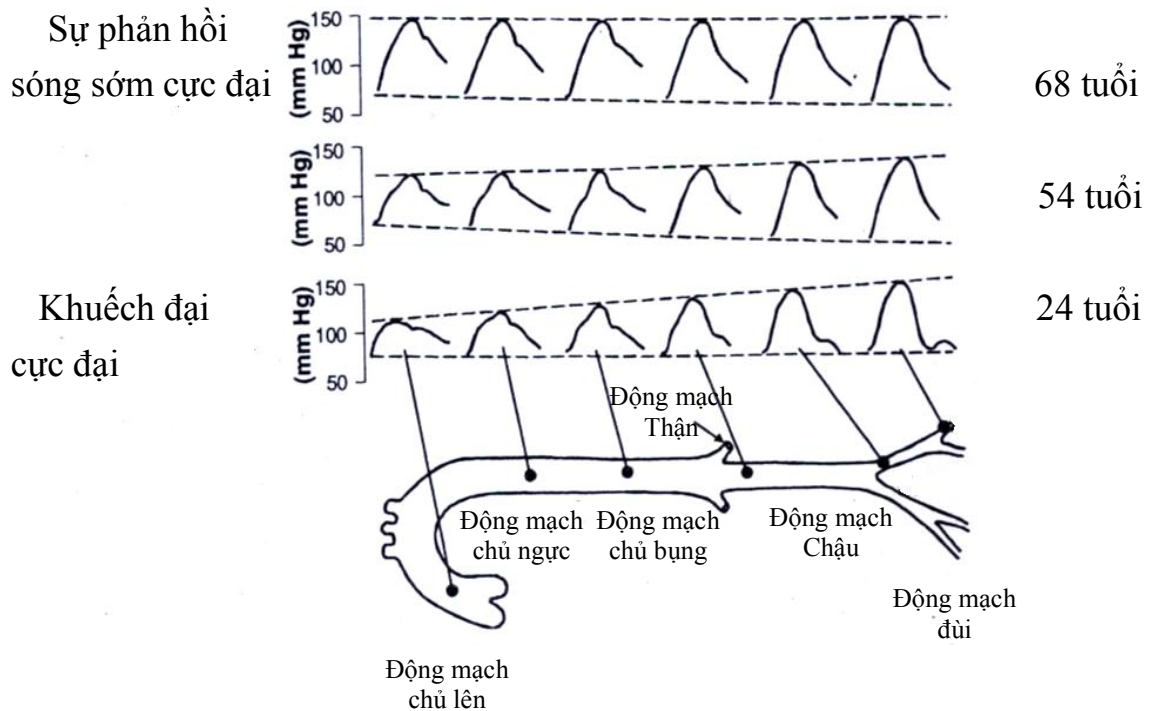


**Hình 1.3.** Áp lực mạch và chỉ số AI<sub>x</sub>

“Nguồn: S Laurent, J Cockcroft, Luc Van Bortel, 2006” [85]

Ở những người trẻ, với thành động mạch có tính đàn hồi cao, áp lực mạch ở những vị trí động mạch ngoại vi lớn hơn ở trung tâm (hình 1.4), điều này tương phản với áp lực động mạch trung bình, tương đối hằng định suốt

cây động mạch. Sự khuếch đại áp lực mạch là kết quả của sự gia tăng trở kháng xảy ra ở tuần hoàn ngoại vi và sự khác biệt trong việc tổng hợp các sóng đi tới và sóng dội ngược dọc theo cây động mạch. Tuy nhiên, với sự lão hóa động mạch ở những người già, cường độ lớn hơn của sóng dội lại và sự gia tăng vận tốc sóng mạch góp phần làm giảm sự khác biệt rõ ràng giữa áp lực mạch ở trung tâm và ngoại biên.



**Hình 1.4.** Sự thay đổi áp lực mạch trung tâm theo tuổi.  
“Nguồn: L. Michael Prisant, 2005” [127]

Sự gia tăng của tuổi động mạch làm gia tăng HATT, giãn rộng áp lực mạch, sự cứng lên của động mạch trung tâm đã trở thành tổn thương huyết động học nổi bật ở người cao tuổi THA. Tuy nhiên, bên cạnh đó, vẫn còn có vai trò của sự co mạch quá mức trong THA, bởi vì sự co mạch hệ thống và sự gia tăng đề kháng mạch hệ thống góp phần làm tăng cả HATT và HATTr[127]. Tăng kháng lực ngoại biên có thể khởi đầu THA, từ đó làm tăng độ cứng các động mạch lớn dẫn đến tăng độ dốc của HATT sau tuổi 50 [127].

Tóm lại, sự gia tăng của HATT là hậu quả của sự gia tăng thể tích nhát bóp, sự cứng lên của động mạch trung tâm và sự đề kháng mạch hệ thống, trong khi HATTr giảm xuống là do độ cứng của động mạch trung tâm tăng lên, vì vậy,

HATTr thay đổi trực tiếp với đề kháng mạch hệ thống và nghịch đảo với sự cứng lên của động mạch trung tâm [127].

#### ***1.1.2.2. Tăng huyết áp tâm thu đơn độc***

Tính chun giãn của các mạch máu lớn tương quan nghịch mạnh với HATT và áp lực mạch ở người cao tuổi. Khi tính chun giãn của động mạch chủ giảm làm tăng sự đề kháng đối với lực tổng máu tâm thu, HATT tăng không tương xứng, và áp lực mạch rộng ra. Các nghiên cứu cho rằng, áp lực mạch có thể dự đoán nguy cơ tim mạch mạnh hơn chỉ một mình HATT, đặc biệt là ở người cao tuổi [127].

Ở người cao tuổi THA tâm thu đơn độc, huyết động học thận không thích nghi với sự hoạt hóa của thần kinh giao cảm, phụ thuộc vào sự hoạt hóa nội tiết tố bất thường (endothelin-1, prostaglandin E<sub>2</sub>, và cyclic guanosine monophosphate). Vì vậy, tiểu cầu thận không được bảo vệ chống lại sự gia tăng HA. Điều này có thể làm cho những bệnh nhân THA tâm thu đơn độc dễ bị tổn thương thận, làm cho HA tăng thêm nữa [91].

#### ***1.1.2.3. Renin ở người cao tuổi***

Người cao tuổi có hiện tượng mất dần các đơn vị thận chức năng: chỉ còn lại một nửa của 800.000 đơn vị thận hiện diện lúc sinh ở độ tuổi 70. Với sự hiện diện của THA, việc mất chức năng của những tế bào cạnh cầu thận thậm chí còn lớn hơn kèm theo xơ hóa các tiểu động mạch là dấu hiệu chứng tỏ có hiện tượng tổn thương thận do THA [77].

Khối lượng thận giảm trong quá trình lão hóa tự nhiên [104] và xơ hóa đơn vị thận do THA làm giảm số lượng renin được bài tiết từ thận. Vì vậy, mức renin tuần hoàn được đo, xem như hoạt tính renin, giảm một cách đặc thù ở người cao tuổi THA [74],[109].

Với những đơn vị thận ít hơn, diện tích lọc bề mặt giảm dẫn đến ứ natri làm THA hệ thống và tăng áp lực cầu thận. Áp lực trong cầu thận cao dẫn đến xơ hóa cầu thận tiến triển, tạo nên vòng lẩn quẩn: càng THA càng gây xơ hóa cầu thận, càng xơ hóa cầu thận, càng gây THA [127].

#### ***1.1.2.4. Sự nhạy cảm với natri***

Người cao tuổi THA với ít hơn các đơn vị thận chức năng, sẽ nhạy cảm với việc giữ và thải natri hơn [46]. Trong điều kiện bình thường, các hormon và thận cùng phối hợp điều hòa việc thải natri nhằm cân bằng lượng natri nhập vào. Khi tăng natri, hệ thống động mạch sẽ tăng nhạy cảm hơn với angiotensin II và noradrenalin. Mặt khác, tăng natri làm ảnh hưởng đến độ thấm của canxi qua màng tế bào, làm tăng khả năng co thắt tiểu động mạch. THA do tăng natri cũng có thể có yếu tố di truyền [14]. Chế độ ăn nhiều muối của phần lớn người sống ở các nước công nghiệp hiện đại làm cho tỉ lệ mắc THA gia tăng [77]. Nhạy cảm với natri có liên quan đến tỉ lệ tử vong cao, vì vậy cần giảm natri trong chế độ ăn [14]. Bên cạnh lượng natri, tỉ lệ giữa natri và kali, giữa natri và canxi, giữa natri và magie cũng giữ vai trò quan trọng [28],[51].

#### ***1.1.2.5. Rối loạn chức năng nội mạc***

Nội mạc mạch máu không chỉ là một lớp lót thụ động của các thành mạch máu mà còn là một cơ quan chủ động sản xuất các yếu tố giãn mạch và co mạch [74]. Các yếu tố giãn mạch bao gồm: nitric oxide và prostacyclin, các yếu tố co mạch bao gồm: endothelin và angiotensin II. Các yếu tố này bình thường cân bằng nhau, khi mất cân bằng sẽ gây tăng HA hoặc hạ HA [77].

Khi tế bào nội mạc mạch máu còn nguyên vẹn sẽ sản xuất nitric oxide và prostacyclin gây ức chế kết tập tiểu cầu, khi tế bào nội mạc mạch máu bị tổn thương do THA hoặc xơ vữa động mạch, sự bài tiết các phức hợp này bị ức chế. Thromboxane A<sub>2</sub> được sinh ra từ tiểu cầu là chất gây co mạch mạnh và thúc đẩy sự kết tập tiểu cầu [63],[74].

Tế bào nội mạc sản xuất nhiều chất hoạt động như những yếu tố tăng trưởng tự tiết/cận tiết (interleukin-6, insulin-like growth factor-1, và endothelin), những yếu tố này ảnh hưởng lên sự tái tạo các tế bào cơ trơn mạch máu và chức năng của tiểu cầu, các yếu tố tăng trưởng giống insulin có thể kích thích sự phát triển các tế bào cơ trơn mạch máu, tiết ra chất nền giống collagen vào trong thành mạch máu và làm gia tăng đề kháng mạch máu. Bên cạnh hoạt động như một yếu tố tăng trưởng trong thành mạch, các cơ chế gây tăng insulin máu còn

thúc đẩy THA thông qua kích thích hệ thần kinh giao cảm hoặc tác dụng trực tiếp trên ống thận gây làm tăng tái hấp thu natri và nước [84].

#### **1.1.2.6. Một số cơ chế khác**

Bệnh sinh THA ở người cao tuổi còn được đặc trưng bởi sự giảm nhạy cảm của baroreceptor đối với những thay đổi về HA, sự giảm nhạy cảm của các baroreceptor ở người cao tuổi có thể thứ phát đối với những thay đổi cấu trúc ở các động mạch cảnh và động mạch chủ, khởi đầu cho sự gia tăng hoạt tính giao cảm và mức noradrenaline cao hơn, khi có rối loạn chức năng của các baroreceptor sẽ làm thay đổi HA nhiều hơn dẫn đến hạ HA tư thế và hạ HA sau ăn. Sự gia tăng hoạt tính giao cảm ở người cao tuổi cũng liên quan đến giảm nhạy cảm beta-receptor liên quan đến tích tuổi, trong khi chức năng của alpha-receptor của thành động mạch vẫn bình thường [127].

### **1.1.3. Chẩn đoán tăng huyết áp**

#### **1.1.3.1. Định nghĩa THA**

Trong thập niên trở lại đây, đã có rất nhiều khuyến cáo của các tổ chức và quốc tế về THA, phần lớn các hướng dẫn đều thống nhất định nghĩa THA khi: HATT và/hoặc HATTr  $\geq 140/90$  mmHg [36].

**Bảng 1.1. Định nghĩa tăng huyết áp của các tổ chức**

| <b>Các tổ chức</b> | <b>Năm</b> | <b>Mức HATT</b>    |
|--------------------|------------|--------------------|
| NICE/BHS           | 2011       | $\geq 140/90$ mmHg |
| ESH/ESC            | 2013       | $\geq 140/90$ mmHg |
| ASH/ISH            | 2014       | $\geq 140/90$ mmHg |
| AHA/ACC/CDC        | 2014       | $\geq 140/90$ mmHg |
| JNC – 8            | 2014       | không đề cập đến   |
| CHEP [88]          | 2016       | $\geq 140/90$ mmHg |
| ACC/AHA            | 2017       | $\geq 130/80$ mmHg |
| ESH/ESC            | 2018       | $\geq 140/90$ mmHg |
| Trung Quốc [72]    | 2019       | $\geq 140/90$ mmHg |



Năm 2018, Hội Tim mạch Việt Nam khuyến cáo xác định THA khi [19] :

- Đo HA tại phòng khám: HATT  $\geq$  140 mmHg và/hoặc HATTr  $\geq$  90 mmHg.
- Đo HA tại nhà: HATT  $\geq$  135 mmHg và/hoặc HATTr  $\geq$  85 mmHg.
- Đo HA lưu động:
- + Trung bình lúc thức: HATT  $\geq$  135 mmHg và/hoặc HATTr  $\geq$  85 mmHg.
- + Trung bình lúc ngủ: HATT  $\geq$  120 mmHg và/hoặc HATTr  $\geq$  70 mmHg.
- + Trung bình 24 giờ: HATT  $\geq$  130 mmHg và/hoặc HATTr  $\geq$  80 mmHg.

### **1.1.3.2. Phân loại HA**

Hướng dẫn của ACC/AHA (2017), ESH/ESC (2018), Trung Quốc (2019), Nhật Bản (2019) là một trong các phiên bản mới cập nhật hướng dẫn toàn diện và cung cấp những thông tin mới nhất từ những thử nghiệm lâm sàng về nguy cơ bệnh tim mạch có liên quan đến HA, theo dõi HA, ngưỡng HA bắt đầu điều trị bằng thuốc, HA mục tiêu trong điều trị, chiến lược cải thiện điều trị và kiểm soát THA. Theo các hướng dẫn này, HA được phân loại như sau [71],[72],[134],[136]:

**Bảng 1.2. Phân loại THA theo ACC/AHA 2017 và ESC/ESH (2018)**

| <b>HATT và HATTr (mmHg )</b>  | <b>ACC/AHA (2017)</b> | <b>ESC/ESH (2018)</b> |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| < 120 và < 80                 | Bình thường           | Tối ưu                |
| 120 – 129 và < 80             | HA tăng               | Bình thường           |
| 120 – 129 và/hoặc 80 - 84     | THA độ 1              | Bình thường           |
| 130 – 139 và/hoặc 85 - 89     | THA độ 1              | Bình thường cao       |
| 140 – 159 và/hoặc 90 – 99     | THA độ 2              | THA độ 1              |
| 160 – 179 và/hoặc 100-109     | THA độ 2              | THA độ 2              |
| $\geq$ 180 và/hoặc $\geq$ 110 | THA độ 2              | THA độ 3              |

Năm 2018, Hội Tim mạch Việt Nam đã khuyến cáo sử dụng phân loại HA như sau [19]:

**Bảng 1.3. Phân loại HA khi đo tại phòng khám theo VNHA/VSH (2018)**

| Phân loại                     | HATT ( mmHg ) | HATTr ( mmHg ) |
|-------------------------------|---------------|----------------|
| Tối ưu                        | < 120         | < 80           |
| Bình thường                   | 120 – 129     | 80 – 84        |
| Bình thường cao               | 130 – 139     | 85 – 89        |
| THA độ 1                      | 140 – 159     | 90 – 99        |
| THA độ 2                      | 160 – 179     | 100 – 109      |
| THA độ 3                      | ≥ 180         | ≥ 110          |
| Tăng huyết áp tâm thu đơn độc | ≥ 140         | < 90           |

Khi HATT và HATTr không cùng phân loại thì chọn phân loại cao nhất dựa theo HATT hoặc HATTr.

THA tâm thu đơn độc phân loại theo HATT.

Tiền THA khi: HATT > 120 – 139 mmHg và HATTr > 80 – 89 mmHg.

#### **1.1.4. Điều trị**

##### **1.1.4.1. Lợi ích của việc điều trị**

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh lợi ích của việc điều trị hạ HA ở người cao tuổi THA, kể cả ở những người trên 80 tuổi, nghiên cứu HYVET (2008) đã tiến hành trên những bệnh nhân THA có tuổi  $\geq 80$  với HATT  $\geq 160$  mmHg, điều trị tích cực đã cho thấy giảm tỉ lệ tử vong do đột quỵ 39% ( $p = 0,046$ ), giảm tỉ lệ tử vong do tất cả nguyên nhân 21% ( $p = 0,002$ ), giảm tỉ lệ suy tim 64% ( $P < 0,001$ ). Các biến cố bất lợi trầm trọng cũng ít hơn ở nhóm điều trị tích cực so với nhóm giả dược (358 so với 448;  $p = 0,001$ ). Điều này chứng tỏ không bao giờ quá trễ để điều trị THA [62],[100].

##### **1.1.4.2. Khởi đầu điều trị bằng thuốc hạ huyết áp ở người cao tuổi**

Các nghiên cứu SHEP, Syst-Eur, Syst-China, HYVET khuyến cáo nên bắt đầu điều trị thuốc hạ áp khi HATT từ 160 mmHg trở lên, không có các thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát liên quan đến người cao tuổi có mức HATT từ 140 - 159 mmHg, vì vậy việc quyết định điều trị nên dựa vào nguy

cơ toàn bộ. Những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ cao nên được bắt đầu điều trị ở mức HATT > 140 mmHg [62],[74].

Theo ACC/AHA (2017), khuyến cáo khởi đầu điều trị THA cho người trên 65 tuổi ngay khi HATT/HATTr  $\geq$  130/80 mmHg [134]. Nhưng theo ESC/ESH (2018) thì khuyến cáo nên bắt đầu điều trị bằng thuốc cho người cao tuổi khi HATT > 140mmHg [55],[136].

Theo Hội tim mạch Việt Nam (2018), nên khởi đầu điều trị bằng thuốc hạ áp cho người  $\geq$  65 tuổi khi HATT/HATTr  $\geq$  140/90 mmHg và người > 80 tuổi khi HATT/HATTr  $\geq$  160/90 mmHg [19].

#### ***1.1.4.3. Đích huyết áp cần đạt được ở người cao tuổi***

Trong các nghiên cứu: Syst – Eur, Syst – China mức HATT cần đạt là < 150 mmHg, còn ở nghiên cứu HYVET thì mức HA cần đạt là 150/85mmHg [132]. Với mức HA giảm được từ các nghiên cứu này lần lượt là -23 mmHg/-27 mmHg; -20 mmHg/-5 mmHg; -15 mmHg/-6,1 mmHg đã cho thấy có nhiều lợi ích [43],[70],[74],[99],[128],[137].

Dựa trên kết quả các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, nhiều tổ chức, quốc gia và quốc tế đã khuyến cáo mức huyết áp mục tiêu cho người cao tuổi khác nhau.

***Bảng 1.4. Huyết áp mục tiêu theo các khuyến cáo***

| Các tổ chức  | Năm  | Mục tiêu HATT/HATTr (mmHg) |                   |
|--------------|------|----------------------------|-------------------|
|              |      | >60 hoặc 65 tuổi           | > 80 tuổi         |
| NICE/BHS     | 2011 | < 140/80                   | < 150/80          |
| JNC – 8 [81] | 2014 | < 150/90                   | Không đề cập      |
| ASH/ISH      | 2014 | < 140/90                   | < 150/90          |
| CHEP         | 2017 | < 150/90                   | Không đề cập      |
| ACC/AHA      | 2017 | < 130/80                   | Không đề cập      |
| ESH/ESC      | 2018 | 130 – 139                  | 130 – 139         |
| VNHA/VSH     | 2018 | 130 – 139/70 - 79          | 130 – 139/70 – 79 |

Bên cạnh đó, AHA/ACC (2018) và VNHA/VSH (2018) cũng đã thống nhất khuyến cáo mức hạ HA ở người cao tuổi theo tình trạng lâm sàng [19],[134].

**Bảng 1.5. Khuyến cáo hạ HA ở người cao tuổi theo tình trạng lâm sàng [80]**

| Tình trạng lâm sàng                                   | Khuyến cáo                                                                                                | Mức khuyến cáo | Mức chứng cứ |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|
| HA $\geq$ 160 mmHg                                    | Giảm HATT đến 150 mmHg                                                                                    | I              | A            |
| Tuổi < 80 với HATT $\geq$ 140 mmHg                    | Xem xét điều trị hạ áp. Mục tiêu HATT < 140 mmHg                                                          | I              | A            |
| Tuổi > 80 với HATT ban đầu $\geq$ 160 mmHg            | Giảm HATT đến 150 mmHg. Cung cấp điều kiện tinh thần.                                                     | I              | A            |
| Người cao tuổi suy yếu                                | Quyết định điều trị THA theo sự thận trọng của thầy thuốc lâm sàng dựa vào theo dõi hiệu quả của điều trị | I              | C            |
| Tiếp tục điều trị hạ áp khi dung nạp tốt              | Xem xét khi bệnh nhân trở nên già                                                                         | IIa            | C            |
| Các nhóm thuốc hạ áp được khuyến cáo ở người cao tuổi | Lợi tiểu, CCB ưu tiên cho THA tâm thu đơn độc, CCB hạn chế trong THA độ I chưa có biến chứng              | I              | C            |

#### **1.1.4.4. Điều trị cụ thể bệnh nhân tăng huyết áp là người cao tuổi**

##### **a. Điều trị tăng huyết áp không dùng thuốc**

Thay đổi lối sống như giảm cân, hạn chế rượu, muối natri, tăng cường hoạt động thể lực làm giảm HA và cải thiện các yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch. Đặc biệt, người cao tuổi đáp ứng tốt hơn đối với việc hạn chế lượng natri ăn vào, bởi vì họ rất nhạy cảm với natri [91].

Ngoài ra, bệnh nhân THA là người cao tuổi còn phải giảm trạng thái căng thẳng thần kinh, không dùng các thuốc làm THA như: các thuốc cường giao cảm, thuốc kháng viêm, giảm đau dù không thuộc nhóm corticoides.

### *b. Điều trị tăng huyết áp bằng thuốc*

Ở người cao tuổi, thể tích huyết tương giảm, cung lượng tim giảm, renin huyết tương cũng giảm nên huyết áp thường dao động nhiều, rất dễ bị tụt áp tư thế đứng. Bên cạnh đó còn có tình trạng chuyển hóa chậm, đào thải chậm do giảm sút tuần hoàn ở gan và thận. Vì vậy người cao tuổi cần được điều trị một cách cẩn thận, theo nguyên tắc: khởi đầu liều thấp và tăng liều từ từ [77],[108].

#### **1.1.4.5. Các thuốc điều trị tăng huyết áp ở người cao tuổi**

##### *a. Chọn thuốc hạ huyết áp cho khởi đầu điều trị:*

Các khuyến cáo của các tổ chức, quốc gia và quốc tế đều thống nhất việc điều trị THA bằng thuốc ở người cao tuổi có thể được khởi đầu với lợi tiểu thiazide/tương tự thiazide, ức chế canxi, ức chế thụ thể angiotensin, ức chế men chuyển, ức chế beta giống như hướng dẫn chung trong điều trị THA [105]. Tuy nhiên, nhiều thử nghiệm lâm sàng cho thấy thuốc lợi tiểu thiazide/tương tự thiazide có hiệu quả đặc biệt ở người cao tuổi tương đương với thuốc ức chế canxi dihydropyridine. Hơn nữa, hai nhóm thuốc này làm giảm bệnh tật và tử vong tim mạch do THA tâm thu đơn độc [19],[93]. Sau đây là một số khuyến cáo thuốc khởi đầu trong điều trị THA ở người cao tuổi [20]:

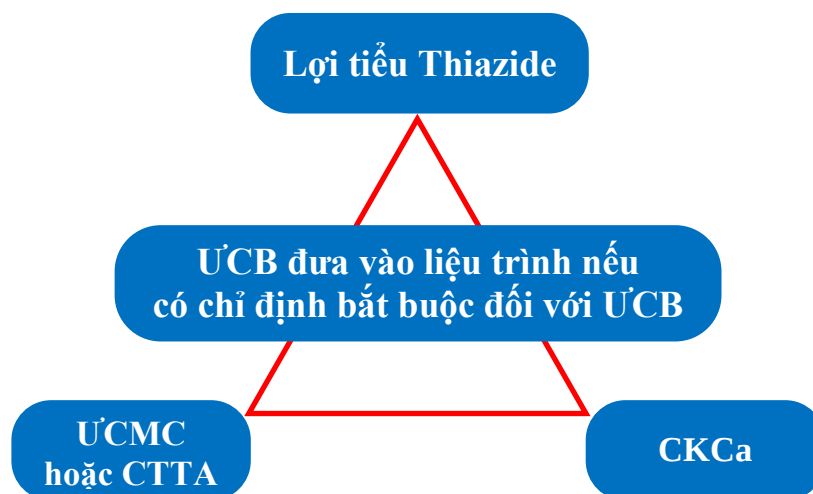
- Khuyến cáo 5 nhóm thuốc: ACE, ARB, CCB, chẹn beta, lợi tiểu:
  - + ESC/ESH (2013).
  - + Korean (2014, 2015).
  - + CHEP (2014, 2015, 2016, 2017).
- Khuyến cáo 4 nhóm thuốc: ACE, ARB, CCB, lợi tiểu:
  - + NICE (2011)
  - + JNC 8 (2014).
  - + ASH/ISH (2014).
  - + ACC/AHA (2017).
- Khuyến cáo của VSH/VNHA (2018) gồm 5 nhóm thuốc: ACE, ARB, CCB, chẹn beta, lợi tiểu.

**Bảng 1.6. Các nhóm thuốc ban đầu theo các nhóm tuổi**

| Nhóm bệnh nhân | Thuốc đầu tiên nhưng xem xét ưu tiên                    | Thêm thuốc thứ 2 nếu cần đạt HA < 140/90 mmHg                    | Thêm thuốc thứ 3 nếu cần đạt HA < 140/90 mmHg |
|----------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <60 tuổi       | ACE/ARB                                                 | CCB hoặc Thiazide                                                | CCB + ACE/ARB + Thiazide                      |
| >60 tuổi       | CCB hoặc Thiazide (mặc dù ACE/ARB cũng thường hiệu quả) | ACE/ARB (hoặc CCB hoặc Thiazide nếu ACE/ARB đã sử dụng đầu tiên) | CCB + ACE/ARB + Thiazide                      |

**b. Phối hợp thuốc hạ huyết áp:**

Dùng một loại thuốc hạ HA cũng có thể giúp thầy thuốc đưa được trị số HA về mức mong muốn, nhưng tỉ lệ kiểm soát này cũng chỉ đạt 90% đối với HATTr và 70% đối với HATT ở những bệnh nhân không có bệnh thận mạn hay đái tháo đường, mặt khác, ở người cao tuổi thường cần ít nhất 2 loại thuốc hạ áp để đạt được HA mục tiêu <140/90 mmHg và cũng rất khó khăn để đạt được. Hơn nữa, người cao tuổi thường mắc nhiều loại bệnh, vì vậy sự kết hợp thuốc hợp lý sẽ giúp đạt được mục tiêu điều trị HA và để điều trị các bệnh lý cùng tồn tại ở người cao tuổi [76],[127].



Nếu mục tiêu không đạt sau 1 tháng có thể tăng liều hoặc phối hợp với thuốc khác

**Hình 1.5. Cách phối hợp thuốc trong điều trị THA**

Nguồn: Hội tim mạch học Việt Nam 2018 [19]

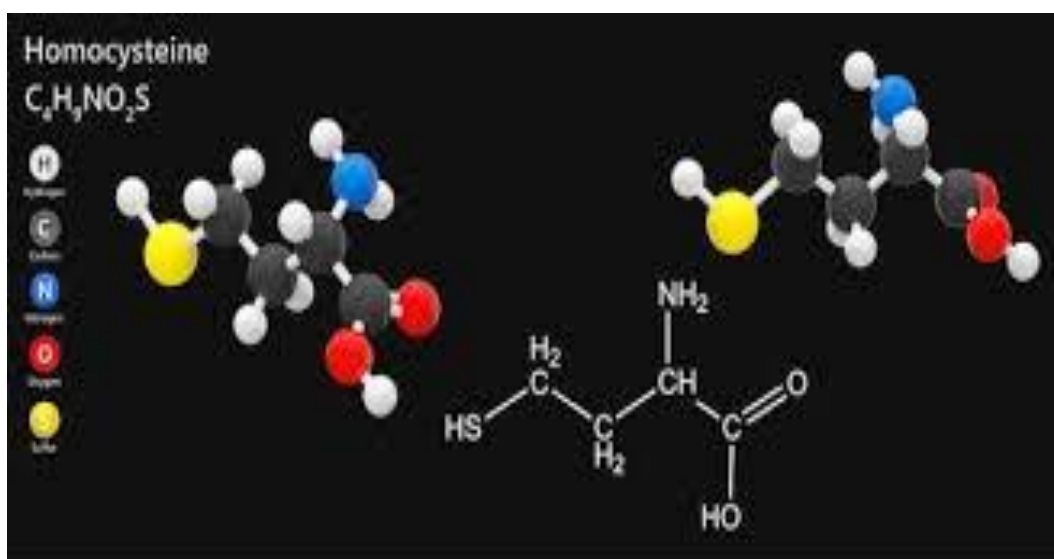
## 1.2. TỔNG QUAN HOMOCYSTEIN

### 1.2.1. Khái niệm homocystein

Homocystein được Butz và Vigneaud mô tả đầu tiên năm 1932 khi thu được homocystein từ sản phẩm cô đặc nước tiểu ở những người đang điều trị bằng methionin. Đến năm 1962, homocystein được nhận diện trong nước tiểu của một số trẻ chậm phát triển tâm thần, sau đó được ghi nhận nồng độ homocystein tăng cao trong nước tiểu và máu ở những bệnh nhân thiếu hụt trầm trọng về di truyền men cystathionin beta-synthase (CBS).

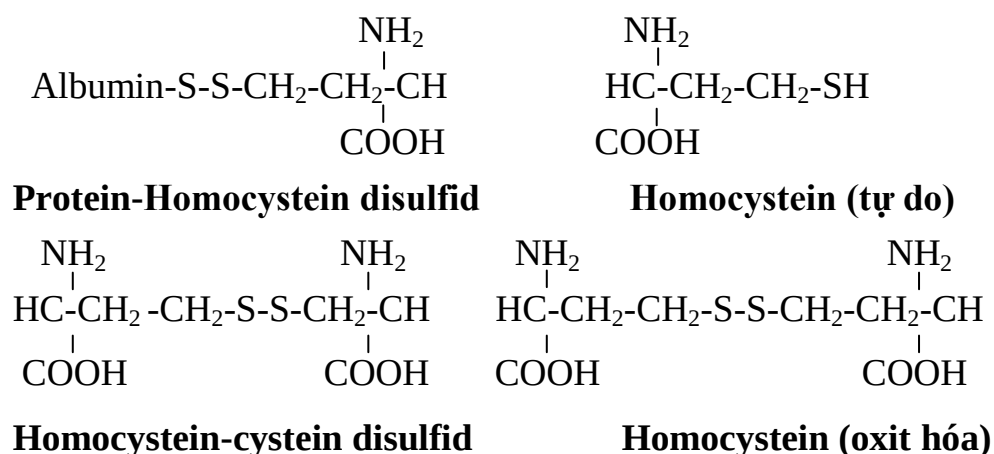
Năm 1969, Mc. Cully đã mô tả bệnh lý mạch máu ở những bệnh nhân thiếu hụt di truyền men CBS, chúng bao gồm: sự gia tăng nhanh cơ trơn, tiến triển của hẹp động mạch cảnh và sự thay đổi của đông cầm máu. Mc. Cully nhận thấy, ở những bệnh nhân rối loạn chuyển hoá cobalamin và thiếu hụt di truyền CBS thì xơ cứng động mạch là phổ biến trong khi huyết khối chỉ nổi bật trong giai đoạn cuối. Các nghiên cứu dịch tễ học trong quần thể cũng đã chứng minh có sự kết hợp phổ biến giữa tăng homocystein máu với bệnh mạch máu [96].

### 1.2.2. Cấu trúc phân tử của homocystein



**Hình 1.6 .** Cấu trúc phân tử của homocystein

Nguồn: ChemSpider.com 2019 [49]



**Hình 1.7.** Cấu trúc phân tử các dạng homocystein máu

Homocystein là một acid amin có chứa sulfur trong cấu trúc phân tử, được tạo thành từ quá trình khử methyl của methionin. Phần lớn homocystein trong máu gắn với protein tạo thành protein-homocystein disulfid (chiếm trên 80%), phần còn lại là homocystein tự do (chiếm 1 đến 2%). Một phần homocystein tự do bị oxy hoá tạo thành homocystein – cystein disulfid và homocystein – homocystein disulfid (chiếm 10 đến 20%). Như vậy, homocystein trong máu toàn phần bao gồm: homocystein gắn protein (protein-homocystein disulfid) và homocystein tự do (homocystein, homocystein-cystein disulfid) [111],[112].

### 1.2.3. Nồng độ homocystein trong máu

Nồng độ homocystein trong máu được định lượng dưới dạng homocystein máu toàn phần đo được lúc đói hoặc sau khi uống methionin. Theo một số tác giả, nồng độ homocystein máu lúc đói khoảng 5-15  $\mu\text{mol/L}$ . Dựa trên nồng độ homocystein máu lúc đói, người ta phân chia tình trạng tăng homocystein máu thành ba mức độ [111]:

- Mức độ tăng nhẹ: nồng độ homocystein từ 16 đến 30  $\mu\text{mol/L}$ .
- Mức độ tăng vừa: nồng độ homocystein từ 31 đến 100  $\mu\text{mol/L}$ .
- Mức độ tăng cao: nồng độ homocystein trên 100  $\mu\text{mol/L}$ .



Nồng độ homocystein máu cũng có thể đo được từ 4 đến 8 giờ sau khi uống methionin với liều 100mg/kg.

Trong hai cách đo vừa nêu trên thì đo nồng độ homocystein máu lúc đói thường được sử dụng nhiều nhất trong các nghiên cứu về homocystein. Khi nghi ngờ có rối loạn chuyển hoá homocystein mà nồng độ lúc đói bình thường thì người ta sẽ đo nồng độ homocystein máu sau uống methionine [57],[111].

#### **1.2.4. Nguyên nhân tăng homocystein máu**

##### ***1.2.4.1. Các yếu tố sinh lý***

Giới tính là một trong những yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến nồng độ homocystein trong máu, sau khi hiệu chỉnh với tuổi, nồng độ homocystein trong máu ở nam thường cao hơn ở nữ khoảng 21%, nồng độ homocystein máu tương quan thuận với nồng độ creatinin và acid uric máu, có thể do có liên quan giữa quá trình chuyển hoá homocystein với quá trình chuyển hoá của creatinin và acid uric máu [111].

##### ***1.2.4.2. Khiếm khuyết di truyền***

Nghiên cứu của Kelly P.J. cho thấy tăng homocystein máu có thể dẫn đến chứng xơ vữa động mạch và huyết khối tĩnh mạch. Có hai phần ba trường hợp đã không chẩn đoán được homocystein niệu có sự hiện diện ban đầu với nhồi máu não và nhồi máu thận ở tuổi trưởng thành. Cơ chế của bệnh lý mạch máu não là do thuyên tắc động mạch cảnh giữa, phẫu thuật động mạch và thuyên tắc từ tim [79].

Sự thiếu hụt các enzym tham gia quá trình chuyển hoá homocystein làm gia tăng nồng độ homocystein máu, trong đó thiếu CBS chiếm tỉ lệ cao nhất. Thiếu CBS thể đồng hợp tử có nồng độ homocystein máu lúc đói rất cao (100 – 400  $\mu\text{mol/L}$ ), vì tỉ lệ tử vong cao nên rất hiếm gặp, thể dị hợp tử thường gặp hơn với nồng độ homocystein máu từ 20-40  $\mu\text{mol/L}$ . Những nguyên nhân di truyền khác gây tăng nồng độ homocystein máu bao gồm: thiếu methionin synthase, rối loạn chuyển hoá vitamin B<sub>12</sub>... [111],[112].

#### **1.2.4.3. Thiếu hụt vitamin**

Quá trình chuyển hoá homocystein có liên quan đến các chất: acid folic, vitamin B<sub>6</sub> và vitamin B<sub>12</sub>. Khi cơ thể thiếu các chất này nồng độ homocystein máu sẽ tăng cao. Theo Selhub, hai phần ba trường hợp bệnh nhân tăng nồng độ homocystein trong máu có liên quan đến tình trạng thiếu một trong các vitamin này. Việc bổ sung acid folic, vitamin B<sub>12</sub> và vitamin B<sub>6</sub> có thể đưa nồng độ homocystein máu về mức bình thường [115].

#### **1.2.4.4. Thuốc**

Theo Apeland T., việc sử dụng các loại thuốc chống động kinh (phenytoin, phenobarbital, primidon, valproat) gây tăng nồng độ homocystein máu. Một số thuốc khác cũng làm gia tăng nồng độ homocystein máu như methotrexat thông qua sự thiếu hụt acid folic, phenytoin ảnh hưởng đến chuyển hoá của acid folic, theophyllin ức chế tổng hợp vitamin B<sub>6</sub> ... [37].

#### **1.2.4.5. Các bệnh lý làm tăng homocystein**

Homocystein máu tăng trong suy thận mạn, chưa rõ là do rối loạn chuyển hoá hay do giảm bài tiết homocystein. Homocystein máu cũng tăng trong suy giáp, bệnh bạch cầu cấp nguyên bào lympho, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư tụy, có lẽ do các tế bào tăng sinh ác tính không có khả năng chuyển hoá homocystein. Tăng nồng độ homocystein máu cũng đã thấy ở những cá thể đái tháo đường typ 2 [111],[112].

Mehts KN., Chag MC. và cs., nghiên cứu hiệu quả của việc điều trị acid folic trong tăng nồng độ homocystein máu ở bệnh nhân bị bệnh tim mạch đã kết luận, những bệnh nhân bệnh động mạch vành có nồng độ homocystein máu cao hơn so với bệnh nhân không bệnh động mạch vành [97].

### **1.3. VAI TRÒ CỦA ACID FOLIC, VITAMIN B<sub>6</sub> VÀ VITAMIN B<sub>12</sub> TRONG CHUYỂN HÓA HOMOCYSTEIN**

#### **1.3.1. Chuyển hóa homocystein**

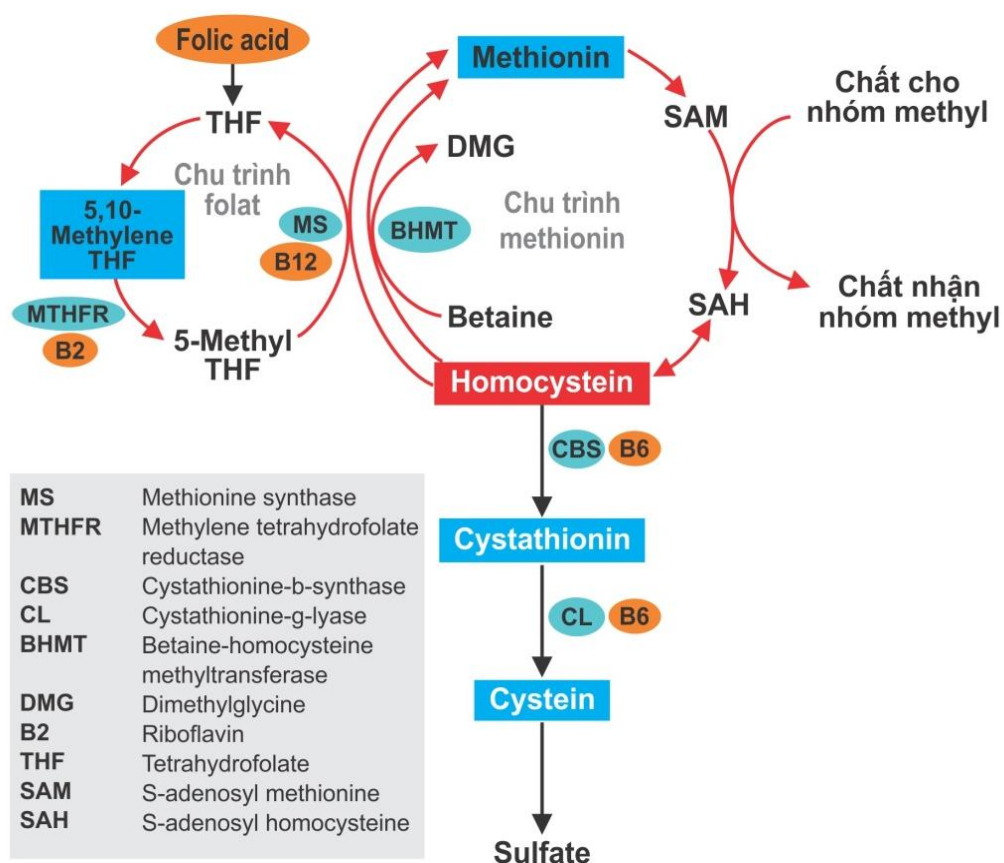
Homocystein chuyển hoá theo một trong hai chu trình: chu trình tái methyl-hóa và chu trình chuyển sulphur. Trong chu trình tái methyl-hóa,

homocystein kết hợp với nhóm methyl (từ N5-methyl-tetrahydrofolat) để tạo thành methionin, phản ứng này do enzym methionin synthase xúc tác. Vitamin B<sub>12</sub> là một đồng yếu tố quan trọng của enzym methionin synthase, trong khi acid folic có vai trò tạo thành tetrahydrofolat, còn enzym methionin synthase và N5, N10-Methylenetetrahydrofolatreductase (MTHFR) là chất xúc tác của chu trình tái methyl hoá. Khi methionin trong máu tăng cao quá mức hoặc khi cơ thể cần tổng hợp cystein, homocystein sẽ chuyển hoá theo chu trình chuyển sulfur. Trong chu trình này, homocystein kết hợp với serin tạo thành cystathionin, phản ứng này do enzym CBS xúc tác, hoạt động của enzym này phụ thuộc vào vitamin B<sub>6</sub>. Sau đó, cystathionin sẽ bị thủy phân để tạo thành cysteine, cystein tham gia vào quá trình tổng hợp glutathion hoặc chuyển hoá thành sulfat rồi được bài tiết qua nước tiểu [54],[113],[122].

### **1.3.2. Vai trò của vitamin B6, vitamin B12 và acid folic**

Vitamin B6, vitamin B12 và acid folic là những vitamin nhóm B tham gia vào chu trình chuyển hóa homocystein ở gan. Trong đó, vitamin B<sub>12</sub> và acid folic thì tham gia vào cấu tạo của enzym methionin synthase giúp thoái giáng homocystein thành methionine, còn vitamin B6 đóng vai trò là coenzym của enzym CBS, hoạt động của enzym này giúp chuyển hóa homocystein thành cystathionin, sau đó chuyển thành cysteine [111],[122].

Thiếu vitamin B6, vitamin B12 hoặc acid folic sẽ làm giảm quá trình thoái giáng homocystein, từ đó gây tăng homocystein máu, gián tiếp gây xơ vữa động mạch thông qua vai trò của homocystein, một chất đã được khẳng định là nguyên nhân làm tổn thương nội mạc động mạch và thúc đẩy tiến trình xơ vữa động mạch [52], [60].

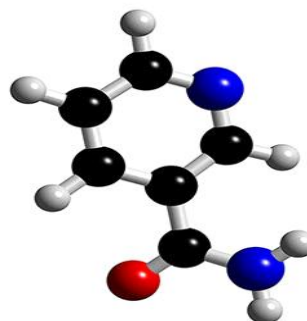
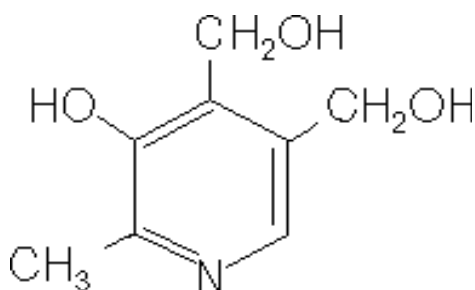


**Hình 1.8.** Chuyển hoá homocystein ở gan

\*Nguồn: theo Robert S.R. và CS (2015)[111].

### 1.3.2.1. Vitamin B<sub>6</sub>

- Tên hóa học là pyridoxine.
- Công thức hóa học: C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>
- Trọng lượng phân tử: 169,18 g/mole



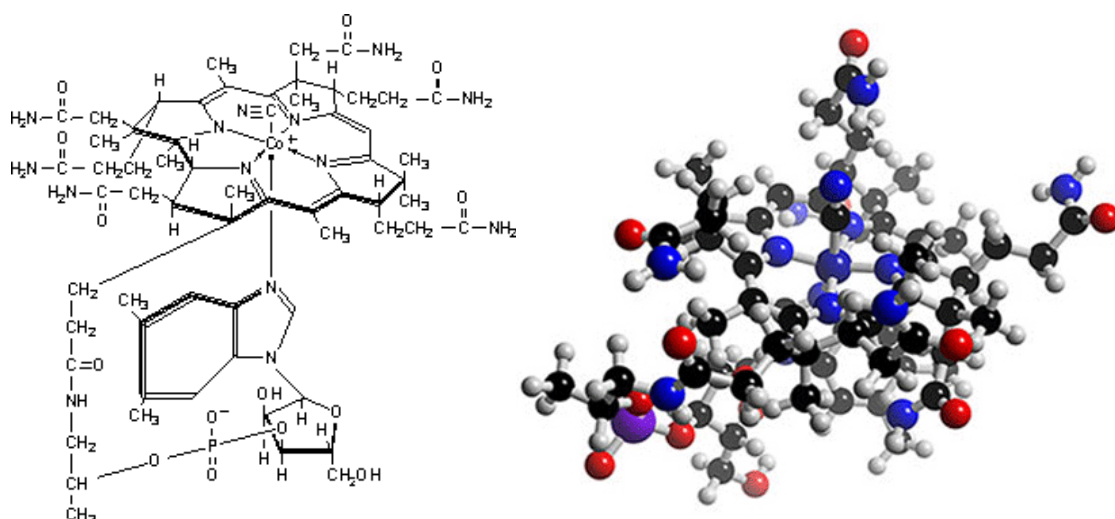
**Hình 1.9.** Công thức hóa học và cấu trúc phân tử của vitamin B<sub>6</sub>

Nguồn: “npalab.com” (2019) [101]

Vitamin B<sub>6</sub> được chỉ định điều trị cho những nhóm đối tượng có nguy cơ cao thiếu hụt vitamin B<sub>6</sub> như: nghiện rượu mãn tính, chạy thận nhân tạo, điều trị thuốc kháng lao isoniazide, thuốc hướng thần và một số loại thuốc khác, phụ nữ có thai, người già, suy dinh dưỡng, người chơi thể thao, ... liều dùng lâu dài trung bình không quá 100mg/ngày, nếu dùng liều cao từ 250mg/ngày kéo dài có thể gây chứng viêm đa dây thần kinh [3].

### 1.3.2.2. Vitamin B<sub>12</sub>

- Tên hóa học: Cyanocobalamin
- Công thức hóa học: C<sub>63</sub>H<sub>88</sub>CoN<sub>14</sub>O<sub>14</sub>P.
- Trọng lượng phân tử: 1355.4 g/mole.



**Hình 1.10.** Công thức hóa học và cấu trúc phân tử của vitamin B<sub>12</sub>

Nguồn: “npalab.com” (2019) [101]

Chỉ định dùng B<sub>12</sub> rất nhiều: Để hỗ trợ chống đau do bệnh thần kinh, đau thần kinh tọa, đau thần kinh cổ, cánh tay, bệnh thần kinh gây đau, viêm dây thần kinh thị giác. Để hoạt hóa chuyển hóa chung, chống mệt mỏi (liều cao), bệnh xơ cứng rải rác, khử độc cyanure, thuốc nhỏ mắt trong viêm kết mạc là vết thương giác mạc. Nhưng nhu cầu sử dụng thường gặp là bổ sung thêm để ngừa tính biến đổi của hoạt động trí tuệ ở những người lớn tuổi, giống như B<sub>9</sub>.

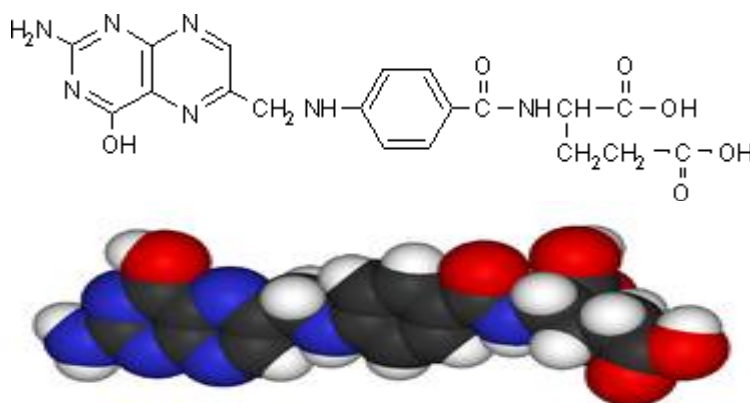
Ở người, không ghi nhận ngộ độc do quá liều, tuy nhiên, nếu người trưởng thành sử dụng liều cao vitamin B<sub>12</sub> kéo dài sẽ xuất hiện kháng thể kháng

vitamin B<sub>12</sub> và có nguy cơ phát triển u ác tính vì tác động của vitamin B<sub>12</sub> lên quá trình phát triển của u.

Ngoài ra, cũng có thể có một vài phản ứng miễn dịch dị ứng (biểu hiện da) sau khi tiêm cùng với những tác dụng phụ như: ngứa, nổi mề đay, đỏ da, trứng cá, nước tiểu có màu đỏ và đau chỗ tiêm, một số người cũng có thể bị dị ứng với vitamin B<sub>12</sub> bằng đường tiêu hóa [3].

### 1.3.2.3. Acid folic

- Tên hóa học: Acid folic.
- Công thức hóa học: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>, bao gồm ba gốc liên kết với nhau là gốc protein, gốc acid paraaminobenzoic và gốc acid glutamic.
- Trọng lượng phân tử: 441.40 g/mole



**Hình 1.11.** Công thức hóa học và cấu trúc phân tử của acid folic

Nguồn: "npalab.com" (2019) [101]

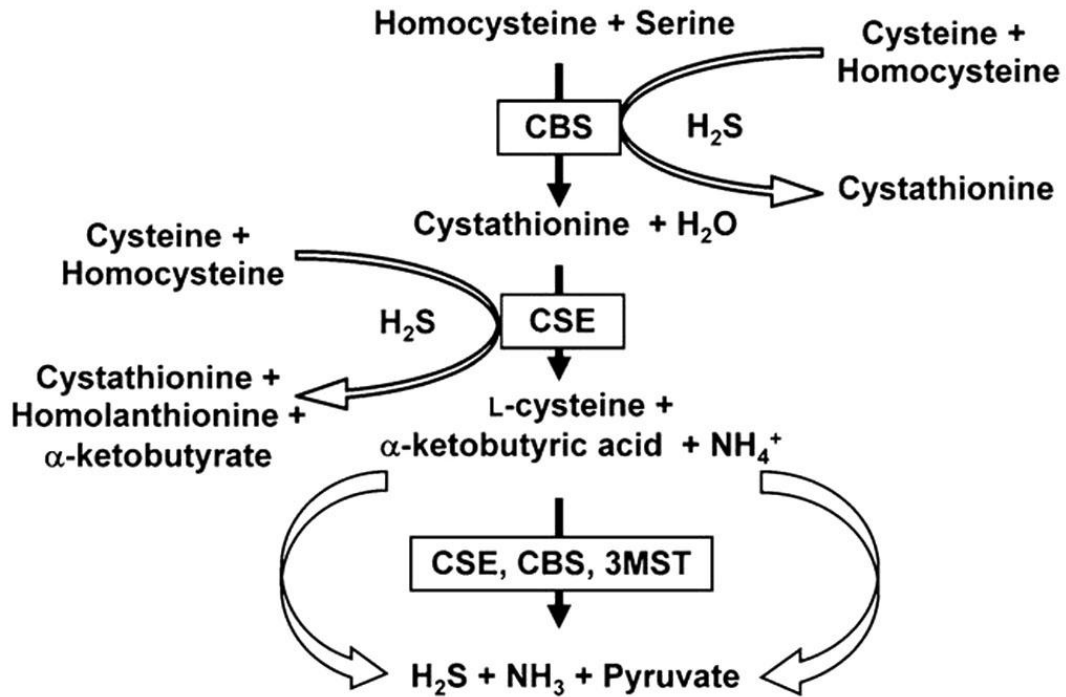
Nhu cầu acid folic hàng ngày khoảng 200-400µg/ngày, tăng nhu cầu trong giai đoạn phụ nữ mang thai và cho con bú khoảng 500-800µmol/ngày. Cụ thể cho các đối tượng như sau: trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ từ 5-50µg/ngày, người lao động cường độ cao khoảng 400µg/ngày, phụ nữ có thai và cho con bú bổ sung thêm 100-200µmol/ngày, trẻ tập đi đến thanh niên từ 50 – 200 µmol/ngày [3].

## 1.4. VAI TRÒ CỦA HOMOCYSTEIN TRONG TĂNG HUYẾT ÁP

Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S), hydrogen sulfide, trong nhiều thập kỷ qua, chỉ được biết đến như một loại khí độc gây hại cho hệ thần kinh trung ương, tuy nhiên, ngày nay H<sub>2</sub>S đã được công nhận là một phân tử khí vận mạch chủ chốt [45],[142].

#### 1.4.1. Homocystein là một tiền chất tổng hợp hydrogen sulfide nội sinh.

Trong điều kiện sinh lý bình thường, homocystein chuyển hóa để tạo ra cysteine, chất nền của hai enzyme phụ thuộc pyridoxol-5'-phosphate (PLP): CBS và cystathionine-  $\gamma$  lyase (CSE) để sản xuất hydrogen sunfide ( $H_2S$ ). (Sơ đồ 1.2)



**Sơ đồ 1.2.** Sơ đồ chuyển hóa homocystein và hình thành hydrogen sunfide nội sinh

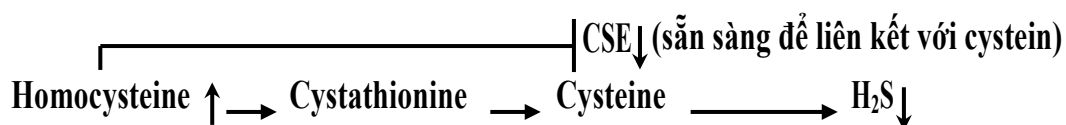
Nguồn: “Cell Biochem Biophys” (2010) [118]

Hydrogen sulfide tạo ra từ L-cystein được xúc tác bởi các men: CBS và/hoặc CSE. Ngày nay, người ta đã phát hiện một loại enzyme độc lập với PLP, đó là 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3-MST) có thể sản xuất ra  $H_2S$  [119],[120]. Không giống như CBS và CSE, 3-MST sử dụng 3-mercaptopyruvate làm chất nền, là chất chuyển hóa của cystein và  $\alpha$ -ketoglutarate ( $\alpha$ -KG) bởi cystein aminotransferase (CAT) để tạo ra  $H_2S$  [120]. Những bằng chứng gần đây cho thấy CSE cũng được phát hiện trong các tế bào nội mô mạch máu và có khả năng tạo ra  $H_2S$  [142] và 3-MST cũng được ghi nhận như là một enzyme sản xuất ra  $H_2S$  trong tế bào nội mô mạch máu [119],[120]. Tuy nhiên,  $H_2S$  cũng có thể được tạo ra bởi phản ứng ngưng tụ giữa cystein và homocystein [121].

Khi nồng độ homocystein trong máu tăng cao sẽ chuyển hóa theo con đường chuyển sulfur và ức chế hoạt động enzyme CSE [48], làm giảm sản xuất  $H_2S$  nội sinh trong cơ thể, dẫn đến tăng huyết áp.

#### 1.4.2. Cystein cạnh tranh với homocystein gây tăng huyết áp

Một số tác giả cho rằng, cả homocystein và cystein đều là hai chất nền để sản xuất ra  $H_2S$ , trong khi CSE thì sử dụng cystein để tạo ra  $H_2S$  nội sinh, khi tăng nồng độ homocystein trong máu, homocystein sẽ cạnh tranh với cystein để liên kết với CSE, do đó sẽ làm giảm sản xuất  $H_2S$  từ cystein thông qua ức chế cơ chất [48]. Phản ứng xảy ra như sau:



Hơn nữa, homocystein hóa protein là một phản ứng chính với sự hiện diện của thiolactone và homocysteinylolation sẽ phá hủy protein, làm cho hoạt động của CSE bị suy giảm nghiêm trọng dẫn đến việc tạo ra  $H_2S$  bị cũng bị suy giảm từ cả cystein và homocystein, hậu quả là gây tăng huyết áp.

#### 1.4.3. Vai trò của $H_2S$ trong rối loạn chức năng mạch máu và THA

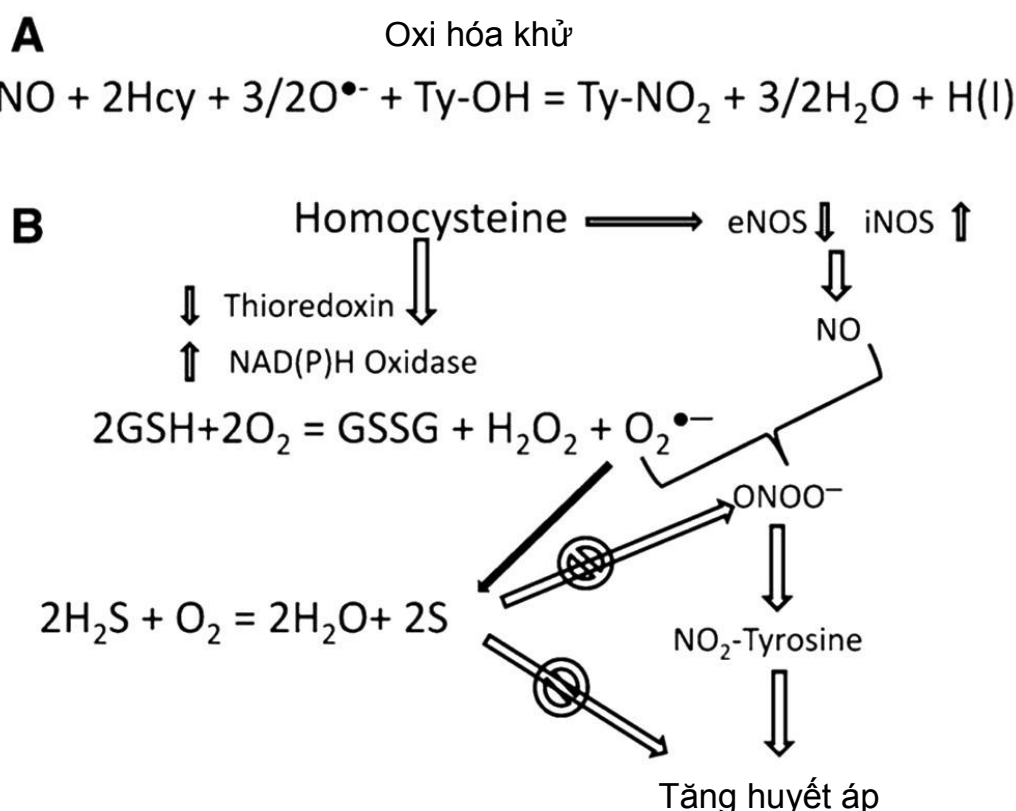
Nhiều nghiên cứu đã cho thấy vai trò của homocystein gây nên các rối loạn chức năng mạch máu, trong khi rối loạn chức năng mạch máu, bao gồm cả rối loạn chức năng nội mô và phì đại thành mạch đều là những yếu tố gây tăng huyết áp [56],[75].

Homocystein tăng cao sẽ hoạt hóa men metalloproteinase, làm phân giải collagen, thay đổi các thành phần của các tế bào cơ bên dưới, dẫn đến rối loạn chức năng mạch máu và tăng huyết áp. Nhiều nghiên cứu thực nghiệm trên chuột cho thấy, tăng homocystein máu không chỉ làm suy yếu nội mạc thông qua stress oxy hóa mà còn làm suy yếu CSE/ $H_2S$  gây tăng huyết áp, đồng thời cũng cho thấy vai trò quan trọng của  $H_2S$  để bình thường hóa huyết áp do tăng homocystein máu [83],[118],.



#### 1.4.4. Tăng homocystein máu ảnh hưởng lên sự hình thành của nitrotyrosine gây tăng huyết áp

Homocystein ức chế sự tăng trưởng tế bào, làm giảm mật độ tế bào và làm giảm quá trình tổng hợp DNA của các tế bào nội mô mạch máu, ngoài ra nó còn làm giảm khả dụng sinh học của NO có nguồn gốc từ nội mô mạch máu. Cơ chế làm giảm khả dụng sinh học của NO bao gồm: (1) Homocystein làm giảm thioredoxin và làm tăng NAD(P)H oxidase dẫn đến việc tạo ra superoxide; (2) mức độ homocystein tăng cao cũng làm giảm sự tạo ra H<sub>2</sub>S nội sinh, do đó làm tăng stress oxy hóa; (3) superoxide phản ứng với NO tạo thành peroxynitrite (ONOO<sup>-</sup>); (4) peroxynitrite phản ứng với dư lượng protein tyrosine dẫn đến thay đổi protein. Homocystein tác động lên eNOS và iNOS để tạo ra NO, phản ứng của NO và tyrosine tạo thành peroxynitrite và gây ra quá trình nitrosyl hóa dư lượng protein tyrosine và dẫn đến tăng huyết áp [118]. (Sơ đồ 1.3).



**Sơ đồ 1.3.** A. Giảm oxy hóa và sự hình thành của nitrotyrosine bởi homocystein. B. Homocystein gây giảm thioredoxin và tăng sản xuất superoxide bằng cách tạo ra NAD(P)H oxidase.

Nguồn: “Cell Biochem Biophys” (2010) [118]

#### **1.4.5. Homocystein gây tăng sinh tế bào cơ trơn mạch máu và vai trò điều chỉnh của H<sub>2</sub>S**

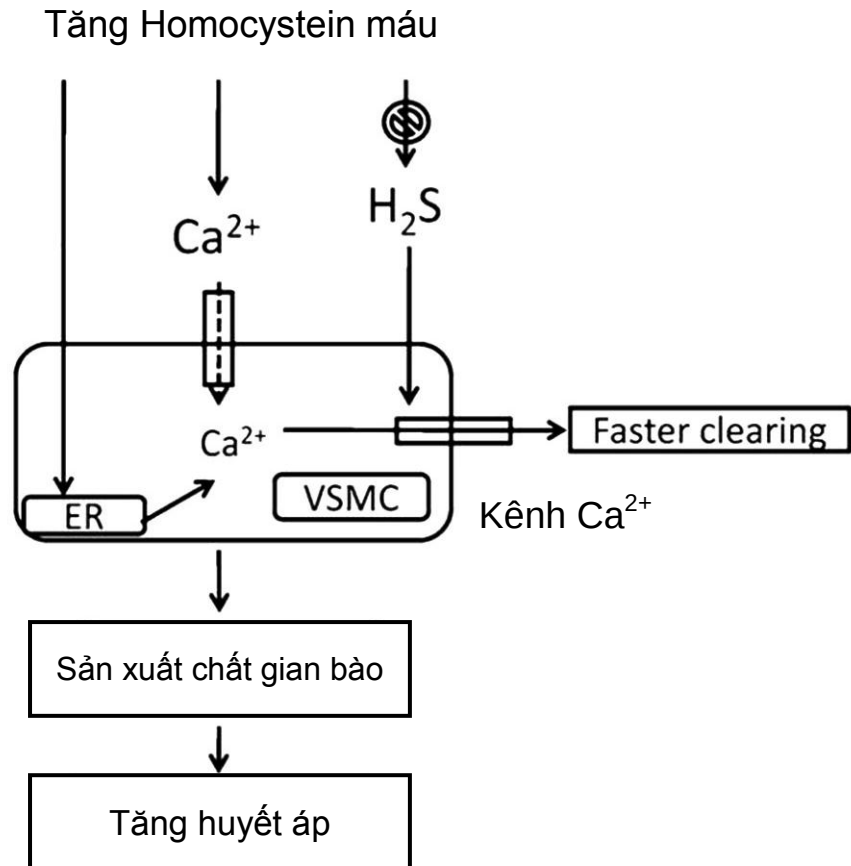
Homocystein tăng cao trong máu làm giảm khả dụng sinh học của NO và làm tăng stress oxy hóa. Điều này ức chế sự giãn mạch và gây tăng huyết áp. Giãn mạch phụ thuộc rất nhiều vào sự phối hợp nhịp nhàng giữa tế bào nội mô và tế bào cơ trơn, sức cản động mạch sẽ tăng lên cùng với sự tăng sinh của các tế bào này. Một trong những cơ chế sinh lý bệnh của tăng huyết áp liên quan đến tăng homocystein máu là sự tăng sinh của tế bào cơ trơn làm thay đổi tính chất đàn hồi của thành mạch. Mặt khác, do homocystein cạnh tranh với cystein để liên kết với CSE, cho nên tăng homocystein máu sẽ làm giảm hoạt động CSE, quá trình tạo ra H<sub>2</sub>S cũng sẽ bị giảm. Ngoài ra, homocystein còn làm tăng tổng hợp collagen và làm tăng độ dày lớp trung mạc, làm giảm tỉ lệ elastin/collagen, giảm tính đàn hồi của mạch máu dẫn đến tăng sức cản mạch máu toàn thân và tăng huyết áp động mạch kéo dài [118].

#### **1.4.6. Điều hòa Canxi (Ca<sup>2+</sup>), lắng đọng collagen và tăng huyết áp**

Điều hòa canxi nội bào đóng một vai trò quan trọng trong tăng huyết áp. Quá tải canxi cấp tính trong tế bào nội mô mạch máu làm tăng sức cản ngoại biên, co mạch và tăng huyết áp. Sự gia tăng canxi sẽ phá hủy tính toàn vẹn cấu trúc của động mạch và thành động mạch. Tăng canxi máu cũng thúc đẩy quá trình tổng hợp và lắng đọng collagen trong thành mạch. Khi tăng homocystein, collagen có thể bị oxy hóa và lắng đọng ở gian bào. Collagen và elastin là hai thành phần chính của mô liên kết, sự cân bằng nội môi của hai loại protein này giúp điều chỉnh sự đàn hồi thích hợp của lưu lượng máu qua các mạch máu. Sự mất cân bằng giữa elastin và collagen sẽ phá hủy tính đàn hồi thích hợp của mạch máu, đồng thời sự lắng đọng collagen quá mức sẽ gây ra cứng mạch và xơ hóa. Điều này làm tăng sức cản mạch máu dẫn đến tăng huyết áp [103],[118].

Ảnh hưởng của tăng homocystein máu trong sản xuất collagen có liên quan đến điều hòa Ca<sup>2+</sup> nội bào và được điều khiển trung gian bởi nhiều

đường truyền tín hiệu trong tế bào nội mô mạch máu. Chúng bao gồm protein kinase C, nitric oxide synthase (NOS), phospholipase A<sub>2</sub>, HMG co-A reductase, tyrosine kinase và kênh canxi [118]. (Sơ đồ 1.4).

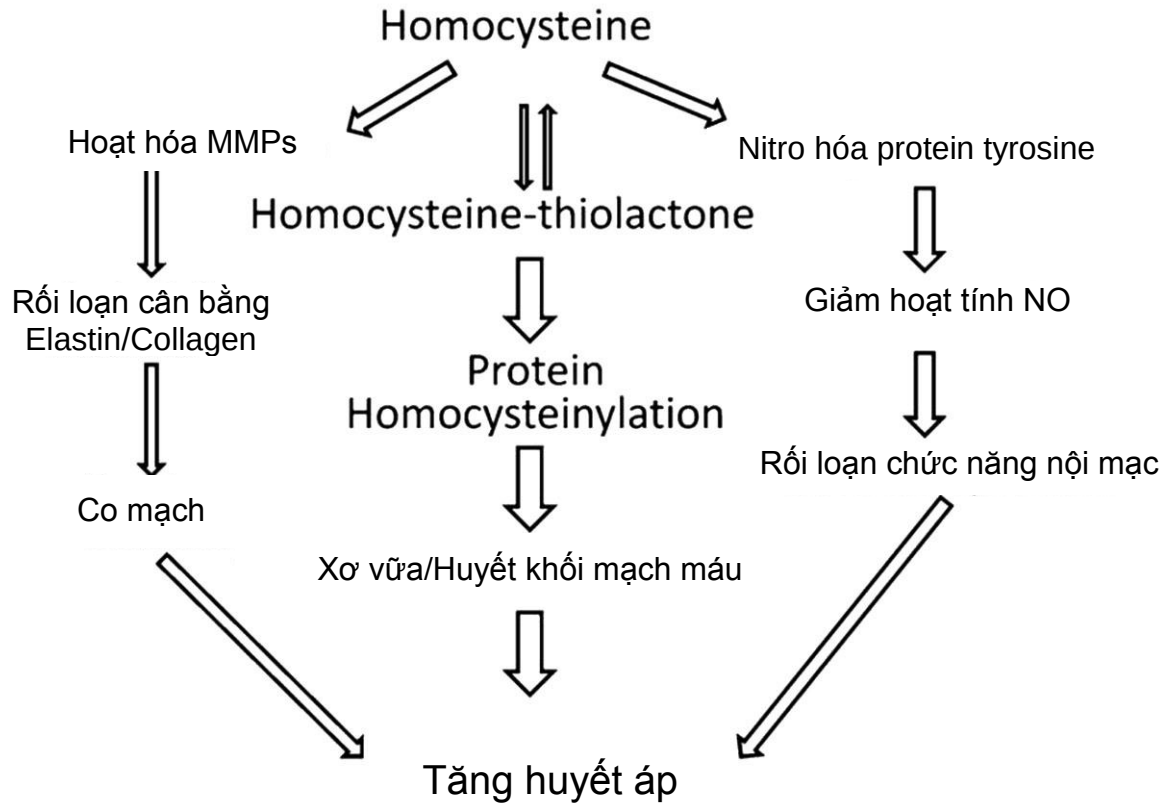


*Sơ đồ 1.4. Homocystein gia tăng phóng thích  $Ca^{2+}$  nội bào và sản xuất chất nền ngoại bào dẫn đến co thắt và xơ cứng mạch máu.*

*Nguồn: “Cell Biochem Biophys” (2010) [118]*

#### **1.4.7. Tầm quan trọng của H<sub>2</sub>S đối với độ bền mạch máu**

Tăng homocystein gây mất cân bằng elastin/collagen ở gian bào và cấu trúc tế bào nội mô mạch máu, làm tổn thương nội mô và mất đáng kể NO có nguồn gốc nội mô, làm tăng tổng hợp và lắng đọng collagen, gia tăng các yếu tố tăng trưởng mô liên kết của tế bào nội mô mạch máu. Homocystein góp phần vào sự tiến triển của chứng xơ vữa động mạch dẫn đến tăng huyết áp (Sơ đồ 1.5).



**Sơ đồ 1.5.** Sơ đồ kích hoạt MMP homocystein, homocystein hóa protein và rối loạn chức năng nội mô gây tăng huyết áp

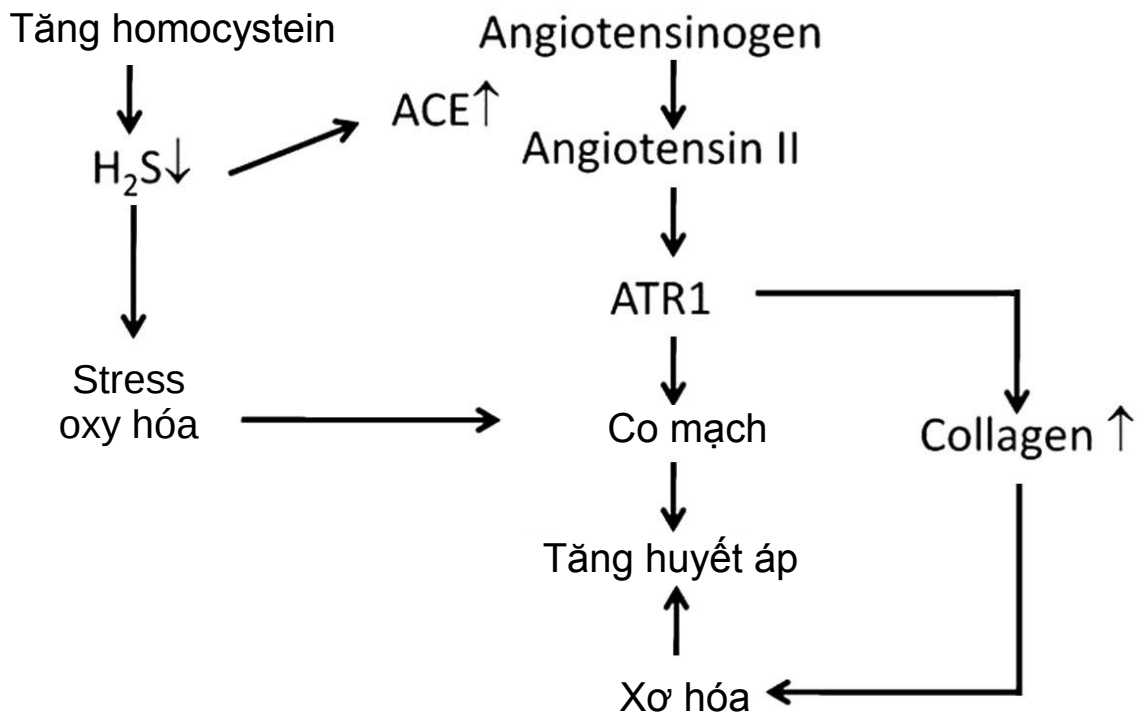
Nguồn: “Cell Biochem Biophys” (2010) [118]

Tăng huyết áp là kết quả của sự co mạch kéo dài, tăng trưởng cơ trơn và tái tạo gian bào của thành động mạch. Sự mất cân bằng tỉ lệ elastin/collagen gây ra rối loạn chức năng mạch máu. Sự lắng đọng collagen quá mức hoặc biến đổi oxy hóa collagen trong màng đáy có thể gây ra xơ cứng mạch máu và tăng huyết áp. Các MMP làm suy giảm collagen và elastin protein ngoại bào, nhưng tốc độ biến đổi của collagen nhanh hơn elastin trong gian bào gây ra cứng mạch máu và tăng huyết áp [118].

#### **1.4.8. Mối liên quan giữa tăng homocystein máu, Angiotensin và tăng huyết áp**

Angiotensin II là một peptide chính của chu trình chuyển hóa renin - angiotensin, việc kích hoạt thụ thể angiotensin 1 (AT<sub>1</sub>) sẽ dẫn đến việc sản xuất các sản phẩm oxy hóa. Các nghiên cứu gần đây đã chứng minh homocystein kích hoạt thụ thể AT<sub>1</sub>, kích hoạt MMP-9 làm tăng tổng hợp

collagen trong các tế bào nội mô mạch máu [117]. Laggner và cộng sự [82] cũng cho thấy  $H_2S$  có vai trò ức chế hoạt động của enzyme chuyển đổi angiotensin (ACE) của các tế bào nội mô. Do đó, khi tăng homocystein máu, giảm  $H_2S$  sẽ thúc đẩy hoạt động của ACE dẫn đến điều chỉnh tăng angiotensin II và gây tăng huyết áp (Sơ đồ 1.6) .



*Sơ đồ 1.6. Sơ đồ mối quan hệ của tăng homocystein máu, giảm  $H_2S$  và điều chỉnh tăng angiotensin có thể phát triển tăng huyết áp*

*Nguồn: “Cell Biochem Biophys” (2010) [118]*

### 1.5. ĐIỀU TRỊ TĂNG HOMOCYSTEIN MÁU Ở BỆNH NHÂN THA

Cho đến nay, đã có nhiều nghiên cứu quốc tế và một vài nghiên cứu trong nước về nồng độ homocystein máu trên bệnh nhân tăng huyết áp, nhưng chưa có nhiều nghiên cứu về điều trị tăng homocystein máu trên bệnh nhân THA. Baszczuk A. và cộng sự (2017) tiến hành nghiên cứu đánh giá tác động của việc bổ sung acid folic 15mg mỗi ngày trong 45 ngày lên nồng độ homocystein, cholesterol toàn phần (TC), HDL- và LDL-cholesterol, triglycerid (TG), apoprotein AI (apoAI) và apoprotein B (apoAI) ở bệnh nhân bị tăng huyết áp nguyên phát. Tác giả nhận thấy nồng độ homocystein đã giảm 24,5%

(từ 10,68  $\mu\text{mol/L}$  xuống còn 8,06  $\mu\text{mol/L}$ ), song song với việc tăng 8,1% nồng độ HDL-cholesterol (từ 1,35 mmol/L lên 1,46 mmol/L), cũng như tăng nồng độ AI apoprotein và giảm nồng độ apoprotein B [42].

Một phân tích tổng hợp các thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát để đánh giá hiệu quả của việc bổ sung acid folic ở bệnh nhân tăng huyết áp và tăng homocystein máu, bao gồm các thử nghiệm đánh giá tác dụng của trị liệu acid folic kết hợp với điều chống tăng huyết áp so với chỉ dùng hạ huyết áp đơn thuần. Sáu mươi lăm nghiên cứu bao gồm 7887 bệnh nhân đáp ứng tất cả các tiêu chí nhận vào nghiên cứu. Trong số đó, 49 thử nghiệm đã báo cáo hiệu quả đáng kể của liệu pháp phối hợp trong việc hạ huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương so với chỉ dùng thuốc hạ huyết áp, đồng thời, việc bổ sung acid folic cũng đã làm giảm rõ nồng độ homocystein trong máu [129].

## **1.6. NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI**

### **1.6.1. Nghiên cứu ở nước ngoài**

Nghiên cứu của Chambers J.C. và cộng sự (2000) trên những bệnh nhân bệnh mạch vành cho thấy, chỉ sau 8 tuần sử dụng 5 mg acid folic và 1 mg vitamin B<sub>12</sub> mỗi ngày nồng độ trung bình của homocystein đã giảm từ 13,0  $\mu\text{mol/l}$  xuống còn 9,3  $\mu\text{mol/l}$  [47].

Theo nghiên cứu dịch tễ học của Adachi H. và cộng sự tại Nhật (2002), trong số 1.111 trường hợp (452 nam, 659 nữ), tuổi trung bình  $63 \pm 10$  tuổi (tuổi thấp nhất là 40 tuổi, tuổi cao nhất là 94 tuổi) có nồng độ homocystein máu trung bình là 10,9  $\mu\text{mol/L}$  [35].

Lim H.S. và CS (2002), nghiên cứu nồng độ homocystein, acid folic và vitamin B<sub>12</sub> huyết tương trên 195 người Hàn Quốc, có độ tuổi từ 23 – 72 tuổi, trong đó có 99 nam và 96 nữ. Nồng độ homocystein ở nam giới trung bình là  $11,18 \pm 3,88 \mu\text{mol/L}$ , cao hơn nữ giới là  $9,20 \pm 2,65 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0,001$ ). Khi tuổi tăng thì nồng độ homocystein có khuynh hướng cao hơn ở nữ. Nồng độ acid folic nam giới là  $6,47 \pm 3,06 \text{ ng/ml}$  thấp hơn nữ giới là  $7,96 \pm 3,55 \text{ ng/ml}$  ( $p < 0,01$ ). Nồng độ vitamin B<sub>12</sub> ở nam giới là  $537,0 \pm 222,0 \text{ pg/ml}$ , thấp hơn

nữ giới là  $664,1 \pm 309,8$  pg/ml ( $p < 0,01$ ). Nồng độ acid folic  $< 3,0$  ng/ml chiếm tỉ lệ 6,1% ở nam và 2,1% ở nữ. Nồng độ vitamin B<sub>12</sub>  $< 150$  pg/ml ở nam giới là 2,0% và nữ giới là 1,0%. Mối tương quan nghịch giữa homocystein và acid folic được xác định với  $r = -0,37249$ ,  $p < 0,001$ ; giữa homocystein và vitamin B<sub>12</sub> với  $r = -0,2256$ ,  $p < 0,01$  [89].

Marcucci R và cộng sự theo dõi 56 người được cấy ghép thận sử dụng 5mg acid folic, 50 mg vitamin B<sub>6</sub> và 400µg vitamin B<sub>12</sub> mỗi ngày trong 6 tháng nhận thấy nồng độ homocystein máu trung bình đã giảm từ 20,8µmol/l xuống còn 9,3µmol/l, trong khi ở nhóm chứng thì không thay đổi [94].

Nghiên cứu của Hassan A. và cộng sự (2004) trên 172 người ở nhóm chứng không bị đột quỵ, không bị nhồi máu cơ tim hoặc không sử dụng các thuốc làm tăng homocystein máu cũng cho thấy nồng độ homocystein máu trung bình là 12,01µmol/L [67].

Selhub (1993) đã nghiên cứu trên 1.160 đối tượng nhận thấy nồng độ homocystein máu trung bình cho tất cả các đối tượng từ 67 tuổi trở lên là 11,9µmol/L. Nồng độ homocystein máu ở nam cao hơn nữ và tăng dần theo tuổi. Nồng độ homocystein máu tăng dần theo tuổi có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) cho cả nam và nữ ngay sau khi đã hiệu chỉnh nồng độ các vitamin trong máu. Dữ liệu từ NHANES III cũng chứng minh nồng độ homocystein máu tăng dần theo tuổi, đồng thời cho thấy có rất ít sự khác biệt giữa các nhóm chủng tộc. Cũng theo Wilson PWF, mối liên quan dịch tễ học giữa nồng độ homocystein máu với các vitamin là một vấn đề thời sự. Nhóm bệnh nhân tuổi từ 67 đến 96 tuổi được phân chia nhóm nghiên cứu theo nồng độ của acid folic máu: rất thấp, thấp, cao thì nồng độ homocystein máu trung bình lần lượt là 15,6µmol/L, 13,7µmol/L và 11µmol/L tương ứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$  [116].

Assanelli D. và CS (2004) nghiên cứu việc bổ sung acid folic và vitamin E ảnh hưởng lên homocystein máu, chức năng nội mạc và khả năng chống

oxy hóa trong nhồi máu cơ tim của người trẻ. Một thử nghiệm ngẫu nhiên đã được thực hiện ở 30 bệnh nhân trẻ có nhồi máu cơ tim cấp tính và nồng độ homocystein trong huyết tương cao. Can thiệp điều trị bao gồm liều cao acid folic đơn thuần (nhóm A) hoặc kết hợp với vitamin E (nhóm B) trong ba tháng. Các kết quả đánh giá chính là chức năng nội mạc, khả năng chống oxy hóa trong huyết thanh và nồng độ homocystein máu. Kết quả cho thấy việc bổ sung acid folic làm giảm nồng độ homocystein trong huyết tương ở cả hai nhóm bằng 41% so với giá trị ban đầu có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Cải thiện đáng kể chức năng nội mô [từ 0,322 (0,03) đến 0,450 (0,02) mm trong nhóm A và từ 0,338 (0,03) đến 0,584 (0,04) mm trong nhóm B] [38].

Năm 2005, Van Guelpen B. và CS đã tiến hành nghiên cứu thuần tập về nồng độ acid folic, vitamin B<sub>12</sub> trên bệnh nhân chảy máu não và nhồi máu não. Trong tổng số 458 bệnh nhân đột quỵ não, nhồi máu não là 334 bệnh nhân và chảy máu não là 62 bệnh nhân. Nhóm nhồi máu não tuổi trung bình là 55,1 năm, nhóm chảy máu não tuổi trung bình 54,8 năm. Nhóm đột quỵ nhồi máu não có nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trung bình 316 pg/ml, acid folic là 7,2 nmol/L; nhóm đột quỵ chảy máu não, nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trung bình là 308pg/ml, acid folic là 7,1nmol/L. Nồng độ acid folic có mối tương quan nghịch mức độ vừa với homocystein ( $r = -0,42$  và  $p < 0,001$ ); nồng độ vitamin B<sub>12</sub> có mối tương quan nghịch mức độ yếu với homocystein ( $r = -0,217$  và  $p < 0,001$ ) [126].

Hosseini F. và CS (2006) nghiên cứu nồng độ homocystein, acid folic và vitamin B<sub>12</sub> huyết tương trên người lớn khỏe mạnh ở Iran, đây cũng là một phần của nghiên cứu điều tra nguy cơ bệnh tim mạch trong cộng đồng người Iran. Tổng số người tham gia nghiên cứu là 1.214 người, 35,3% là nam và 64,7% là nữ, tuổi từ 25 – 64 tuổi. Tỷ lệ tăng homocystein >15  $\mu\text{mol/L}$  ở nam giới là 73,1% và nữ là 41,07%, khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0,0001$ . Nồng độ homocystein trung bình ở nam là  $19,02 \pm 1,46 \mu\text{mol/L}$  và nữ là  $14,05 \mu\text{mol/L}$ , khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Tỷ lệ giảm acid folic ở nam giới là



98,67% và nữ giới là 97,92%. Tỷ lệ giảm vitamin B12 ở nam giới 26,32% và nữ giới 27,2%. Có mối tương quan nghịch giữa homocystein với acid folic ( $r = -0,27$ ,  $p < 0,001$ ) và vitamin B<sub>12</sub> ( $r = -0,19$ ,  $p < 0,001$ ) [60].

Weikert C. và CS (2007), tiến hành nghiên cứu thuần tập về nồng độ các vitamin nhóm B với nguy cơ đột quỵ thiếu máu não và cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua. Nghiên cứu tiến hành tại châu Âu, tiến hành theo dõi trên 25.770 người tình nguyện tham gia, tuổi từ 35 đến 65, theo dõi từ năm 1994 đến 1998, trung bình  $6,0 \pm 1,5$  năm. Có 779 trường hợp xuất hiện bệnh tim mạch và 188 người xuất hiện đột quỵ nhồi máu não hoặc cơn thiếu máu não. Nồng độ homocystein trung bình  $9,7 \mu\text{mol/L}$ ; nồng độ acid folic  $11,6\text{ng/ml}$ ; nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trung bình  $260 \text{ pg/ml}$ . Nồng độ acid folic và vitamin B<sub>12</sub> có mối liên quan yếu với nồng độ homocystein máu, đối với acid folic thì hệ số tương quan  $r = -0,32$ ,  $p < 0,001$ , còn đối với vitamin B<sub>12</sub> thì  $r = -0,21$  và  $p < 0,001$ . Không có mối liên quan giữa vitamin B<sub>6</sub> với tăng homocystein ( $r = -0,08$  và  $p < 0,01$ ) [133].

Alina Atif và Cs (2008) đã tiến hành nghiên cứu nồng độ homocystein huyết tương trên 100 bệnh nhân tăng huyết áp có tuổi trung bình là  $44,86 \pm 1,15$  không tiền sử xơ vữa động mạch và đái tháo đường, tác giả ghi nhận nồng độ homocystein trung bình trong huyết tương của bệnh nhân trong nghiên cứu này là  $18,77 \pm 1,9$  và tỷ lệ tăng nồng độ homocystein trong nghiên cứu này là 80% [39].

Lee M. và CS (2010), tiến hành nghiên cứu phân tích gộp về hiệu quả điều trị giảm nồng độ homocystein trong máu của acid folic để dự phòng đột quỵ não. Tổng số có 13 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, bao gồm 39.005 người được sử dụng liệu pháp acid folic để giảm homocystein máu. Kết quả phân tích cho thấy, việc bổ sung acid folic mang lại lợi ích vừa phải trong dự phòng đột quỵ não nguyên phát, đặc biệt acid folic phối hợp với vitamin nhóm B ở nam giới [86].

Xin Y.I. và CS (2014), tiến hành một nghiên cứu bằng phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên để xác định ảnh hưởng của việc bổ sung acid folic đến chức năng nội mạc và nồng độ homocystein huyết tương ở bệnh nhân bệnh động mạch vành. Trong số 377 bệnh nhân trong nghiên cứu phân tích này, có 191 bệnh nhân được bổ sung acid folic và 186 bệnh nhân dùng giả dược. Các tác giả nhận thấy bổ sung hàng ngày 5mg acid folic trong thời gian trên 4 tuần cải thiện đáng kể chức năng nội mạc động mạch và giảm nồng độ homocystein huyết tương [143].

#### **1.6.2. Nghiên cứu ở trong nước**

Nguyễn Hữu Khoa Nguyên, Đặng Vạn Phước (2003) nghiên cứu 86 bệnh nhân bệnh động mạch vành, được chụp mạch thấy có ít nhất một động mạch vành hẹp trên 50% đường kính và 78 người chứng không hẹp động mạch vành. Các tác giả kết luận, nồng độ homocystein máu trung bình ở nhóm bệnh nhân hẹp động mạch vành cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) [23].

Lê Thị Thủy Tùng, Đặng Vạn Phước (2003) nghiên cứu 110 bệnh nhân bệnh động mạch vành và 38 người nhóm chứng không hẹp động mạch vành, các tác giả kết luận, nồng độ homocystein máu trung bình ở nhóm bệnh nhân hẹp động mạch vành cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ), đồng thời cho thấy có mối tương quan tuyến tính thuận giữa nồng độ homocystein máu trung bình với độ nặng bệnh mạch vành [33].

Đào Bùi Quý Quyền và Đặng Vạn Phước (2006) cũng đã nghiên cứu 120 bệnh nhân suy thận mạn tính mức độ từ nhẹ đến nặng, chưa dùng các phương pháp điều trị thay thế. Các tác giả kết luận có mối liên quan chặt chẽ giữa sự suy giảm chức năng thận và tình trạng tăng nồng độ homocystein máu trung bình, mức tăng nồng độ homocystein máu trung bình thay đổi tùy thuộc mức độ suy thận [24].

Nguyễn Đức Hoàng (2006) nghiên cứu trên 108 bệnh nhân đột quỵ và 108 người bình thường đã kết luận rằng, nồng độ homocystein máu trung bình ở nhóm bệnh nhân đột quỵ cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê [10].

Huỳnh Văn Nhuận (2009) nghiên cứu trên 89 bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối lọc máu bằng thận nhân tạo chu kỳ và 40 người ở nhóm chứng cho thấy: bệnh nhân suy thận mạn lọc máu bằng thận nhân tạo có tỉ lệ tăng homocystein máu là 89,89%, nồng độ homocystein trung bình ở nhóm có suy thận mạn cao hơn nhóm chứng, ở nhóm có THA cao hơn nhóm không THA, ở nhóm có suy tim cao hơn nhóm không có suy tim, những khác biệt này đều có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Đồng thời, tác giả cũng nhận thấy lọc máu bằng thận nhân tạo chu kỳ kết hợp với điều trị bằng uống acid folic 5mg/ngày, vitamin B<sub>6</sub> 100mg/ngày và tiêm bắp vitamin B<sub>12</sub> 1000μg sau mỗi lần lọc máu làm giảm nồng độ homocystein máu có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, trong khi lọc máu đơn thuần không làm giảm homocystein máu [21].

Nghiên cứu của Cao Phi Phong (2006) về mối tương quan giữa tăng nồng độ homocystein và nhồi máu não do huyết khối động mạch lớn và nhỏ trên 220 bệnh nhân nhồi máu não và 230 người ở nhóm chứng; tuổi trung bình nhóm bệnh là  $60,7 \pm 11,9$  năm. Nồng độ homocystein trung bình ở nhóm bệnh là  $13,28 \pm 5,49 \mu\text{mol/L}$ , cao hơn nhóm chứng là  $9,67 \pm 3,07 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0,001$ ); tỉ lệ tăng homocystein nhóm bệnh là 25,5% và nhóm chứng là 3,9% với  $p < 0,0001$  [22].

Ngô Thị Hiếu (2014) nghiên cứu trên 97 bệnh nhân THA điều trị tại khoa Nội tim mạch Bệnh viện A Thái Nguyên có độ tuổi trung bình là  $64,5 \pm 10,8$  tuổi, tuổi thấp nhất là 43 tuổi và cao nhất 97 tuổi, nhận thấy nồng độ homocystein trung bình là  $19,30 \pm 13,92 \mu\text{mol/L}$ , nam cao hơn nữ và tăng dần theo tuổi. Nồng độ homocystein cũng tăng dần theo các mức độ tăng huyết áp ( $p < 0,05$ ). Tỉ lệ tăng nồng độ homocystein huyết tương ( $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ ) là 77,3%. Tác giả cũng nhận thấy có tương quan thuận chặt chẽ giữa huyết áp

tâm thu ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,01$ ), huyết áp tâm trương ( $r = 0,6$ ,  $p < 0,01$ ) và huyết áp trung bình ( $r = 0,82$ ,  $p < 0,01$ ) với nồng độ homocystein huyết tương [7].

Nguyễn Văn Tuấn (2015) nghiên cứu trên 120 bệnh nhân bị đột quỵ nhồi máu não và 136 người ở nhóm chứng đã rút ra kết luận: nồng độ homocystein trong máu trung bình ở nhóm nghiên cứu là  $18,09 \pm 12,13 \mu\text{mol/L}$  cao hơn nhóm chứng là  $12,88 \pm 4,78 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0,0001$ ); Nồng độ homocystein ở nam ( $19,17 \pm 11,86 \mu\text{mol/L}$  cao hơn so với  $16,53 \pm 12,47 \mu\text{mol/L}$  ở nữ, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  [32].

## Chương 2

# ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu là nam và nữ từ 60 tuổi trở lên khám và điều trị ngoại trú tại Bệnh viện đa khoa trung tâm Tiền Giang, chia thành hai nhóm: nhóm có tăng huyết áp và nhóm không tăng huyết áp được lựa chọn đồng thời cùng độ tuổi.

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Nhóm đối tượng có tăng huyết áp (nhóm bệnh): Chúng tôi chọn trên những bệnh nhân là nam và nữ từ 60 tuổi trở lên đến khám bệnh tại Khoa khám bệnh Bệnh viện đa khoa Trung tâm Tiền Giang có HATT  $\geq 140$  mmHg và/hoặc HATTr  $\geq 90$  mmHg; hoặc đã được chẩn đoán THA từ trước đang điều trị ngoại trú tại Bệnh viện đa khoa trung tâm Tiền Giang, bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Nhóm đối tượng không tăng huyết áp (nhóm chứng): Chúng tôi chọn những đối tượng là nam và nữ từ 60 tuổi trở lên đến khám bệnh hoặc khám sức khỏe tại Khoa khám bệnh Bệnh viện đa khoa Trung tâm Tiền Giang không có tiền sử THA, có HATT  $< 140$  mmHg và HATTr  $< 90$  mmHg, có độ tuổi và giới tính tương đồng với nhóm bệnh nhân THA, đối tượng đồng ý tham gia nghiên cứu.

#### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Những đối tượng sau đây không được nhận vào nghiên cứu cho cả nhóm bệnh và nhóm chứng:

- Đối tượng có tiền sử đái tháo đường hoặc xét nghiệm đường huyết lúc đói  $\geq 7$  mmol/l [2].

- Đối tượng béo phì: dựa vào số đo vòng eo, chỉ số eo/mông, chỉ số khối cơ thể (BMI).

- Đối tượng có rối loạn lipid máu: dựa vào xét nghiệm cholesterol toàn phần, triglycerid, LDL – C, HDL – C.

- Đối tượng có tiền sử hoặc đang mắc bệnh mạch vành: dựa vào bộ câu hỏi ROSE và kết quả điện tâm đồ [9],[18].
- Đối tượng mới xuất hiện tai biến mạch máu não trong vòng 02 tháng.
- Đối tượng có độ lọc cầu thận ước tính theo MDRD  $<60\text{ml/phút}/1,73\text{m}^2\text{da}$ .
- Đối tượng mắc bệnh Goutte theo tiêu chuẩn ARC/UELAR năm 2015 [5].
- Đối tượng có tiền sử, hoặc đang bệnh luput ban đỏ, vẩy nến, nhược giáp.
- Đối tượng đang mắc bệnh ung thư.
- Đối tượng đang được cấy ghép tạng.
- Đối tượng đang sử dụng các thuốc làm tăng homocystein máu như: Methotrexat, cyclosporin, phenytoin, carbamazepin, theophyline, cholestyramin, colespitol, acid nicotinic, lợi tiểu thiazid.
- Đối tượng đang sử dụng vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, acid folic trong vòng hai tháng.
- Đối tượng không đồng ý tham gia nghiên cứu.

## 2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu [17],[25],[31].

- Nghiên cứu bệnh chứng và nghiên cứu tương quan.
- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Đa khoa trung tâm Tiền Giang.
- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 04/2017 – 04/2018.

### 2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức:

$$N \geq \frac{(Z_{1-\alpha/2})^2 \cdot P \cdot (1-P)}{\varepsilon^2}$$

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$  là giá trị tương ứng với độ tin cậy cho nghiên cứu này là 95%.

$P = 0,8$  là tỉ lệ người cao tuổi tăng huyết áp có nồng độ homocystein máu cao dựa theo nghiên cứu của Ngô Thị Hiếu (2014) [7] và của Alina Atif (2008) [39].

$\varepsilon = 0,08$  là độ chính xác mong muốn trong nghiên cứu này.

Tính ra được cỡ mẫu là:

$$N \geq \frac{1,96 \times 1,96 \times 0,8 \times 0,2}{0,08 \times 0,08} \geq 97 \text{ người.}$$

Như vậy chúng tôi cần tối thiểu 97 người ở nhóm bệnh và 97 người ở nhóm chứng .

### **2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu (sơ đồ 2.1)**

#### **2.2.3.1. Lựa chọn đối tượng vào nhóm nghiên cứu:**

- Nhóm bệnh: chúng tôi lựa chọn những bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên đã được chẩn đoán THA đến tái khám, điều trị định kỳ tại Khoa khám bệnh Bệnh viện đa khoa Trung tâm Tiền Giang và những bệnh nhân mới được chẩn đoán THA lần đầu để tư vấn và mời tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu ký tên vào Giấy đồng ý tham gia nghiên cứu (phụ lục 1) và nhận Thư mời khám sức khỏe (phụ lục 2).

- Nhóm chứng: chúng tôi lựa chọn những bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên không THA đến khám, điều trị các bệnh nội khoa khác tại Khoa khám bệnh Bệnh viện đa khoa Trung tâm Tiền Giang thực hiện tư vấn và mời tham gia nghiên cứu, bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu ký tên vào giấy đồng ý tham gia nghiên cứu (phụ lục 1) và nhận Thư mời khám sức khỏe (phụ lục 2).

#### **2.2.3.2. Thu thập thông tin theo bệnh án nghiên cứu:**

Bệnh án nghiên cứu (phụ lục 3) được thiết kế nhằm thu thập những thông tin liên quan đến các đặc điểm nhân trắc, lâm sàng, xét nghiệm sinh hóa máu, quá trình điều trị và kết quả sau điều trị của từng đối tượng nghiên cứu nhằm trả lời cho những mục tiêu nghiên cứu.

Những đối tượng đồng ý tham gia nghiên cứu trong cả hai nhóm đều được phỏng vấn, thu thập thông tin theo Bệnh án nghiên cứu, được khai thác về tiền sử mắc bệnh hoặc đang điều trị đái tháo đường, rối loạn lipid máu, bệnh mạch vành, tai biến mạch máu não, luput ban đỏ, vẩy nến, nhược giáp, ung thư, cấy ghép tạng, đang sử dụng các thuốc: Methotrexat, cyclosporin, phenytoin, carbamazepin, theophylline, cholestyramin, colespitol, acid nicotinic, lợi tiểu thiazide, vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub>, acid folic; được đo huyết áp, nhịp tim,

điện tâm đồ, cân nặng, chiều cao, vòng eo, vòng mông, tính chỉ số khối cơ thể (BMI), tỉ số eo mông.

Những đối tượng có tiêu chuẩn loại trừ về lâm sàng sẽ bị loại ra khỏi nghiên cứu đợt thứ nhất. Những đối tượng còn lại sẽ được tư vấn, lấy máu thực hiện các xét nghiệm sinh hóa bao gồm: đường huyết lúc đói, creatinin, acid uric, cholesterol toàn phần, triglyceric, LDL-C, HDL-C.

Sau khi có kết quả xét nghiệm sinh hóa, những đối tượng có tiêu chuẩn loại trừ về xét nghiệm sẽ bị loại ra khỏi nghiên cứu đợt thứ hai, những đối tượng còn lại sẽ chính thức được đưa vào hai nhóm nghiên cứu và được thực hiện các xét nghiệm định lượng nồng độ homocystein, acid folic và vitamin B<sub>12</sub> trong máu.

### **2.2.3.3. Xác định huyết áp và phân loại huyết áp**

#### **a. Dụng cụ:**

- Một giường bệnh nhân.
- Một ghế ngồi cho người đo huyết áp.
- Một máy huyết áp kế thủy ngân hiệu ALPK2 của Nhật.
- Một ống nghe.

#### **b. Chuẩn bị đối tượng**

- Không được uống rượu ít nhất 24 giờ.
- Không được hút thuốc lá ít nhất 2 giờ.
- Được ngồi nghỉ ít nhất 10 phút trong một phòng yên tĩnh, thoáng mát (không có máy lạnh).

#### **c. Kỹ thuật đo HA**

- Đối tượng được nằm trên giường kê phẳng song song mặt đất, cánh tay trái để trần trên giường ngang với mức tim.
- Bao cao su được quấn quanh cánh tay vừa chặt (có thể để lọt một ngón tay vào phía bên dưới bao quấn khi chưa bơm hơi, nhưng cũng không quá lỏng).



- Bơm hơi từ từ (khoảng 5-10 mmHg mỗi giây), vừa bơm hơi vừa nghe tiếng mạch cánh tay đập ở khuỷu cho đến khi đầu trên cột thủy ngân của HA kế vượt mức HATT dự đoán (mức số ở đầu trên cột thủy ngân tương ứng khi không còn nghe được tiếng mạch đập cánh tay) khoảng 30 mmHg.

- Xả hơi từ từ với tốc độ khoảng 2-4 mmHg mỗi giây. Trong thời gian này chú ý nghe tiếng mạch đập ở cánh tay theo các pha của Korotkoff:

+ Số HATT là mức số ở đầu trên cột thủy ngân tương ứng với thời điểm tai nghe thấy tiếng đập nhẹ đầu tiên xuất hiện ở động mạch cánh tay (pha I của Korotkoff).

+ Số HATTr là mức số ở đầu trên cột thủy ngân tương ứng với thời điểm bắt đầu mất hẳn tiếng đập của động mạch cánh tay (pha V của Korotkoff).

- Đo lại lần thứ hai sau ít nhất 1 phút. Số HATT và HATTr của đối tượng được xác định bằng cách lấy trung bình của 2 lần đo. Nếu sự khác biệt giữa hai lần đo lớn hơn 5 mmHg thì đo thêm 1-2 lần nữa rồi lấy số trung bình giữa các lần đo. Đo thêm HA ở cánh tay bên đối diện và lấy số HA ở bên tay nào có trị số cao hơn.

- Đối tượng mới được xác định là THA lần đầu sẽ được hẹn tái khám và xác định lại sau ít nhất 1 tuần. Trị số HA của đối tượng được ghi nhận là số HA trung bình của hai lần khám.

- Xác định THA và phân loại HA cho các đối tượng nghiên cứu dựa theo khuyến cáo của Hội tim mạch Việt Nam 2018:

**Bảng 2.1. Phân loại HA khi đo tại phòng khám theo VNHA/VSH (2018)**

| Phân loại                     | HATT ( mmHg ) | HATTr ( mmHg ) |
|-------------------------------|---------------|----------------|
| Tối ưu                        | < 120         | < 80           |
| Bình thường                   | 120 – 129     | 80 – 84        |
| Bình thường cao               | 130 – 139     | 85 – 89        |
| THA độ 1                      | 140 – 159     | 90 – 99        |
| THA độ 2                      | 160 – 179     | 100 – 109      |
| THA độ 3                      | ≥ 180         | ≥ 110          |
| Tăng huyết áp tâm thu đơn độc | ≥ 140         | < 90           |

Khi HATT và HATTr không cùng phân loại thì chọn phân loại cao nhất dựa theo HATT hoặc HATTr.

THA tâm thu đơn độc phân loại theo HATT.

**2.2.3.4. Xác định huyết áp trung bình, áp lực mạch và phân nhóm áp lực mạch:**

- Huyết áp trung bình được tính theo công thức:

$$HA \text{ trung bình} = HATTr + 1/3(HATT - HATTr)$$

- Áp lực mạch được xác định là hiệu số của HATT và HATTr.
- Áp lực mạch được phân thành hai nhóm:  $< 50\text{mmHg}$  và  $\geq 50\text{mmHg}$ .

**2.2.3.5. Xác định tần số tim và phân nhóm tần số tim:**

- Tần số tim được xác định bằng cách đếm tần số tim qua ống nghe trong thời gian một phút (loại trừ bệnh nhân có rung nhĩ, ngoại tâm thu,...)

- Tần số tim được phân thành 4 nhóm:

- +  $< 70$  lần/phút.
- +  $70 - 79$  lần/phút.
- +  $80 - 89$  lần/phút.
- +  $\geq 90$  lần/phút.

**2.2.3.6. Đo cân nặng**

- Sử dụng cân sức khỏe hiệu TZ 120 (có thước đo chiều cao kèm theo) có đơn vị phân chia nhỏ nhất là 0,5 kg (Hình phụ lục 1).

- Đối tượng được mặc một bộ quần áo bệnh nhân có cân nặng biết trước, đứng thẳng ngay giữa bàn cân, hai tay buông xuôi theo thân mình, không cử động, mắt nhìn thẳng về phía trước, trọng lượng phân bố đều cả hai chân, không tựa lưng vào cân.

- Cân nặng của đối tượng được ghi nhận bằng đơn vị kg ghi trên mặt cân và lấy đến đơn vị đo nhỏ nhất là 0,5 kg (trừ đi số cân nặng của bộ quần áo đối tượng đang mặc).

### 2.2.3.7. Đo chiều cao

- Sử dụng thước đo chiều cao gắn liền với cân sức khỏe TZ 120, có đơn vị phân chia nhỏ nhất là 1 cm.
- Thước được đặt thẳng đứng vuông góc với mặt phẳng nằm ngang.
- Đối tượng bỏ guốc, dép, đi chân không, đứng quay lưng vào thước đo, gót chân, mông, vai và đầu theo một trục thẳng áp sát vào thước đo, mắt nhìn thẳng ra phía trước, hai tay buông xuôi theo thân mình.
- Kéo thước đo từ trên xuống đến khi nào cây ngang đầu trên thước đo áp sát đỉnh đầu.
- Đọc kết quả chiều cao ghi sẵn trên thước đo bằng đơn vị centimet (cm) và lấy đến đơn vị đo nhỏ nhất là 1 cm.

### 2.2.3.8. Tính chỉ số khối cơ thể (BMI)

- Sử dụng công thức tính chỉ số khối cơ thể:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Cân nặng (kg)}}{(\text{chiều cao})^2 (\text{m})}$$

- Phân loại chỉ số khối cơ thể: Sử dụng tiêu chuẩn phân loại chỉ số khối cơ thể áp dụng cho người Châu Á theo Tổ chức y tế thế giới.

**Bảng 2.2. Tiêu chuẩn phân loại chỉ số khối cơ thể áp dụng cho người Châu Á theo tổ chức Y tế thế giới (WHO – 2002)[135]**

| Phân loại   | BMI (kg/m <sup>2</sup> ) |
|-------------|--------------------------|
| Thiếu cân   | <18,5                    |
| Bình thường | 18,5 - 22,9              |
| Thừa cân    | 23,0 - 24,9              |
| Béo phì     | ≥25                      |

### 2.2.3.9. Đo vòng eo

- Sử dụng thước dây chuẩn có đơn vị phân chia nhỏ nhất là 0,1cm..

- BN đứng thẳng ở tư thế đo chiều cao như đã nói ở trên, xác định điểm đo vòng eo là điểm giữa của nơi thấp nhất bờ dưới mạng sườn và nơi cao nhất của mào chậu. Lấy đến đơn vị đo nhỏ nhất là 0,5 cm.

#### **2.2.3.10. Đo vòng hông**

- Sử dụng thước dây chuẩn có đơn vị phân chia nhỏ nhất là 0,1 cm.  
 - BN đứng thẳng như tư thế đo chiều cao như đã nói ở trên, xác định điểm đo vòng hông là nơi nhô lên cao nhất của 2 mấu chuyển lớn xương đùi ngang với gò xương mu. Lấy đến đơn vị đo nhỏ nhất là 0,5 cm.

#### **2.2.3.11. Xác định tỉ số eo/hông:**

- Tỉ số eo/hông bằng cách lấy số đo vòng eo chia cho vòng hông.
- Xác định béo phì vùng bụng khi tỉ số eo/hông:
  - + Nam: >0,9
  - + Nữ: >0,8

#### **2.2.3.12. Đo điện tâm đồ**

- Chúng tôi sử dụng máy đo điện tâm đồ 12 kênh nhãn hiệu CardioCare của hãng Bionet do Hàn Quốc sản xuất có phần mềm tự động phân tích kết quả (Hình phụ lục 2)  
 - Áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh mạch vành và điện tâm đồ để loại đối tượng mắc bệnh mạch vành ra khỏi nghiên cứu [7],[16].

#### **2.2.3.13. Xét nghiệm máu**

Tất cả các đối tượng đủ tiêu chuẩn chọn mẫu được dặn nhịn ăn trước khi lấy máu làm xét nghiệm ít nhất là 10 giờ. Mỗi đối tượng được lấy khoảng 4ml máu tĩnh mạch cho vào ống nghiệm có chất tách hồng cầu, trên ống nghiệm có ghi mã số của từng đối tượng đúng với mã số trong danh sách bệnh nhân (phụ lục 6) và bệnh án nghiên cứu. Để ống nghiệm chứa máu trong thùng cách nhiệt luôn đảm bảo nhiệt độ từ 2 đến 8<sup>0</sup>C trong khoảng thời gian 30 phút, sau đó đem quay ly tâm với vận tốc 4.000 vòng/phút trong 15 phút bằng máy ly tâm hiệu Electronic Centrifuge (Hình phụ lục 3).

Sau khi quay ly tâm xong, dùng pipet tách huyết thanh ra, cho vào ống chứa huyết thanh có ghi mã số của từng đối tượng đúng với mã số ghi trên ống nghiệm chứa máu, đậy nắp ống chứa huyết thanh cẩn thận, bảo quản ống chứa huyết thanh trong thùng cách nhiệt luôn đảm bảo nhiệt độ từ 2 đến 8<sup>0</sup>C. Chúng tôi gom tất cả các mẫu thu được trong mỗi buổi sáng (trung bình khoảng 20 – 30 mẫu) vận chuyển đến phòng xét nghiệm Trung tâm chẩn đoán y khoa Hòa Hảo Thành phố Hồ Chí Minh để thực hiện các xét nghiệm sau:

*a. Phân tích mẫu lần thứ nhất:* Thực hiện trong vòng 6 giờ (kể từ khi lấy mẫu) các xét nghiệm sinh hóa trên hệ thống ADVIA Centaur của hãng SIEMENS (Hình phụ lục 4) bao gồm:

- \* Định lượng creatinin bằng phương pháp fix time.
- \* Định lượng đường huyết lúc đói bằng phương pháp Endpoint Enzymatic.
- \* Định lượng cholesterol toàn phần, triglycerid, LDL-C và HDL-C huyết tương bằng phương pháp Endpoint Enzymatic.
- \* Định lượng acid uric máu bằng phương pháp Endpoint Enzymatic.

Mẫu huyết thanh của bệnh nhân sẽ được hệ thống lưu trữ tự động trong vòng 7 ngày kèm theo mã số cho từng mẫu. Sau khi có kết quả xét nghiệm sinh hóa, những mẫu huyết thanh của bệnh nhân không có tiêu chuẩn loại trừ về kết quả xét nghiệm sinh hóa sẽ được phân tích lần thứ hai.

*b. Phân tích mẫu lần thứ hai:* Thực hiện trong vòng 48 giờ sau khi có kết quả xét nghiệm sinh hóa máu trên hệ thống xét nghiệm SIEMENS bao gồm:

\* **Định lượng nồng độ homocystein trong máu** trên hệ thống ADVIA Centaur của hãng SIEMENS (Hình phụ lục 4) bằng kỹ thuật miễn dịch cạnh tranh sử dụng công nghệ hóa phát quang trực tiếp với bộ thuốc thử homocystein của hãng SIEMENS và chạy trên máy cùng hãng SIEMENS (Hình phụ lục 5). Nguyên lý xét nghiệm:

- Xét nghiệm ADVIA Centaur CP Homocystein là một xét nghiệm miễn

dịch cạnh tranh sử dụng công nghệ hóa phát quang trực tiếp. Các dạng homocystein khác nhau trong mẫu huyết thanh của bệnh nhân được khử để giải phóng homocystein bằng thuốc thử khử, sau đó homocystein tự do được chuyển đổi thành S-adenosyl homocystein (SAH) bởi thuốc thử enzym. SAH được chuyển đổi từ mẫu huyết thanh bệnh nhân sẽ cạnh tranh với SAH được liên kết cộng hóa trị với các hạt thuận từ trong pha rắn tạo ra một lượng hạn chế kháng SAH được đánh dấu bằng acridinium ester trong thuốc thử Lite.

- Hệ thống tự động thực hiện các bước sau:

- Phân phối 20 pL mẫu vào cồng đo
- Phân phối 50 pL Thuốc thử khử và ủ trong 4,7 phút ở 37°C
- Phân phối 50 pL Thuốc thử enzym và ủ trong 3,0 phút ở 37°C
- Phân phối 250 pL Pha rắn và ủ trong 3,0 phút ở 37°C
- Phân phối 100 pL Thuốc thử Lite và ủ trong 3,0 phút ở 37°C
- Tách, hút và rửa cồng đo bằng Wash 1 (Dung dịch rửa 1)
- Phân phối 300 pL mỗi Thuốc thử axit (R1) và Thuốc thử bazơ (R2) để bắt đầu phản ứng hóa phát quang
- Báo cáo kết quả theo phương thức đã chọn như mô tả trong hướng dẫn vận hành hệ thống hoặc trong hệ thống trợ giúp trực tuyến.

- Tồn tại mối quan hệ đối nghịch giữa lượng homocystein hiện diện trong mẫu huyết thanh của bệnh nhân và lượng đơn vị ánh sáng tương đối (RLU) mà hệ thống phát hiện.

- Khoảng tham chiếu kết quả homocystein bình thường đối với hệ thống này là từ 5 – 15  $\mu\text{mol/L}$ . Nồng độ homocystein tăng khi  $>15 \mu\text{mol/L}$  [105],[141]

- Phân nhóm nồng độ homocystein trong nghiên cứu này [105]:

- + Không tăng:  $\leq 15 \mu\text{mol/L}$
- + Tăng nhẹ :  $> 15\text{-}30 \mu\text{mol/L}$
- + Tăng vừa:  $> 30\text{-}100 \mu\text{mol/L}$
- + Tăng cao:  $> 100 \mu\text{mol/L}$

**\* Định lượng nồng độ acid folic trong máu** trên hệ thống ADVIA Centaur của hãng SIEMENS bằng kỹ thuật miễn dịch cạnh tranh sử dụng công nghệ hóa phát quang với bộ thuốc thử acid folic của hãng SIEMENS (Hình phụ lục 7).

Nguyên lý xét nghiệm:

Xét nghiệm ADVIA Centaur Folate là xét nghiệm miễn dịch cạnh tranh sử dụng công nghệ hóa phát quang trực tiếp, Folate trong mẫu huyết thanh của bệnh nhân cạnh tranh với folate được đánh dấu bằng acridinium ester trong thuốc thử Lite để giành một lượng giới hạn protein gắn kết folate được đánh dấu bằng biotin. Protein gắn kết folate được đánh dấu bằng biotin liên kết với avidin được liên kết cộng hóa trị với các hạt thuận từ trong pha rắn, mẫu huyết thanh được xử lý trước để giải phóng folate khỏi protein gắn kết nội sinh có trong mẫu.

- Khoảng tham chiếu kết quả acid folic bình thường đối với hệ thống này là từ 3 – 20 ng/m.

- Phân nhóm nồng độ acid folic trong nghiên cứu:

- + < 3 ng/mL : giảm
- + 3 - 20 ng/mL : bình thường
- + > 20 ng/mL : tăng

**\* Định lượng nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trong máu** trên hệ thống ADVIA Centaur của hãng SIEMENS bằng kỹ thuật miễn dịch cạnh tranh sử dụng công nghệ hóa phát quang với bộ thuốc thử vitamine B<sub>12</sub> của hãng SIEMENS (Hình phụ lục 6).

Nguyên lý xét nghiệm:

- Xét nghiệm ADVIA Centaur Vitamin B<sub>12</sub> là xét nghiệm miễn dịch cạnh tranh sử dụng công nghệ hóa phát quang trực tiếp, trong đó vitamin B<sub>12</sub> từ mẫu huyết thanh của bệnh nhân cạnh tranh với vitamin B<sub>12</sub> được đánh dấu bằng acridinium ester trong thuốc thử Lite, để giành một lượng giới hạn yếu

tổ nội tại đã tinh sạch, được liên kết cộng hóa trị với các hạt thuận từ trong pha rắn. Xét nghiệm sử dụng tác nhân giải phóng (sodium hydroxide) và DTT để giải phóng vitamin B<sub>12</sub> khỏi các protein gắn kết nội sinh trong mẫu và cobinamide để ngăn tái gắn kết sau khi pha rắn được thêm vào mẫu.

- Khoảng tham chiếu kết quả vitamin B<sub>12</sub> bình thường đối với hệ thống này là từ 200 – 900 pg/ml.

- Phân nhóm nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trong nghiên cứu:

+ < 200 pg/mL : giảm

+ 200-900 pg/mL : bình thường

+ > 900 pg/mL : tăng

#### **2.2.3.14. Thiết kế các phân nhóm theo mục tiêu nghiên cứu**

Để thực hiện các mục tiêu nghiên cứu, sau khi có kết quả xét nghiệm định lượng nồng độ homocystein trong máu, chúng tôi tiến hành phân chia nhóm bệnh và nhóm chứng ra thành 5 phân nhóm như sau:

##### **Nhóm bệnh có 3 phân nhóm:**

- Phân nhóm 1: bao gồm những đối tượng có THA không tăng homocystein (nồng độ homocystein máu  $\leq 15\mu\text{mol/L}$ ). Những đối tượng này chỉ được tư vấn và điều trị THA, không theo dõi tiếp để đánh giá hiệu quả điều trị tăng homocystein.

- Phân nhóm 2: bao gồm những đối tượng có THA kèm theo tăng homocystein máu (nồng độ homocystein máu  $>15\mu\text{mol/L}$ ), được lựa chọn ngẫu nhiên theo số thứ tự trong danh sách bệnh nhân để đưa vào phân nhóm chỉ điều trị THA, không kết hợp điều trị tăng homocystein máu. Những đối tượng này (được xem là phân nhóm chứng để so sánh hiệu quả điều trị tăng homocystein máu) tiếp tục được theo dõi và định lượng lại nồng độ homocystein máu lần thứ hai sau 8 tuần.

- Phân nhóm 3: bao gồm những đối tượng có THA kèm theo tăng homocystein máu (nồng độ homocystein máu  $>15\mu\text{mol/L}$ ), cũng được lựa



chọn ngẫu nhiên theo số thứ tự trong danh sách bệnh nhân để đưa vào phân nhóm điều trị THA kết hợp với điều trị tăng homocystein máu bằng phối hợp ba thuốc vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub> và acid folic. Những đối tượng này tiếp tục được theo dõi và định lượng lại nồng độ homocystein máu lần thứ hai sau 8 tuần.

#### **Nhóm chứng có 2 phân nhóm:**

- Phân nhóm 4: bao gồm những đối tượng không THA và không tăng homocystein (nồng độ homocystein máu  $\leq 15\mu\text{mol/L}$ ). Những đối tượng này không được theo dõi tiếp để đánh giá hiệu quả điều trị tăng homocystein.

- Phân nhóm 5: bao gồm những đối tượng không THA nhưng có tăng homocystein máu (nồng độ homocystein máu  $>15\mu\text{mol/L}$ ), được điều trị tăng homocystein máu bằng phối hợp ba thuốc vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub> và acid folic, tiếp tục được theo dõi và định lượng lại homocystein máu lần thứ hai sau 8 tuần.

#### **2.2.3.15. Điều trị tăng huyết áp**

Đối tượng được chẩn đoán xác định THA sẽ được tư vấn điều trị bằng các biện pháp không dùng thuốc và kê đơn điều trị bằng thuốc theo hướng dẫn của Hội Tim mạch Việt Nam 2015 và Bộ Y tế. Sau đó được hẹn tái khám để được theo dõi định kỳ mỗi 4 tuần trong 8 tuần.

##### *a. HA mục tiêu:*

Vì tất cả các đối tượng THA trong nghiên cứu này không kèm theo đái tháo đường, bệnh mạch vành, tai biến mạch máu não và bệnh thận mạn tính cho nên HA mục tiêu cần đạt là HATT/HATTr  $<140/90$  mmHg. Người trên 80 tuổi  $<150/90$  mmHg theo Khuyến cáo của Hội tim mạch Việt Nam.

##### *b. Phương pháp điều trị:*

*\* Điều trị không dùng thuốc: tư vấn cho các đối tượng THA thực hiện:*

- Giảm cân (nếu thừa cân): nên duy trì cân nặng lý tưởng với chỉ số BMI từ 18,5 – 23, duy trì vòng bụng  $< 90$  cm ở nam và  $< 80$  cm ở nữ.

- Giảm lượng muối ăn vào < 6 g muối natri, tương đương với 01 thìa nhỏ muối mỗi ngày.

- Hạn chế thức ăn có nhiều mỡ bão hoà và cholesterol.

- Ăn đủ kali, canxi, magie có trong rau xanh, hoa quả tươi.

- Ngừng hút thuốc lá (nếu có).

- Hạn chế lượng rượu, bia uống vào.

- Tăng cường hoạt động thể lực ở mức thích hợp.

- Tránh căng thẳng thần kinh (stress), tránh lạnh đột ngột, không dùng các thuốc làm THA như: các thuốc cường giao cảm, thuốc kháng viêm, giảm đau dù không thuộc nhóm corticoides.

*\* Điều trị dùng thuốc:*

- Các thuốc điều trị THA trong nghiên cứu này bao gồm:

- + Nhóm ức chế kênh canxi: amlodipine 5mg, felodipin 5mg, nifedipin 20mg [3].

- + Nhóm ức chế men chuyển: captopril 25mg, perindopril 4mg [3].

- + Nhóm ức chế thụ thể: losartan 25mg, irbesartan 150mg [3].

- + Nhóm ức chế beta: atenolol 50mg, bisoprolol 2,5mg [3].

- Lựa chọn thuốc và liều dùng:

- + Đối với những bệnh nhân đang điều trị bằng một hoặc các thuốc nêu trên, nếu đã kiểm soát được HA mục tiêu thì tiếp tục duy trì các loại thuốc và liều lượng thuốc bệnh nhân đang sử dụng.

- + Đối với bệnh nhân đang điều trị bằng một trong các thuốc nêu trên nhưng chưa kiểm soát được HA mục tiêu thì phối hợp thêm loại thuốc thứ hai hoặc thứ ba, hoặc tăng thêm liều cho từng loại thuốc để kiểm soát đạt được HA mục tiêu.

- + Đối với bệnh nhân mới được chẩn đoán thì điều trị như sau:

- . Bệnh nhân THA giai đoạn I và II: khởi đầu bằng amlodipin 5mg 01 viên/ngày, nếu sau 04 tuần điều trị mà chưa đạt HA mục tiêu thì phối hợp

thêm perindopril 4mg 01 viên/ngày (hoặc losartan 25mg 01 viên/ngày).

. Bệnh nhân THA giai đoạn III: khởi đầu bằng phối hợp ngay amlodipin 5mg 01 viên/ngày và perindopril 4mg 01 viên/ngày (hoặc losartan 25mg 01 viên/ngày).

+ Nếu sau mỗi 04 tuần điều trị mà vẫn không đạt HA mục tiêu trong cả hai trường hợp trên thì cân nhắc phối hợp thêm nhóm ức chế beta hoặc tăng liều thuốc theo thứ tự amlodipin 5 mg 01 viên/ngày rồi đến perindopril 4mg 01 viên/ngày (hoặc losartan 25mg 01 viên/ngày) nhưng không quá 02 viên cho mỗi loại thuốc.

### **2.2.3.16. Điều trị tăng homocystein máu**

- Những đối tượng có nồng độ homocystein máu  $>15\mu\text{mol/L}$  (trong phân nhóm 3 và phân nhóm 5) sẽ được mời điều trị tăng homocystein bằng cách cho uống 3 loại thuốc (phụ lục 4):

+ Acid folic: Tên biệt dược Folacid, hàm lượng 5mg của Công ty cổ phần dược phẩm dược liệu Pharmedic (Hình phụ lục 8). Liều lượng: 1 viên/ngày, thời gian điều trị là 8 tuần. Theo dõi tác dụng phụ: rất hiếm gặp như ngứa, nổi ban, mề đay, rối loạn tiêu hóa [3].

+ Pirydoxin hydrochoride: Tên biệt dược Vitamin B6, hàm lượng 50mg của Công ty cổ phần dược phẩm Vinapharm (Hình phụ lục 9). Liều lượng: 2 viên/ngày, thời gian điều trị là 8 tuần. Theo dõi tác dụng phụ: thường chỉ xảy ra khi sử dụng liều cao (200mg/ngày) và kéo dài (trên 2 tháng) gây bệnh thần kinh ngoại vi nặng, tiến triển từ đáng đi không vững và tê cứng bàn chân đến tê cứng và vụng về bàn tay [3].

+ Mecobalamin: Tên biệt dược Hasancob, hàm lượng 500 $\mu\text{g}$  của Công ty trách nhiệm hữu hạn Hasan – Dermapharm (Hình phụ lục 10). Liều lượng: 1 viên/ngày, thời gian điều trị là 8 tuần. Theo dõi tác dụng phụ rất hiếm gặp khi sử dụng bằng đường uống như: ăn không ngon, buồn nôn, tiêu chảy, các rối loạn tiêu hóa khác [3].

### **2.2.3.17. Định lượng nồng độ homocystein máu lần hai**

Từng đối tượng (trong nhóm bệnh và nhóm chứng) có tăng homocystein máu sau khi hoàn thành đợt điều trị 8 tuần sẽ được mời hẹn tái khám theo giấy hẹn (phụ lục 5) để lấy máu xét nghiệm định lượng nồng độ homocystein máu lần hai. Các bước chuẩn bị đối tượng, quy trình lấy máu, quy trình bảo quản máu, quay ly tâm, trích huyết thanh, bảo quản mẫu huyết thanh, vận chuyển mẫu huyết thanh đến phòng xét nghiệm Trung tâm chẩn đoán y khoa Hòa Hảo Thành phố Hồ Chí Minh đều được thực hiện giống như lần xét nghiệm thứ nhất, tuy nhiên, mẫu huyết thanh của đối tượng nghiên cứu lần này chỉ được định lượng nồng độ homocystein và thực hiện ngay sau khi phòng xét nghiệm nhận được mẫu huyết thanh.

### **2.2.4. Quản lý, phân tích, xử lý số liệu:**

Thông tin từ bệnh án nghiên cứu của từng đối tượng nghiên cứu được mã hóa thành các biến định tính và biến định lượng, sau đó được nhập vào máy tính bằng phần mềm ứng dụng Microsoft Excel 2010. Bảng số liệu hoàn chỉnh trên file Excel sẽ được chuyển qua phần mềm thống kê SPSS phiên bản 20.0 để phân tích và xử lý [27]:

- Thống kê mô tả: Những thông tin của đối tượng nghiên cứu được mô tả bằng tần số (n) và tỉ lệ phần trăm (%) cho biến định tính; trung bình ( $\bar{X}$ ) và độ lệch chuẩn (SD) cho biến định lượng.

- Thống kê phân tích:

- + Số liệu định tính: Sử dụng kiểm định chi bình phương so sánh các tỉ lệ, trong trường hợp vi phạm giả định của kiểm định chi bình phương thì sử dụng kiểm định Fisher.

- + Số liệu định lượng có phân bố chuẩn: Sử dụng kiểm định t so sánh 2 giá trị trung bình ở 2 nhóm độc lập và t ghép cặp để so sánh 2 giá trị trung bình giữa 2 lần đo, sử dụng hệ số tương quan Pearson xác định mối tương quan giữa 2 biến định lượng.

+ Số liệu định lượng không có phân bố chuẩn:

- Sử dụng kiểm định Mann-Whitney so sánh 2 giá trị trung bình giữa 2 nhóm độc lập.
- Sử dụng kiểm định dấu và hạng Wilcoxon so sánh 2 giá trị trung bình giữa 2 lần đo.
- Sử dụng test phi tham số Kruskal Wallis so sánh 2 giá trị trung bình giữa 2 nhóm.
- Sử dụng hệ số tương quan Spearman xác định mối tương quan giữa 2 biến thứ hạng hoặc biến thứ hạng và biến định lượng không phân bố chuẩn.
- Lập bảng 2x2 để tính tỉ suất chênh (OR).

**Bảng 2.3. Tỉ suất chênh (OR: Odd Ratio)**

|                  | Bệnh | Chứng |
|------------------|------|-------|
| Phơi nhiễm       | A    | C     |
| Không phơi nhiễm | B    | D     |
| Tổng             | A+B  | C+D   |

Tỉ suất chênh (OR)  $\approx AD/BC$ .

- Xác định hệ số tương quan r, phương trình tương quan tuyến tính: Gọi  $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)$  là n cặp quan sát của một mẫu ngẫu nhiên của hai biến ngẫu nhiên X & Y. Hệ số tương quan mẫu tính từ mẫu n cặp giá trị quan sát của hai biến X và Y với trung bình ( $\bar{x}$  và  $\bar{y}$ ) và phương sai ( $s_x^2$  và  $s_y^2$ ) được thể hiện trong công thức sau:

$$r = \frac{S_{xy}}{S_x S_y} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$

$$\Rightarrow r = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i - n \bar{x} \cdot \bar{y}}{\sqrt{\left(\sum_{i=1}^n x_i^2 - n \bar{x}^2\right) \left(\sum_{i=1}^n y_i^2 - n \bar{y}^2\right)}}$$

+ Hệ số tương quan p: Có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

+ Hệ số tương quan r:

$|r| \geq 0,7$ : Tương quan rất chặt

$0,7 > |r| \geq 0,5$ : Tương quan chặt chẽ

$0,5 > |r| \geq 0,3$ : Tương quan ở mức trung bình

$|r| < 0,3$ : Tương quan ở mức thấp

r (-) tương quan nghịch

r (+) tương quan thuận.

- Phương trình hồi qui tuyến tính một chiều:

Đặt  $(x_1, y_1), (x_2, y_2) \dots (x_n, y_n)$  là mẫu gồm n cặp quan sát trên đường hồi qui tổng thể:

$$y_i = \alpha + \beta x_i + \varepsilon_i$$

Theo phương pháp bình phương bé nhất thì ước lượng các hệ số là các giá trị a và b sao cho tổng bình phương sai số của phương trình sau đây là bé nhất:

$$SS = \sum_{i=1}^n \varepsilon_i^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - a - bx_i)^2$$

Các hệ số a và b được tính như sau:

$$b = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i - n\bar{x} \cdot \bar{y}}{\sum_{i=1}^n x_i^2 - n\bar{x}^2} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Suy ra:  $a = \bar{y} - b\bar{x}$

Và đường hồi qui tuyến tính mẫu của y trên x là:  $y = a + bx$  [29], [30].

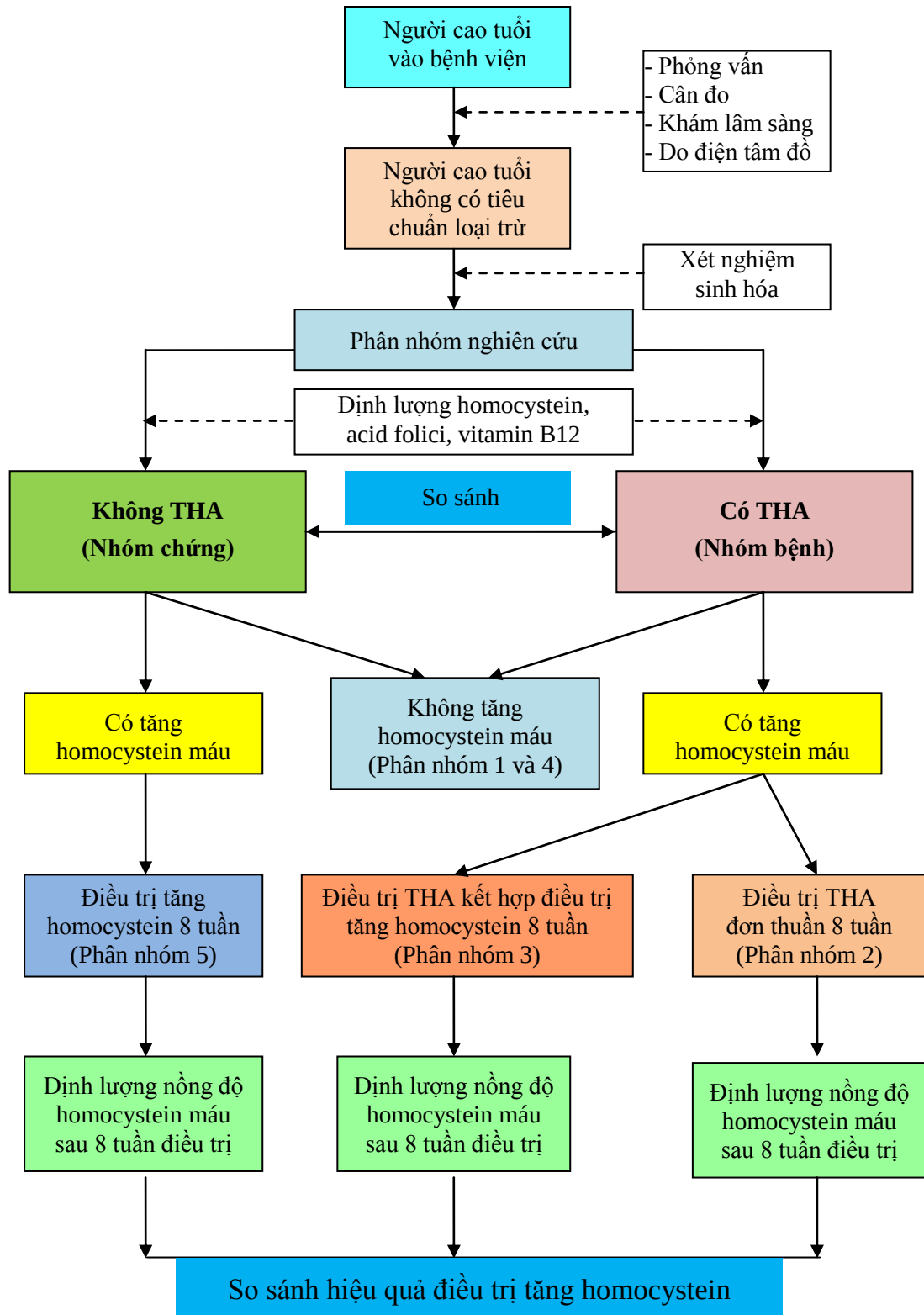
- Kiểm định các giả thuyết nghiên cứu với độ tin cậy 95%.

- Phân tích hồi qui tuyến tính đa biến sử dụng phương pháp Backward để xác định các yếu tố liên quan có ý nghĩa với nồng độ homocystein.

- Vẽ biểu đồ bằng phần mềm MedCalc 18.

### 2.2.5. Tính y đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên đối tượng là người cao tuổi có THA hoặc không THA đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đa khoa trung tâm Tiền Giang. Những người cao tuổi đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được hỏi tiền sử, bệnh sử, đo cân nặng, chiều cao, vòng eo, vòng hông, HA và thăm khám toàn thân, ... để xác định có thừa cân, béo phì hay không thừa cân, béo phì; có THA hay không THA, sau đó được đo điện tâm đồ để tầm soát bệnh động mạch vành, lấy máu làm các xét nghiệm sinh hóa để định lượng nồng độ glucose, acid uric, creatinin, cholesterol toàn phần, triglycerid, LDL-C, HDL-C, nồng độ homocystein, vitamin B<sub>12</sub> và acid folic trong máu. Nếu có THA và/hoặc tăng homocystein sẽ được tư vấn và điều trị bằng các loại thuốc được Bộ Y tế cho phép lưu hành mà không phải chi trả một khoản chi phí nào. Bên cạnh đó, việc bổ sung thêm vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub> và acid folic liều thấp trong thời gian 8 tuần cho những bệnh nhân có nồng độ các vitamin này trong máu ở mức bình thường và tăng nhẹ cũng không gây tác hại gì. Vì vậy nghiên cứu này không làm ảnh hưởng đến sức khỏe, tinh thần và kinh tế của người tham gia nghiên cứu, đảm bảo tính y đức và không vi phạm Luật Khám chữa bệnh.



*Sơ đồ 2.1. Các bước tiến hành nghiên cứu*



### Chương 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

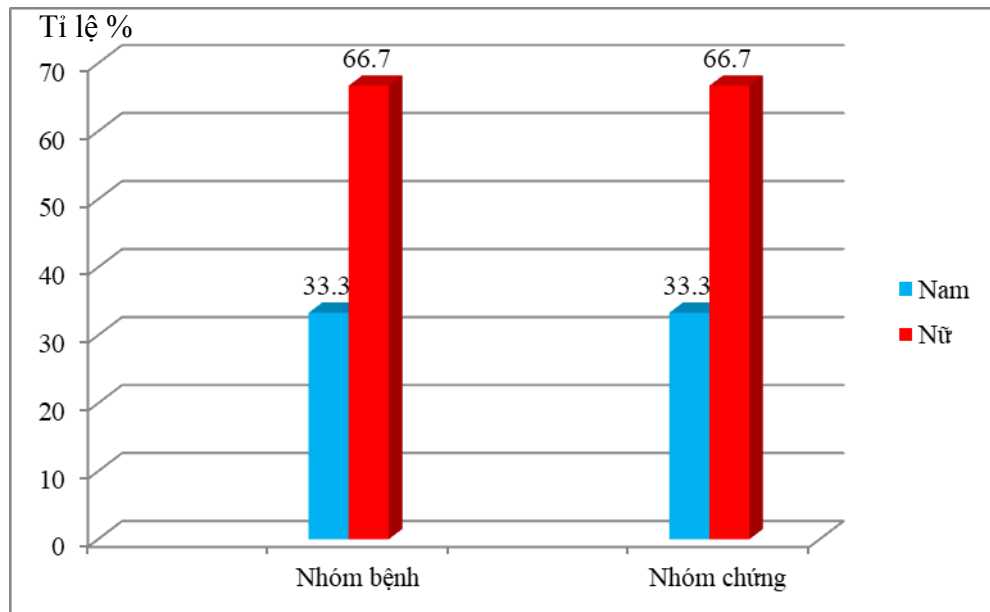
#### 3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CHUNG

##### 3.1.1. Đặc điểm chung của tất cả đối tượng nghiên cứu

*Bảng 3.1. Các phân nhóm trong nghiên cứu*

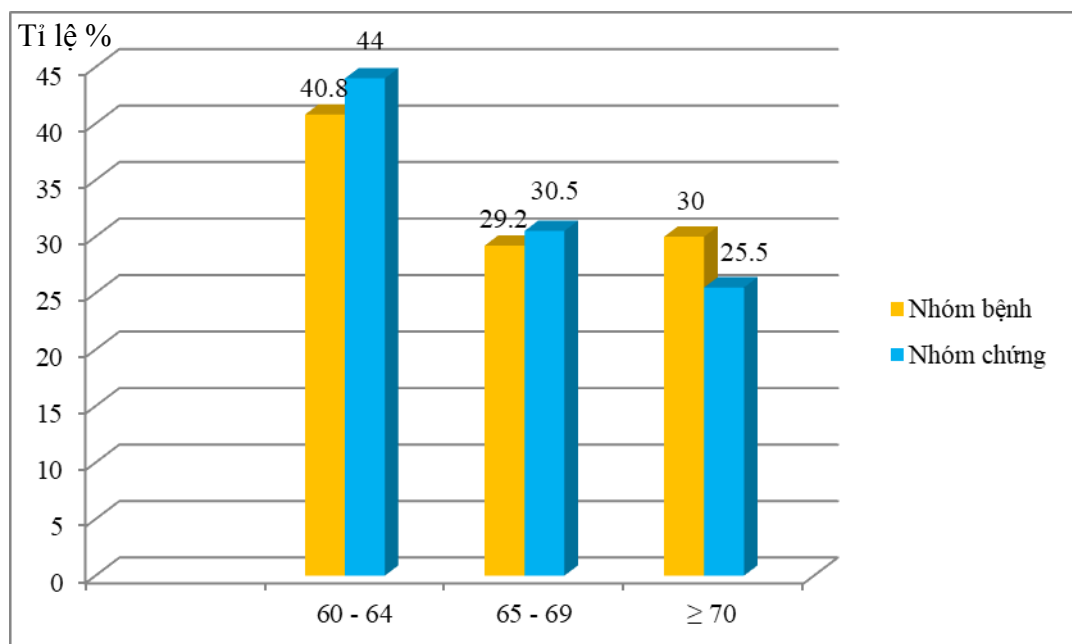
| Các phân nhóm nghiên cứu                                                                         | n          | %            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|
| <b>Nhóm bệnh (có tăng huyết áp)</b>                                                              | <b>120</b> | <b>100</b>   |
| - Phân nhóm 1: không tăng homocystein máu                                                        | 25         | 20,8         |
| - Phân nhóm 2: có tăng homocystein máu (được điều trị THA, không điều trị tăng homocystein)      | 48         | <b>40,0</b>  |
| - Phân nhóm 3: có tăng homocystein máu (được điều trị THA kết hợp với điều trị tăng homocystein) | 47         | <b>39,2</b>  |
| <b>Nhóm chứng (không tăng huyết áp)</b>                                                          | <b>141</b> | <b>100</b>   |
| - Phân nhóm 4: không tăng homocystein máu                                                        | 84         | 59,6         |
| - Phân nhóm 5: có tăng homocystein máu (được điều trị tăng homocystein)                          | 57         | <b>40,4</b>  |
| <b>Tổng</b>                                                                                      | <b>261</b> | <b>100,0</b> |

**Nhận xét:** Nhóm bệnh gồm 3 phân nhóm: phân nhóm không tăng homocystein chiếm tỉ lệ 20,8%; phân nhóm có tăng homocystein chỉ được điều trị THA chiếm tỉ lệ 40,0%; phân nhóm có tăng homocystein được điều trị THA kết hợp với điều trị tăng homocystein máu chiếm tỉ lệ 39,2%. Nhóm chứng gồm 2 phân nhóm: phân nhóm không tăng homocystein chiếm tỉ lệ 59,6% và phân nhóm có tăng homocystein chiếm tỉ lệ 40,4%.



**Biểu đồ 3.1. Phân bố giới tính**

**Nhận xét:** Tỉ lệ nam và nữ giữa nhóm bệnh và nhóm chứng là tương đương nhau ( $p > 0,05$ ).



**Biểu đồ 3.2. Phân bố nhóm tuổi**

**Nhận xét:** Tuổi trung bình của nhóm bệnh là  $67,16 \pm 6,44$  tuổi, nhóm chứng là  $66,29 \pm 5,30$  tuổi, khác biệt không có ý nghĩa thống kê bằng phép kiểm định Mann-Whitney ( $p > 0,05$ ). Phân bố độ tuổi giữa nhóm bệnh và nhóm chứng cũng tương đương nhau ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.2. Đặc điểm nhân trắc của đối tượng nghiên cứu**

| <b>Đặc điểm nhân trắc</b> | <b>Nhóm bệnh<br/>(<math>\bar{x} \pm SD</math>)</b> | <b>Nhóm chứng<br/>(<math>\bar{x} \pm SD</math>)</b> | <b>p</b>          |
|---------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------|
| Cân nặng (kg)             | 52,61 $\pm$ 7,30                                   | 51,46 $\pm$ 8,85                                    | p>0,05*           |
| Chiều cao (m)             | 1,55 $\pm$ 0,07                                    | 1,55 $\pm$ 0,08                                     | p>0,05*           |
| Chỉ số khối cơ thể (BMI)  | 21,89 $\pm$ 2,07                                   | 21,36 $\pm$ 2,45                                    | p>0,05            |
| Phân loại BMI             | n=120 (%)                                          | n=141 (%)                                           | p>0,05            |
| < 18,5                    | 10 (8,3%)                                          | 20 (14,2%)                                          |                   |
| 18,5 – 22,9               | 59 (49,2%)                                         | 76 (53,9%)                                          |                   |
| 23 – 25                   | 51 (42,5%)                                         | 45 (31,9%)                                          |                   |
| Vòng eo (cm)              | 80,98 $\pm$ 7,55                                   | 79,14 $\pm$ 8,88                                    | <b>p&lt;0,05*</b> |
| Vòng hông (cm)            | 97,15 $\pm$ 7,53                                   | 94,84 $\pm$ 8,70                                    | <b>p&lt;0,05*</b> |
| Tỉ số eo/hông             | 0,83 $\pm$ 0,04                                    | 0,83 $\pm$ 0,03                                     | p>0,05*           |

\*Kiểm định Mann-Whitney

**Nhận xét:** Các đặc điểm nhân trắc như cân nặng, chiều cao, BMI, phân loại BMI và tỉ số eo/hông giữa nhóm bệnh và nhóm chứng không khác biệt có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Riêng số trung bình vòng eo và vòng hông ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

**Bảng 3.3. Đặc điểm tần số tim, huyết áp của đối tượng nghiên cứu**

| <b>Đặc điểm tần số tim và huyết áp</b> | <b>Nhóm bệnh<br/>(<math>\bar{x} \pm SD</math>)</b> | <b>Nhóm chứng<br/>(<math>\bar{x} \pm SD</math>)</b> | <b>P</b>            |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|
| Tần số tim (lần/phút)                  | 79,83 $\pm$ 11,77                                  | 77,56 $\pm$ 9,54                                    | p>0,05              |
| Phân nhóm tần số tim                   | n=120 (%)                                          | n=141 (%)                                           | <b>p&lt;0,05</b>    |
| <70 lần/phút                           | 24 (20,0%)                                         | 23 (16,3%)                                          |                     |
| 70-<80 lần/phút                        | 34 (28,3%)                                         | 63 (44,7%)                                          |                     |
| 80-<90 lần/phút                        | 37 (30,8%)                                         | 44 (31,2%)                                          |                     |
| $\geq 90$ lần/phút                     | 25 (20,8%)                                         | 11 (7,8%)                                           |                     |
| HATT (mmHg)                            | 140,15 $\pm$ 15,54                                 | 123,63 $\pm$ 11,15                                  | <b>p&lt;0,001*</b>  |
| HATTr (mmHg)                           | 83,19 $\pm$ 9,46                                   | 77,78 $\pm$ 7,76                                    | <b>p&lt;0,001</b>   |
| Phân loại HA                           | n=120 (%)                                          | n=141 (%)                                           | <b>p&lt;0,001**</b> |
| Tối ưu                                 | 10 (8,3%)                                          | 41 (29,1%)                                          |                     |
| Bình thường                            | 19 (15,8%)                                         | 41 (29,1%)                                          |                     |
| Bình thường cao                        | 27 (22,5%)                                         | 59 (41,8%)                                          |                     |
| THA                                    | 64 (53,3%)                                         | 0 (0,0%)                                            |                     |
| THA tâm thu đơn độc                    | n=120 (%)                                          |                                                     |                     |
| Có                                     | 31 (25,8%)                                         |                                                     |                     |
| Không                                  | 89 (74,2%)                                         |                                                     |                     |
| Áp lực mạch (mmHg)                     | 56,96 $\pm$ 12,35                                  | 45,85 $\pm$ 9,33                                    | <b>p&lt;0,001*</b>  |
| Phân loại áp lực mạch                  | n=120 (%)                                          | n=141 (%)                                           | <b>p&lt;0,001</b>   |
| $\geq 50$ mmHg                         | 85 (70,8%)                                         | 46 (32,6%)                                          |                     |
| < 50 mmHg                              | 35 (29,2%)                                         | 95 (67,4%)                                          |                     |

\* Kiểm định Mann-Whitney

\*\*Kiểm định Fisher

**Nhận xét:** Tần số tim ở nhóm bệnh là 79,83  $\pm$  11,77 lần/phút tương đồng với tần số tim ở nhóm chứng là 77,56  $\pm$  9,54 lần/phút (p>0,05). Tuy nhiên khi phân nhóm tần số tim giữa hai nhóm thì thấy khác nhau có ý nghĩa thống kê (p<0,05). Các chỉ số còn lại như HATT, HATTr, phân loại HA, áp lực mạch và phân loại áp lực mạch giữa nhóm bệnh và nhóm chứng khác nhau rất có ý nghĩa thống kê (p<0,001)

**Bảng 3.4. Các chỉ số sinh hóa của đối tượng nghiên cứu**

| Các chỉ số sinh hóa                                                     | Nhóm bệnh<br>( $\bar{x} \pm SD$ ) | Nhóm chứng<br>( $\bar{x} \pm SD$ ) | P                 |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| Đường huyết lúc đói (mmol/L)                                            | 5,21 $\pm$ 0,42                   | 5,21 $\pm$ 0,40                    | p>0,05            |
| Acid uric (mg/dL)                                                       | 5,20 $\pm$ 0,89                   | 5,13 $\pm$ 0,98                    | p>0,05*           |
| Cholesterol toàn phần (mmol/L)                                          | 4,66 $\pm$ 0,38                   | 4,63 $\pm$ 0,37                    | p>0,05*           |
| Triglycerid (mmol/L)                                                    | 1,63 $\pm$ 0,41                   | 1,60 $\pm$ 0,45                    | p>0,05*           |
| LDL-C (mmol/L)                                                          | 2,76 $\pm$ 0,52                   | 2,80 $\pm$ 0,52                    | p>0,05*           |
| HDL-C (mmol/L)                                                          | 1,33 $\pm$ 0,31                   | 1,35 $\pm$ 0,32                    | p>0,05*           |
| Creatinin (mg/dL)                                                       | 0,78 $\pm$ 0,15                   | 0,74 $\pm$ 0,14                    | p>0,05*           |
| Độ thanh thải creatinin (ml/ph)                                         | 63,26 $\pm$ 13,92                 | 64,76 $\pm$ 12,99                  | p>0,05            |
| Độ lọc cầu thận ước tính theo MDRD (ml/phut/1,73m <sup>2</sup> da)      | 84,77 $\pm$ 17,40                 | 89,52 $\pm$ 15,36                  | <b>p&lt;0,05*</b> |
| Phân nhóm độ lọc cầu thận ước tính MDRD (ml/phut/1,73m <sup>2</sup> da) | n=120<br>(%)                      | n=141<br>(%)                       | p>0,05            |
| 60 – 89                                                                 | 74 (61,7%)                        | 77 (54,6%)                         |                   |
| ≥90                                                                     | 46 (38,3%)                        | 64 (45,4%)                         |                   |

\* Kiểm định Mann-Whitney

**Nhận xét:** Các chỉ số sinh hóa máu như đường huyết lúc đói, acid uric, creatinin, cholesterol toàn phần, triglyceride, LDL-C, HDL-C giữa hai nhóm không có sự khác biệt (p>0,05), riêng độ lọc cầu thận ước tính theo MDRD ở nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (p<0,01).

### 3.1.2. Một số đặc điểm của nhóm bệnh nhân tăng huyết áp

**Bảng 3.5. Thời gian điều trị THA ở 3 phân nhóm có tăng huyết áp**

| Thời gian<br>điều trị THA | Không tăng<br>homocystein |       | Tăng homocystein      |       |                     |       | p      |
|---------------------------|---------------------------|-------|-----------------------|-------|---------------------|-------|--------|
|                           |                           |       | Điều trị<br>đơn thuần |       | Điều trị<br>kết hợp |       |        |
|                           | n                         | %     | n                     | %     | n                   | %     |        |
| < 1 năm                   | 6                         | 24,0  | 7                     | 14,6  | 10                  | 21,3  | p>0,05 |
| 1 – 5 năm                 | 12                        | 48,0  | 22                    | 45,8  | 22                  | 46,8  |        |
| > 5 năm                   | 7                         | 28,0  | 19                    | 39,6  | 15                  | 31,9  |        |
| Tổng                      | 25                        | 100,0 | 48                    | 100,0 | 47                  | 100,0 |        |

**Nhận xét:** Thời gian được điều trị THA của 3 phân nhóm trong nhóm bệnh không khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê ( $p>0,05$ ).

**Bảng 3.6. Sự tuân thủ điều trị THA ở 3 phân nhóm có tăng huyết áp**

| Sự tuân thủ<br>điều trị THA | Không tăng<br>homocystein |      | Tăng homocystein      |      |                     |      | p       |
|-----------------------------|---------------------------|------|-----------------------|------|---------------------|------|---------|
|                             |                           |      | Điều trị<br>đơn thuần |      | Điều trị<br>kết hợp |      |         |
|                             | n                         | %    | n                     | %    | n                   | %    |         |
| Điều trị thường xuyên       | 18                        | 72,0 | 31                    | 64,6 | 34                  | 72,3 | p>0,05* |
| Điều trị không thường xuyên | 3                         | 12,0 | 12                    | 25,0 | 5                   | 10,7 |         |
| Không điều trị              | 4                         | 16,0 | 5                     | 10,4 | 8                   | 17,0 |         |
| Tổng                        | 25                        | 100  | 48                    | 100  | 47                  | 100  |         |

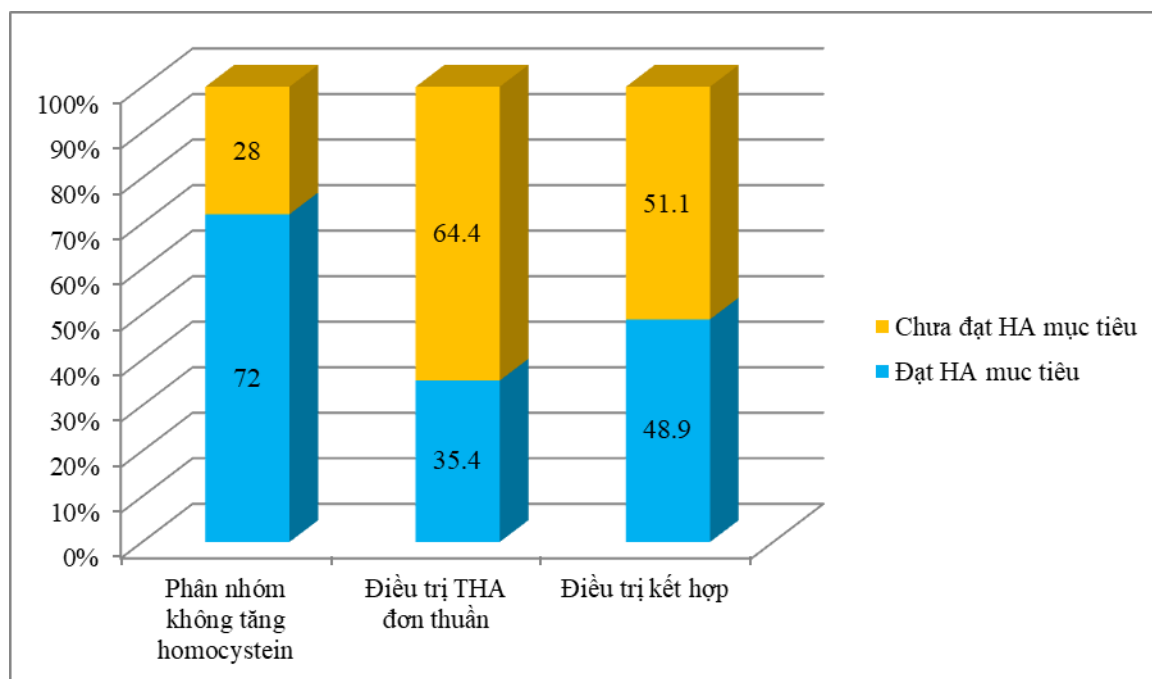
\*Kiểm định Fisher

**Nhận xét:** Việc tuân thủ điều trị của những bệnh nhân THA giữa 3 phân nhóm không khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ).

**Bảng 3.7. Số loại thuốc bệnh nhân đang sử dụng ở 3 phân nhóm có tăng huyết áp**

| Số loại thuốc<br>điều trị THA | Không tăng<br>homocystein |       | Tăng homocystein      |       |                     |       | p      |
|-------------------------------|---------------------------|-------|-----------------------|-------|---------------------|-------|--------|
|                               |                           |       | Điều trị<br>đơn thuần |       | Điều trị<br>kết hợp |       |        |
|                               | n                         | %     | n                     | %     | n                   | %     |        |
| Không sử dụng                 | 4                         | 16,0  | 5                     | 10,4  | 8                   | 17,0  | p>0,05 |
| 1 loại                        | 13                        | 52,0  | 22                    | 45,8  | 24                  | 51,1  |        |
| 2 loại trở lên                | 8                         | 32,0  | 21                    | 43,8  | 15                  | 31,9  |        |
| Tổng                          | 25                        | 100,0 | 48                    | 100,0 | 47                  | 100,0 |        |

**Nhận xét:** Số loại thuốc bệnh nhân đang sử dụng để điều trị THA giữa 3 nhóm là tương đương nhau (p>0,05).



**Biểu đồ 3.3. Tỉ lệ đạt huyết áp mục tiêu ở các phân nhóm không tăng homocystein có tăng homocystein**

**Nhận xét:** Tỉ lệ bệnh nhân đạt HA mục tiêu ở phân nhóm không tăng homocystein là 72%, cao hơn so với 2 phân nhóm có tăng homocystein điều trị THA đơn thuần và điều trị THA kết hợp (35,4% và 48,9%), p<0,05.

### 3.2. NỒNG ĐỘ HOMOCYSTEIN, VITAMIN B<sub>12</sub>, ACID FOLIC MÁU

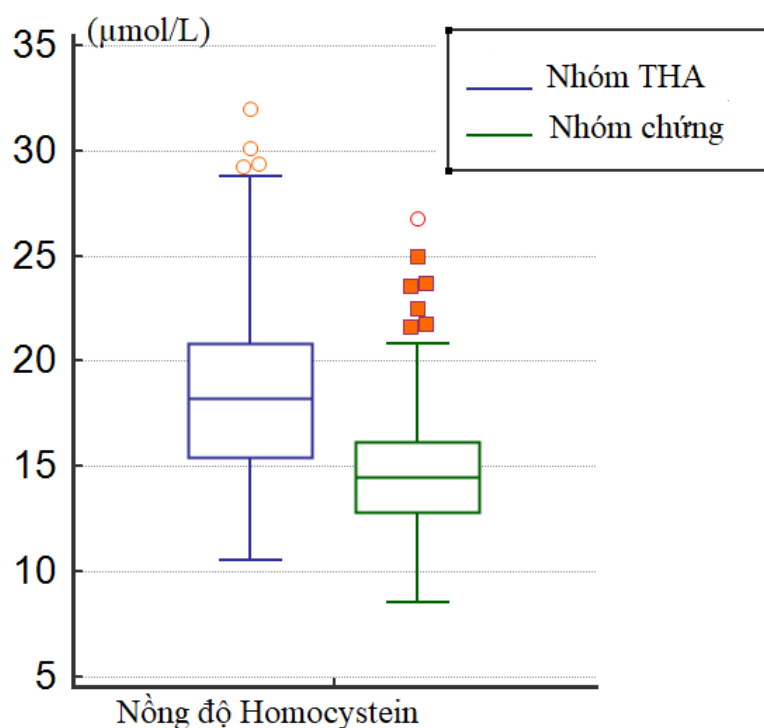
#### 3.2.1. Nồng độ homocystein

**Bảng 3.8. Nồng độ homocystein máu và khoảng tứ phân vị**

| Các chỉ số                                                        |          | Nhóm THA<br>( $\bar{X} \pm SD$ ) | Nhóm chứng<br>( $\bar{X} \pm SD$ ) | p                  |
|-------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Nồng độ homocystein ( $\mu\text{mol/L}$ )                         |          | 18,61 $\pm$ 4,45                 | 14,87 $\pm$ 3,16                   | <b>p&lt;0,001*</b> |
| Khoảng tứ phân vị<br>nồng độ homocystein<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | Q1 (25%) | <b>15,39</b>                     | 12,80                              |                    |
|                                                                   | Q2 (50%) | 18,23                            | <b>14,49</b>                       |                    |
|                                                                   | Q3 (75%) | 20,83                            | 16,17                              |                    |

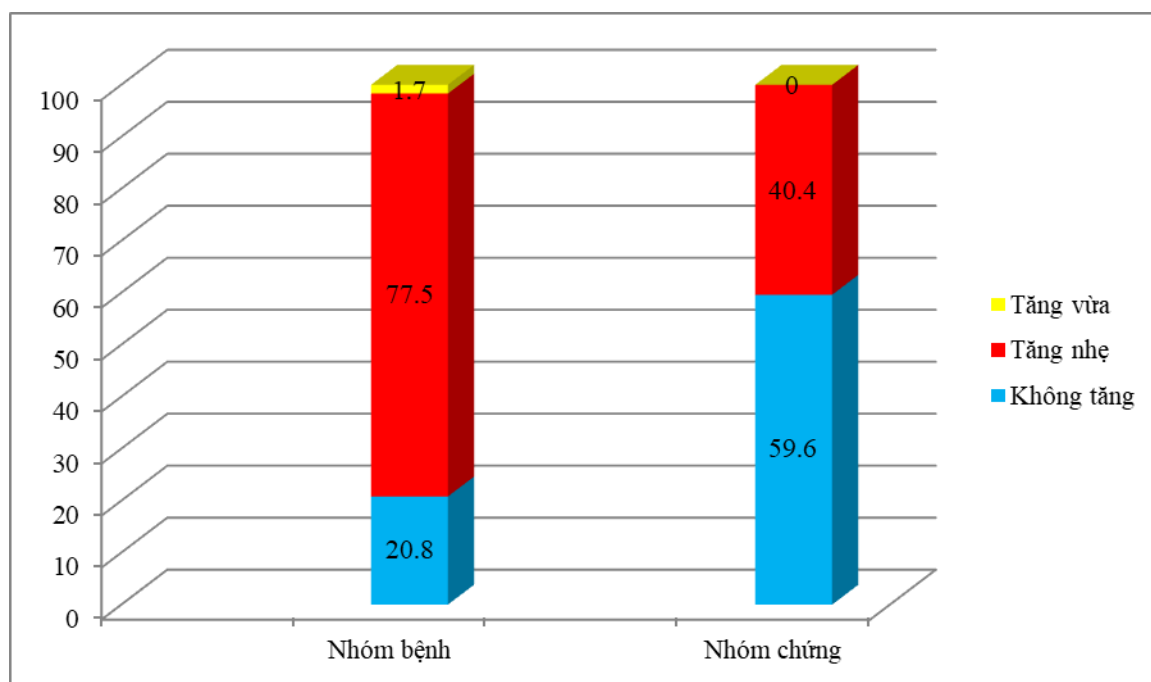
\* Kiểm định Mann-Whitney

**Nhận xét:** Nồng độ homocystein máu trung bình ở nhóm bệnh là 18,61 $\pm$ 4,45  $\mu\text{mol/L}$  cao hơn so với nhóm chứng là 14,87 $\pm$ 3,16  $\mu\text{mol/L}$ , khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê (p<0,001). Khoảng tứ phân vị ở bảng trên cho thấy, nhóm bệnh có 75% bệnh nhân có nồng độ homocystein  $\geq$  15,39  $\mu\text{mol/L}$ , trong khi nhóm chứng chỉ có 50% đối tượng có nồng độ homocystein  $\geq$  14,49  $\mu\text{mol/L}$ .



**Biểu đồ 3.4. Phân bố tứ phân vị nồng độ homocystein máu**





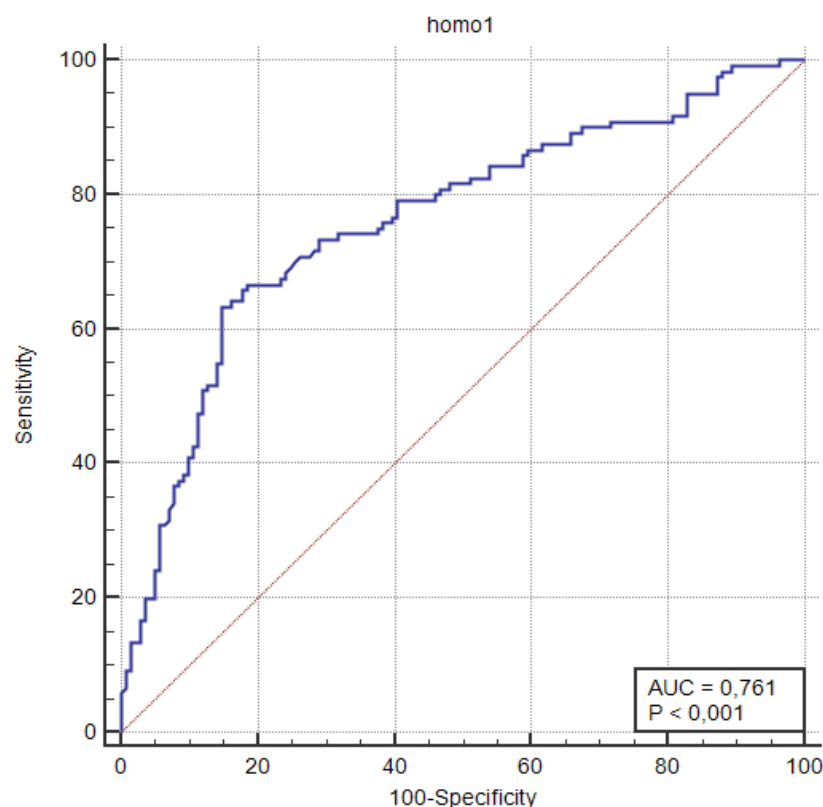
**Biểu đồ 3.5 Phân bố tỉ lệ các nhóm nồng độ homocystein ở nhóm bệnh và nhóm chứng**

**Nhận xét:** Nhóm bệnh có tỉ lệ nồng độ homocystein ở mức tăng nhẹ và tăng vừa cao hơn so với nhóm chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**Bảng 3.9. Tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu**

| Phân nhóm homocystein                    | Nhóm bệnh<br>n=120 (%) | Nhóm chứng<br>n=141 (%) | p                                | OR<br>(95% CI)        |
|------------------------------------------|------------------------|-------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Tăng ( $>15 \mu\text{mol/L}$ )           | 95 (79,2%)             | 57 (40,4%)              | <b><math>p &lt; 0,001</math></b> | 5,60<br>(3,22 – 9,75) |
| Không tăng ( $\leq 15 \mu\text{mol/L}$ ) | 25 (20,8%)             | 84 (59,6%)              |                                  |                       |

**Nhận xét:** Tỉ lệ tăng nồng độ homocystein ở nhóm bệnh là 79,2%, cao hơn xấp xỉ 2 lần so với nhóm chứng là 40,4% với  $p < 0,001$ . Tỉ suất chênh OR=5,6 (95% CI; 3,22 – 9,75)



***Biểu đồ 3.6. Đường cong ROC xác định điểm cắt nồng độ homocystein***

**Nhận xét:** Diện tích dưới đường cong AUC (95% KTC) là: 0,761 (0,705 - 0,812), ( $p < 0,001$ ). Điểm cắt: 17,29  $\mu\text{mol/L}$ . Độ nhạy: 63,33%. Độ đặc hiệu: 85,11%

***Bảng 3.10. Nồng độ homocystein máu theo giới tính***

| Giới tính | Nồng độ homocystein máu ( $\mu\text{mol/L}$ ) |                                           |
|-----------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|
|           | Nhóm bệnh<br>( $\bar{x} \pm \text{SD}$ )      | Nhóm chứng<br>( $\bar{x} \pm \text{SD}$ ) |
| Nam       | 20,63 $\pm$ 3,41                              | 16,83 $\pm$ 3,33                          |
| Nữ        | 17,61 $\pm$ 4,59                              | 13,92 $\pm$ 2,61                          |
| p         | <b>p&lt;0,001*</b>                            | <b>p&lt;0,001*</b>                        |

\* Kiểm định Mann-Whitney

**Nhận xét:** Nồng độ homocystein máu ở nam cao hơn ở nữ trong cả nhóm bệnh và nhóm chứng với mức ý nghĩa của sự khác biệt  $p < 0,001$ .

**Bảng 3.11. Nồng độ homocystein máu theo nhóm tuổi**

| Nhóm tuổi | Nồng độ homocystein máu ( $\mu\text{mol/L}$ ) |                                           |
|-----------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|
|           | Nhóm bệnh<br>( $\bar{X} \pm \text{SD}$ )      | Nhóm chứng<br>( $\bar{X} \pm \text{SD}$ ) |
| 60-64     | 17,49 $\pm$ 4,25                              | 14,37 $\pm$ 3,27                          |
| 65-69     | 19,13 $\pm$ 3,93                              | 15,31 $\pm$ 3,35                          |
| $\geq 70$ | 19,64 $\pm$ 4,95                              | 15,21 $\pm$ 2,67                          |
| p         | p>0,05*                                       | p>0,05*                                   |

\* Kiểm định Kruskal Wallis

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ homocystein giữa các độ tuổi trong cả 2 nhóm với p>0,05.

**Bảng 3.12. Nồng độ homocystein máu theo BMI**

| Nhóm BMI    | Nồng độ homocystein máu ( $\mu\text{mol/L}$ ) |                                           |
|-------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|
|             | Nhóm bệnh<br>( $\bar{X} \pm \text{SD}$ )      | Nhóm chứng<br>( $\bar{X} \pm \text{SD}$ ) |
| <18,5       | 18,43 $\pm$ 4,11                              | 15,33 $\pm$ 3,53                          |
| 18,5 – 22,9 | 18,82 $\pm$ 5,03                              | 14,52 $\pm$ 2,85                          |
| 23 – 25     | 18,42 $\pm$ 3,83                              | 15,25 $\pm$ 3,49                          |
| p           | p>0,05*                                       | p>0,05*                                   |

\* Kiểm định Kruskal Wallis

**Nhận xét:** Nồng độ homocystein giữa các nhóm phân loại BMI không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong cả nhóm bệnh và nhóm chứng (p<0,05)

**Bảng 3.13. Nồng độ homocystein máu theo phân loại huyết áp**

| Phân loại huyết áp | n   | Nồng độ homocystein máu ( $\mu\text{mol/L}$ ) ( $\bar{X} \pm \text{SD}$ ) | p                  |
|--------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Tối ưu             | 51  | 14,56 $\pm$ 3,87                                                          | <b>p&lt;0,001*</b> |
| Bình thường        | 60  | 15,31 $\pm$ 3,60                                                          |                    |
| Bình thường cao    | 86  | 16,87 $\pm$ 3,72                                                          |                    |
| THA                | 64  | 19,04 $\pm$ 4,51                                                          |                    |
| Tổng               | 261 | 16,59 $\pm$ 4,24                                                          |                    |

\* Kiểm định Kruskal Wallis

**Nhận xét:** Bảng trên cho thấy, nồng độ homocystein tăng dần theo từng phân loại HA cao hơn, sự khác biệt này rất có ý nghĩa với  $p<0,001$ .

**Bảng 3.14 . Trung bình huyết áp tâm thu theo phân nhóm nồng độ homocystein (n=259)**

| Phân nhóm nồng độ homocystein ( $\mu\text{mol/L}$ ) | n   | HATT (mmHg) ( $\bar{X} \pm \text{SD}$ ) | p                  |
|-----------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------|--------------------|
| 5 - <10                                             | 4   | 119,75 $\pm$ 12,45                      | <b>p&lt;0,001*</b> |
| 10 - <15                                            | 105 | 123,35 $\pm$ 13,22                      |                    |
| 15 - <20                                            | 104 | 136,38 $\pm$ 14,20                      |                    |
| 20 - <25                                            | 36  | 136,44 $\pm$ 14,40                      |                    |
| 25 - <30                                            | 10  | 144,00 $\pm$ 17,44                      |                    |

\*Kruskal Wallis Test

**Nhận xét:** HATT tăng dần theo từng mức tăng homocystein có ý nghĩa thống kê ( $p<0,001$ ), mức tăng nhiều nhất được ghi nhận giữa nhóm 10 – 15  $\mu\text{mol/L}$  và 15 – 20  $\mu\text{mol/L}$ .

**Bảng 3.15. Trung bình huyết áp tâm trương  
theo phân nhóm nồng độ homocystein (n=259)**

| Phân nhóm nồng độ<br>homocystein ( $\mu\text{mol/L}$ ) | n   | HATTr (mmHg)<br>( $\bar{X} \pm \text{SD}$ ) | p                  |
|--------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------|--------------------|
| 5 - <10                                                | 4   | 76,75 $\pm$ 2,50                            | <b>p&lt;0,001*</b> |
| 10 - <15                                               | 105 | 76,56 $\pm$ 8,47                            |                    |
| 15 - <20                                               | 104 | 83,00 $\pm$ 8,26                            |                    |
| 20 - <25                                               | 36  | 81,78 $\pm$ 9,14                            |                    |
| 25 - <30                                               | 10  | 87,00 $\pm$ 8,78                            |                    |

\*Kruskal Wallis Test

**Nhận xét:** HATTr tăng dần theo từng mức tăng homocystein có ý nghĩa thống kê ( $p<0,001$ ), tuy nhiên mức tăng của HATTr không nhiều như HATT.

**Bảng 3.16 . Huyết áp trung bình  
theo phân nhóm nồng độ homocystein (n=259)**

| Phân nhóm nồng độ<br>homocystein ( $\mu\text{mol/L}$ ) | n   | HA Trung bình (mmHg)<br>( $\bar{X} \pm \text{SD}$ ) | p                  |
|--------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------|--------------------|
| 5 - <10                                                | 4   | 91,08 $\pm$ 5,73                                    | <b>p&lt;0,001*</b> |
| 10 - <15                                               | 105 | 92,16 $\pm$ 8,90                                    |                    |
| 15 - <20                                               | 104 | 100,79 $\pm$ 9,25                                   |                    |
| 20 - <25                                               | 36  | 100,00 $\pm$ 9,28                                   |                    |
| 25 - <30                                               | 10  | 106,00 $\pm$ 10,45                                  |                    |

\*Kruskal Wallis Test

**Nhận xét:** HA trung bình cũng tăng dần theo từng mức tăng homocystein có ý nghĩa thống kê ( $p<0,001$ ), mức tăng nhiều nhất cũng được ghi nhận giữa nhóm 10 – 15  $\mu\text{mol/L}$  và 15 – 20  $\mu\text{mol/L}$ .

**Bảng 3.17. Nồng độ homocystein máu theo nhóm áp lực mạch**

| Nhóm áp lực mạch       | Nồng độ homocystein máu ( $\mu\text{mol/L}$ ) |                                           |
|------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                        | Nhóm bệnh<br>( $\bar{X} \pm \text{SD}$ )      | Nhóm chứng<br>( $\bar{X} \pm \text{SD}$ ) |
| $\geq 50 \text{ mmHg}$ | $18,77 \pm 4,10$                              | $15,02 \pm 2,81$                          |
| $< 50 \text{ mmHg}$    | $18,25 \pm 5,25$                              | $14,80 \pm 3,34$                          |
| p                      | $p > 0,05^*$                                  | $p > 0,05^*$                              |

\* Kiểm định Mann-Whitney

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ homocystein giữa các mức áp lực mạch trong cả 2 nhóm: nhóm bệnh và nhóm chứng ( $p > 0,05$ )

### 3.2.2. Nồng độ acid folic máu

**Bảng 3.18. Nồng độ acid folic máu và phân nhóm nồng độ acid folic máu**

| Các chỉ số                   | Nhóm bệnh<br>( $\bar{X} \pm \text{SD}$ ) | Nhóm chứng<br>( $\bar{X} \pm \text{SD}$ ) | p                               |
|------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|
| Nồng độ acid folic (ng/mL)   | $8,28 \pm 6,46$                          | $8,29 \pm 4,48$                           | $p > 0,05^*$                    |
| Phân nhóm nồng độ acid folic | n=120 (%)                                | n=141 (%)                                 | <b><math>p &lt; 0,05</math></b> |
| <3 ng/mL                     | 27 (22,5%)                               | 16 (11,3%)                                |                                 |
| 3 - 20 ng/mL                 | 83 (69,2%)                               | 120 (85,1%)                               |                                 |
| > 20 ng/mL                   | 10 (8,3%)                                | 5 (3,5%)                                  |                                 |

\* Kiểm định Mann-Whitney

**Nhận xét:** Nồng độ acid folic trung bình của nhóm bệnh là  $8,28 \pm 6,46$  ng/mL tương đương với nhóm chứng là  $8,29 \pm 4,48$  ng/mL ( $p > 0,05$ ). Tỷ lệ các nhóm nồng độ acid folic trong máu giữa hai nhóm khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.19. Nồng độ Acid folic máu theo giới tính**

| Giới tính | Nồng độ Acid folic (ng/mL)        |                                    |
|-----------|-----------------------------------|------------------------------------|
|           | Nhóm bệnh<br>( $\bar{x} \pm SD$ ) | Nhóm chứng<br>( $\bar{x} \pm SD$ ) |
| Nam       | 6,24 $\pm$ 5,88                   | 7,63 $\pm$ 4,29                    |
| Nữ        | 9,30 $\pm$ 6,52                   | 8,62 $\pm$ 4,55                    |
| p         | <b>p&lt;0,001*</b>                | p>0,05*                            |

\* Kiểm định Mann-Whitney

**Nhận xét:** Trong nhóm bệnh, nồng độ acid folic ở nam thấp hơn nữ có ý nghĩa thống kê với p<0,001. Trong nhóm chứng, nồng độ acid folic ở nam và nữ khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

**Bảng 3.20. Nồng độ Acid folic theo nhóm tuổi**

| Nhóm tuổi | Nồng độ Acid folic (ng/mL)        |                                    |
|-----------|-----------------------------------|------------------------------------|
|           | Nhóm bệnh<br>( $\bar{x} \pm SD$ ) | Nhóm chứng<br>( $\bar{x} \pm SD$ ) |
| 60-64     | 8,74 $\pm$ 5,93                   | 9,51 $\pm$ 5,03                    |
| 65-69     | 7,97 $\pm$ 6,75                   | 7,79 $\pm$ 3,67                    |
| $\geq 70$ | 7,93 $\pm$ 6,98                   | 6,79 $\pm$ 3,84                    |
| p         | p>0,05*                           | <b>p&lt;0,05*</b>                  |

\* Kiểm định Kruskal Wallis

**Nhận xét:** Trong nhóm chứng, nồng độ acid folic giảm dần ở những người thuộc các nhóm tuổi cao hơn, sự khác biệt này có ý nghĩa với p<0,05. Tuy nhiên, trong nhóm bệnh, không ghi nhận có sự khác biệt về nồng độ acid folic giữa các nhóm tuổi (p>0,05).

**Bảng 3.21. Nồng độ Acid folic theo phân nhóm BMI**

| Nhóm BMI    | Nồng độ Acid folic (ng/mL)        |                                    |
|-------------|-----------------------------------|------------------------------------|
|             | Nhóm bệnh<br>( $\bar{X} \pm SD$ ) | Nhóm chứng<br>( $\bar{X} \pm SD$ ) |
| <18,5       | 4,13 $\pm$ 2,44                   | 6,65 $\pm$ 3,28                    |
| 18,5 – 22,9 | 8,57 $\pm$ 6,76                   | 8,25 $\pm$ 4,35                    |
| 23 – 25     | 8,75 $\pm$ 6,43                   | 9,10 $\pm$ 5,01                    |
| p           | p>0,05*                           | p>0,05*                            |

\* Kiểm định Kruskal Wallis

**Nhận xét:** Bảng trên cho thấy không có sự khác biệt về nồng độ acid folic giữa các phân nhóm BMI ở cả nhóm bệnh và nhóm chứng (p>0,05).

**Bảng 3.22. Nồng độ Acid folic theo phân loại huyết áp**

| Phân loại huyết áp | n   | Nồng độ Acid folic<br>(ng/mL)<br>( $\bar{X} \pm SD$ ) | p                 |
|--------------------|-----|-------------------------------------------------------|-------------------|
| Tối ưu             | 51  | 8,85 $\pm$ 4,73                                       | <b>p&lt;0,05*</b> |
| Bình thường        | 60  | 9,20 $\pm$ 5,46                                       |                   |
| Bình thường cao    | 86  | 7,42 $\pm$ 5,25                                       |                   |
| THA                | 64  | 8,14 $\pm$ 6,19                                       |                   |
| Tổng               | 261 | 8,28 $\pm$ 5,47                                       |                   |

\* Kiểm định Kruskal Wallis

**Nhận xét:** Nồng độ acid folic giảm dần theo từng mức phân loại HA cao hơn, mức ý nghĩa của sự khác biệt này là p<0,05.



### 3.2.3. Nồng độ vitamin B<sub>12</sub> máu

**Bảng 3.23. Nồng độ vitamin B<sub>12</sub> và phân nhóm nồng độ vitamin B<sub>12</sub>**

| Các chỉ số                        | Nhóm bệnh<br>( $\bar{X} \pm SD$ ) | Nhóm chứng<br>( $\bar{X} \pm SD$ ) | p       |
|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|---------|
| Vitamin B <sub>12</sub> (pg/mL)   | 527,57 ± 266,00                   | 527,38 ± 263,05                    | p>0,05* |
| Phân nhóm vitamin B <sub>12</sub> | n=120 (%)                         | n=141 (%)                          | p>0,05  |
| <200 pg/mL                        | 4 (3,3%)                          | 6 (4,3%)                           |         |
| 200-900 pg/mL                     | 106 (88,3%)                       | 127 (90,1%)                        |         |
| >900 pg/mL                        | 10 (8,3%)                         | 8 (5,7%)                           |         |

\* Kiểm định Mann-Whitney

**Nhận xét:** Nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trung bình của nhóm bệnh là 527,57 ± 266,00 pg/mL không khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng là 527,38 ± 263,05 với p>0,05. Tỷ lệ % của các phân nhóm nồng độ vitamin B<sub>12</sub> giữa nhóm bệnh và nhóm chứng cũng không khác biệt có ý nghĩa (p>0,05).

**Bảng 3.24. Nồng độ vitamin B<sub>12</sub> theo giới tính**

| Giới tính | Nồng độ Vitamin B <sub>12</sub> (pg/mL) |                                    |
|-----------|-----------------------------------------|------------------------------------|
|           | Nhóm bệnh<br>( $\bar{X} \pm SD$ )       | Nhóm chứng<br>( $\bar{X} \pm SD$ ) |
| Nam       | 461,60 ± 156,05                         | 479,76 ± 155,40                    |
| Nữ        | 560,55 ± 302,08                         | 550,43 ± 299,75                    |
| p         | p>0,05*                                 | p>0,05*                            |

\* Kiểm định Mann-Whitney

**Nhận xét:** Bảng trên cho thấy nồng độ vitamin B<sub>12</sub> ở nam đều thấp hơn nữ trong cả nhóm bệnh và nhóm chứng, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

**Bảng 3.25. Nồng độ Vitamin B<sub>12</sub> theo nhóm tuổi**

| Nhóm tuổi | Nồng độ Vitamin B <sub>12</sub> (pg/mL) |                                    |
|-----------|-----------------------------------------|------------------------------------|
|           | Nhóm bệnh<br>( $\bar{X} \pm SD$ )       | Nhóm chứng<br>( $\bar{X} \pm SD$ ) |
| 60-64     | 561,49 $\pm$ 263,89                     | 503,55 $\pm$ 262,79                |
| 65-69     | 528,60 $\pm$ 210,83                     | 579,98 $\pm$ 309,83                |
| $\geq 70$ | 480,39 $\pm$ 313,02                     | 505,58 $\pm$ 190,64                |
| p         | p>0,05*                                 | p>0,05*                            |

\* Kiểm định Kruskal Wallis

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ trung bình vitamin B<sub>12</sub> theo độ tuổi trong cả 2 nhóm (p>0,05).

**Bảng 3.26. Nồng độ Vitamin B<sub>12</sub> theo nhóm BMI**

| Nhóm BMI    | Nồng độ Vitamin B <sub>12</sub> (pg/mL) |                                    |
|-------------|-----------------------------------------|------------------------------------|
|             | Nhóm bệnh<br>( $\bar{X} \pm SD$ )       | Nhóm chứng<br>( $\bar{X} \pm SD$ ) |
| <18,5       | 551,90 $\pm$ 193,19                     | 463,90 $\pm$ 209,24                |
| 18,5 – 22,9 | 531,92 $\pm$ 303,00                     | 542,28 $\pm$ 295,63                |
| 23 – 25     | 517,76 $\pm$ 234,40                     | 530,42 $\pm$ 223,76                |
| p           | p>0,05*                                 | p>0,05*                            |

\* Kiểm định Kruskal Wallis

**Nhận xét:** Theo số liệu ở bảng trên, không ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ vitamin B<sub>12</sub> giữa các mức BMI trong cả nhóm bệnh và nhóm chứng với p>0,05.

**Bảng 3.27. Nồng độ Vitamin B<sub>12</sub> theo phân loại huyết áp**

| Phân loại huyết áp | n   | Nồng độ Vitamin B <sub>12</sub><br>(pg/mL)<br>( $\bar{x} \pm SD$ ) | p       |
|--------------------|-----|--------------------------------------------------------------------|---------|
| Tối ưu             | 51  | 520,04 $\pm$ 204,67                                                | p>0,05* |
| Bình thường        | 60  | 572,37 $\pm$ 249,54                                                |         |
| Bình thường cao    | 86  | 520,34 $\pm$ 280,65                                                |         |
| THA                | 64  | 500,86 $\pm$ 294,68                                                |         |
| Tổng               | 261 | 527,46 $\pm$ 263,90                                                |         |

\* Kiểm định Kruskal Wallis

**Nhận xét:** Bảng trên cũng cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ vitamin B<sub>12</sub> giữa các nhóm phân loại HA (p>0,05).

### 3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ HOMOCYSTEIN MÁU VÀ TỈ LỆ TĂNG NỒNG ĐỘ HOMOCYSTEIN MÁU VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM NHÂN TRẮC, LÂM SÀNG VÀ SINH HÓA MÁU

#### 3.3.1. Mối liên quan giữa nồng độ homocystein với một số đặc điểm nhân trắc, lâm sàng và sinh hóa máu

**Bảng 3.28. Mối liên quan giữa nồng độ homocystein với tuổi và các chỉ số nhân trắc (n=261)**

| Các yếu tố    | r     | p        |
|---------------|-------|----------|
| Tuổi          | 0,134 | p<0,05*  |
| Cân nặng (kg) | 0,202 | p<0,001* |
| Chiều cao (m) | 0,235 | p<0,001* |
| BMI           | 0,106 | p>0,05*  |
| Vòng eo (cm)  | 0,154 | p<0,05*  |
| Tỉ số eo/mong | 0,147 | p<0,05*  |

\*Tương quan Spearman

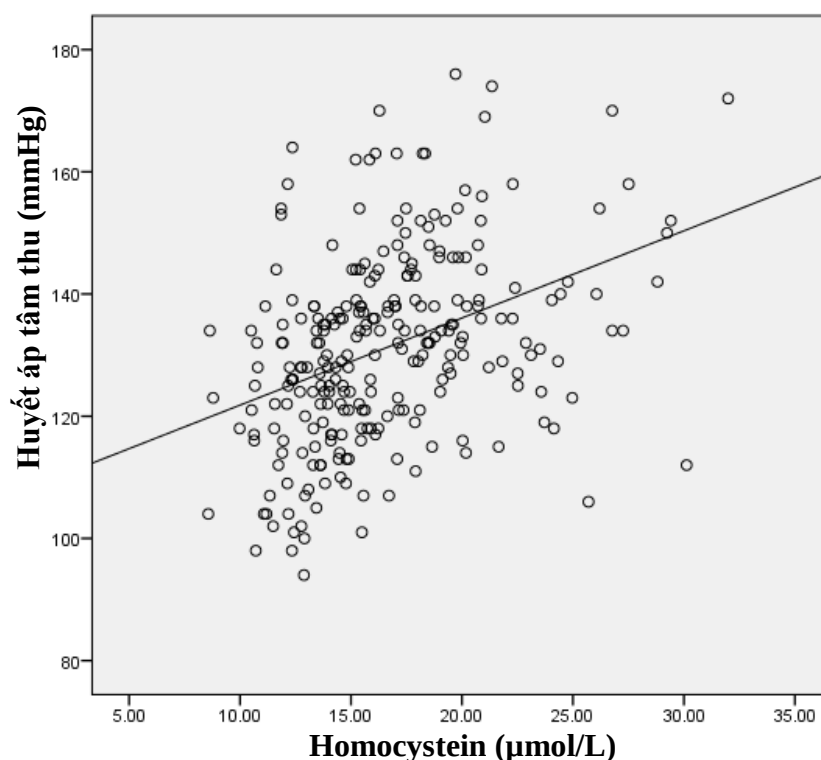
**Nhận xét:** Nồng độ homocystein máu có tương quan thuận mức độ yếu với các yếu tố như tuổi, cân nặng, chiều cao, vòng eo, tỉ số eo/mông (p<0,05); không có tương quan với chỉ số BMI (p>0,05).

**Bảng 3.29. Mối liên quan giữa nồng độ homocystein  
với tần số tim và huyết áp (n=261)**

| Các yếu tố             | r            | p                  |
|------------------------|--------------|--------------------|
| Tần số tim             | 0,095        | p>0,05*            |
| HATT (trước điều trị)  | <b>0,415</b> | <b>p&lt;0,001*</b> |
| HATTr (trước điều trị) | 0,276        | <b>p&lt;0,001*</b> |
| HA trung bình (mmHg)   | <b>0,378</b> | <b>p&lt;0,001*</b> |
| Áp lực mạch            | <b>0,320</b> | <b>p&lt;0,001*</b> |

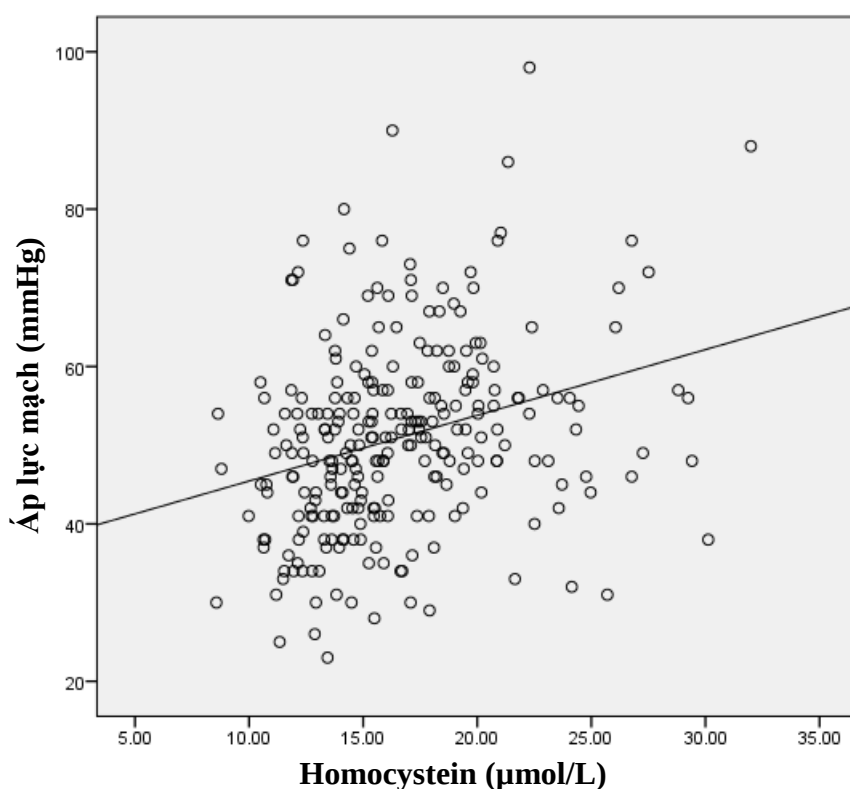
\*Tương quan Spearman

**Nhận xét:** Nồng độ homocystein máu có tương quan thuận mức độ trung bình với HATT, HA trung bình và áp lực mạch, tương ứng với  $r = 0,415$ ,  $r = 0,378$  và  $r = 0,32$  ( $p < 0,0001$ ), tương quan thuận mức yếu với HATTr với  $r = 0,276$  ( $p < 0,0001$ ), không có tương quan với tần số tim ( $p > 0,05$ ).



**Biểu đồ 3.7. Mối tương quan giữa  
nồng độ homocystein và huyết áp tâm thu**

Phương trình hồi quy tuyến tính đơn biến giữa nồng độ homocystein và huyết áp tâm thu ( $R^2 = 0,149$ ):  $HATT = 107,564 + 1,426 \cdot \text{Homocystein}$ .



**Biểu đồ 3.8. Mối tương quan giữa nồng độ homocystein và áp lực mạch**

Phương trình hồi quy tuyến tính đơn biến giữa nồng độ homocystein và áp lực mạch ( $R^2 = 0,085$ ):  $\text{Áp lực mạch} = 37,099 + 0,835 \cdot \text{Homocystein}$

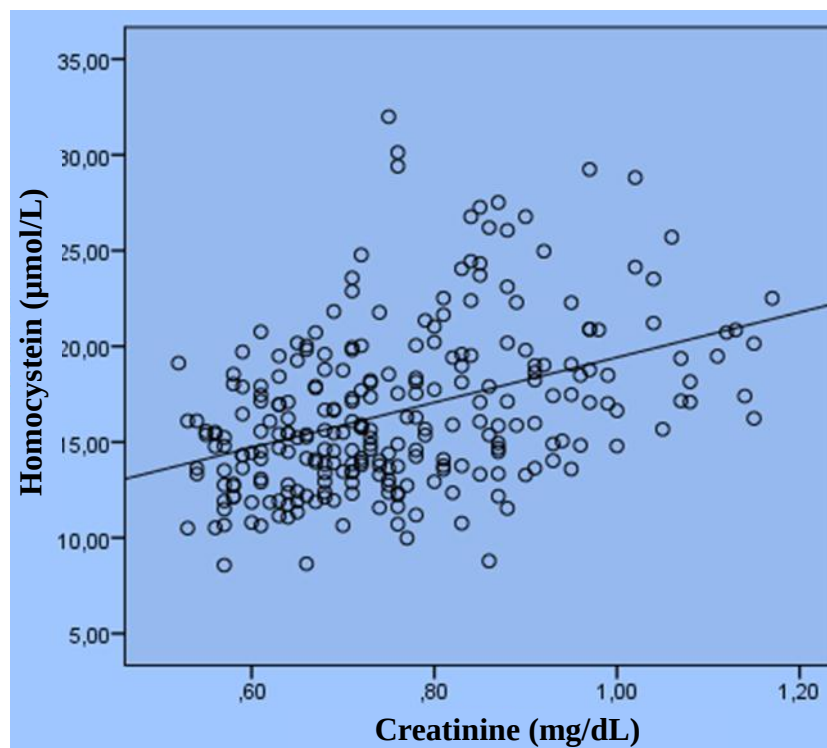
**Bảng 3.30. Mối liên quan giữa nồng độ homocystein và các chỉ số sinh hóa (n=261)**

| Các yếu tố                         | r            | p                                  |
|------------------------------------|--------------|------------------------------------|
| Đường huyết lúc đói                | -0,031       | $p > 0,05^*$                       |
| Acid uric                          | 0,291        | <b><math>p &lt; 0,001^*</math></b> |
| Cholesterol toàn phần              | -0,129       | <b><math>p &lt; 0,05^*</math></b>  |
| Triglycerid                        | -0,036       | $p > 0,05^*$                       |
| LDL-C                              | -0,086       | $p > 0,05^*$                       |
| HDL-C                              | -0,025       | $p > 0,05^*$                       |
| Creatinin máu                      | <b>0,408</b> | <b><math>p &lt; 0,001^*</math></b> |
| Độ lọc cầu thận ước tính theo MDRD | -0,254       | <b><math>p &lt; 0,001^*</math></b> |

*\*Tương quan Spearman*

**Nhận xét:** Nồng độ homocystein máu có tương quan thuận mức độ trung bình với nồng độ creatinin máu ( $r = 0,408$ ,  $p < 0,001$ ), tương quan thuận mức độ yếu với nồng độ acid uric máu ( $r = 0,291$ ,  $p < 0,001$ ), tương quan

ngược mức độ yếu với nồng độ cholesterol toàn phần, độ lọc cầu thận ước tính theo MDRD ( $p < 0,05$ ), không có tương quan với nồng độ glucose, triglyceric, LDL-C và HDL-C ( $p > 0,05$ ).



**Biểu đồ 3.9. Mối tương quan giữa nồng độ homocystein với creatinin**

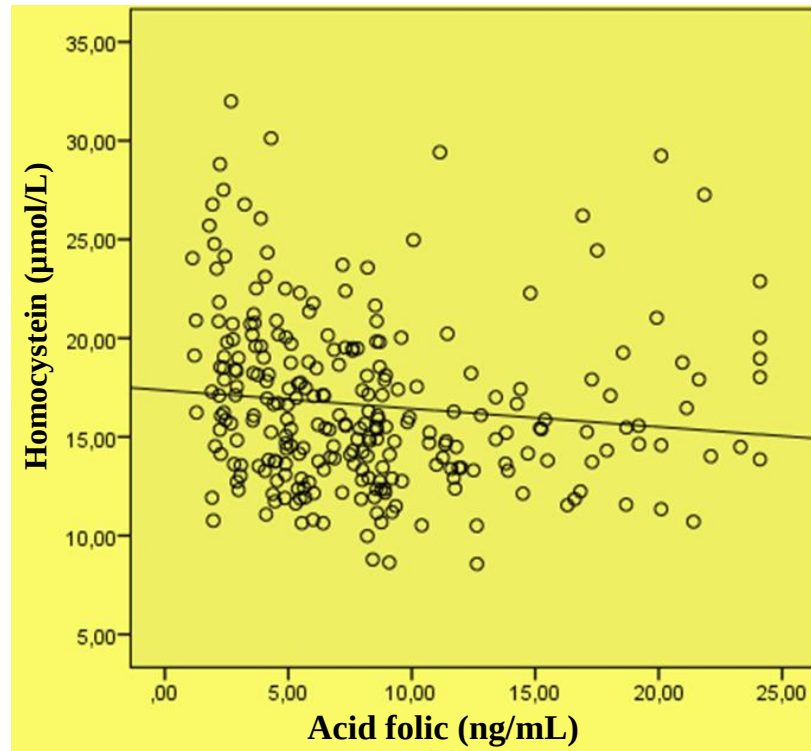
Phương trình hồi quy tuyến tính đơn biến giữa nồng độ homocystein và creatinin ( $R^2 = 0,163$ ):  $\text{Homocystein} = 7,640 + 11,783 \cdot \text{creatinin}$

**Bảng 3.31. Mối liên quan giữa nồng độ homocystein với acid folic và vitamin B<sub>12</sub> (n=261)**

| Các yếu tố              | r      | p                  |
|-------------------------|--------|--------------------|
| Acid folic              | -0,228 | <b>p&lt;0,001*</b> |
| Vitamin B <sub>12</sub> | -0,233 | <b>p&lt;0,001*</b> |

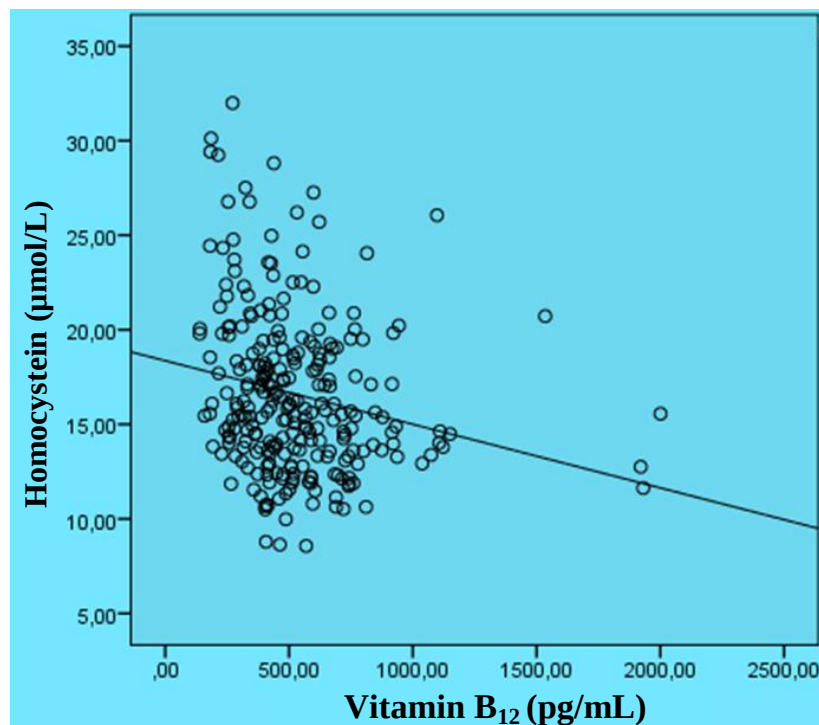
*\*Tương quan Spearman*

**Nhận xét:** Nồng độ homocystein máu có tương quan ngược với nồng độ acid folic và vitamin B<sub>12</sub> có ý nghĩa ( $p < 0,001$ ), nhưng mối tương quan này chỉ ở mức độ yếu với r tương ứng là -0,228 và -0,223.



***Biểu đồ 3.10. Mối tương quan giữa nồng độ homocystein với Acid folic***

*Phương trình hồi quy tuyến tính đơn biến giữa nồng độ homocystein và Acid folic ( $R^2 = 0,014$ ): Homocystein = 17,359 – 0,093\*Acid folic*



***Biểu đồ 3.11. Mối tương quan giữa nồng độ homocystein và vitamin B<sub>12</sub>***

*Phương trình hồi quy tuyến tính đơn biến giữa nồng độ homocystein và vitamin B12 ( $R^2 = 0,044$ ): Homocystein = 18,365 – 0,003\*vitamin B12*

**Bảng 3.32. Mối liên quan giữa nồng độ homocystein với giới tính và phân độ huyết áp (mô hình hồi quy logistic đa biến) (n=261)**

| Các yếu tố |                 | OR     | 95%KTC OR |        | p                 |
|------------|-----------------|--------|-----------|--------|-------------------|
| Giới tính  | Nam             | 4,415  | 2,255     | 8,645  | <b>p&lt;0,001</b> |
|            | Nữ              | 1      |           |        |                   |
| Phân độ HA | Tối ưu          | 1      |           |        |                   |
|            | Bình thường     | 1,103  | 0,474     | 2,562  | p>0,05            |
|            | Bình thường cao | 3,122  | 1,422     | 6,855  | <b>p&lt;0,05</b>  |
|            | THA             | 20,030 | 6,982     | 57,458 | <b>p&lt;0,001</b> |

**Nhận xét:** Nam giới có nguy cơ tăng nồng độ homocystein cao gấp 4,4 lần nữ giới (p<0,001); người có HA bình thường cao có nguy cơ tăng nồng độ homocystein cao gấp 3,1 lần người có HA tối ưu (p<0,05) và người THA có nguy cơ tăng nồng độ homocystein cao gấp 20 lần người có HA tối ưu (p<0,001)

**Bảng 3.33. Các yếu tố liên quan đến nồng độ homocystein của đối tượng nghiên cứu (mô hình hồi quy tuyến tính đa biến) (n=261)**

| Các yếu tố              | $\beta$ | 95%KTC $\beta$ |        | p                 |
|-------------------------|---------|----------------|--------|-------------------|
| Huyết áp tâm trương     | 0,080   | -1,610         | 13,494 | <b>p&lt;0,05</b>  |
| Áp lực mạch             | 0,086   | 0,029          | 0,130  | <b>p&lt;0,05</b>  |
| Cholesterol toàn phần   | -1,199  | 0,050          | 0,123  | <b>p&lt;0,001</b> |
| Creatinin huyết         | 8,951   | -2,394         | -0,004 | <b>p&lt;0,05</b>  |
| Vitamin B <sub>12</sub> | -0,003  | 5,745          | 12,156 | <b>p&lt;0,001</b> |

Mô hình hồi qui tuyến tính đa biến giải thích được 29,5% sự thay đổi của nồng độ homocystein với  $r^2 = 0,295$ .

Phương trình hồi qui tuyến tính đa biến có dạng:

Nồng độ homocystein = 5,942 + 0,080 x Huyết áp tâm trương + 0,086 x Áp lực mạch - 1,199 x Cholesterol toàn phần + 8,951 x Creatinin huyết - 0,003 x Vitamin B<sub>12</sub>



### 3.3.2. Mối tương quan giữa tỉ lệ tăng nồng độ homocystein với một số đặc điểm nhân trắc, lâm sàng và sinh hóa máu

**Bảng 3.34. Mối tương quan giữa tỉ lệ tăng nồng độ homocystein với giới tính và nhóm tuổi**

| Nồng độ homocystein<br>Các yếu tố |         | Không tăng |      | Tăng |      | Tổng | p                 |
|-----------------------------------|---------|------------|------|------|------|------|-------------------|
|                                   |         | n          | %    | n    | %    |      |                   |
| Giới tính                         | Nam     | 18         | 20,7 | 69   | 79,3 | 87   | <b>p&lt;0,001</b> |
|                                   | Nữ      | 91         | 52,3 | 83   | 47,7 | 174  |                   |
| Nhóm tuổi                         | 60 – 64 | 58         | 52,3 | 53   | 47,7 | 111  | <b>p&lt;0,05</b>  |
|                                   | 65 – 69 | 27         | 34,6 | 51   | 65,4 | 78   |                   |
|                                   | ≥ 70    | 24         | 33,3 | 48   | 66,7 | 72   |                   |
| Tổng cộng                         |         | 109        | 41,8 | 152  | 58,2 | 261  |                   |

**Nhận xét:** Tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu chung (cả nhóm bệnh và nhóm chứng) là 58,2%. Tỉ lệ tăng homocystein máu ở nam là 79,3%, cao hơn nhiều so với nữ là 47,7% ( $p<0,001$ ). Tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu cũng tăng dần theo từng nhóm tuổi tương ứng: 60 – 64 tuổi là 47,7%, 65 – 69 tuổi là 65,4%, từ 70 tuổi trở lên là 66,7% với  $p<0,05$ .

**Bảng 3.35. Mối tương quan giữa tỉ lệ tăng nồng độ homocystein với BMI**

| Nồng độ homocystein<br>BMI |  | Không tăng |      | Tăng |      | Tổng | p                |
|----------------------------|--|------------|------|------|------|------|------------------|
|                            |  | n          | %    | n    | %    |      |                  |
| < 18,5                     |  | 12         | 40,0 | 18   | 60,0 | 30   | <b>p&gt;0,05</b> |
| 18,5 – 22,9                |  | 63         | 46,7 | 72   | 53,3 | 135  |                  |
| 23 – 25                    |  | 34         | 35,4 | 62   | 64,6 | 96   |                  |
| Tổng cộng                  |  | 109        | 41,8 | 152  | 58,2 | 261  |                  |

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt về tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu ở các mức BMI khác nhau giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ( $p>0,05$ ).

**Bảng 3.36. Mối tương quan giữa tỉ lệ tăng nồng độ homocystein với nhịp tim và huyết áp**

| <div>Nồng độ homocystein</div> <div>Các yếu tố</div> |                 | Không tăng |      | Tăng |      | Tổng | p       |
|------------------------------------------------------|-----------------|------------|------|------|------|------|---------|
|                                                      |                 | n          | %    | n    | %    |      |         |
| Phân độ nhịp tim                                     | <70 lần/phút    | 21         | 44,7 | 26   | 55,3 | 47   | p>0,05  |
|                                                      | 70-<80 lần/phút | 48         | 49,5 | 49   | 50,5 | 97   |         |
|                                                      | 80-<90 lần/phút | 29         | 35,8 | 52   | 64,2 | 81   |         |
|                                                      | ≥ 90 lần/phút   | 11         | 30,6 | 25   | 69,4 | 36   |         |
| Phân độ HA                                           | Tối ưu          | 36         | 70,6 | 15   | 29,4 | 51   | p<0,001 |
|                                                      | Bình thường     | 37         | 61,7 | 23   | 38,3 | 60   |         |
|                                                      | Bình thường cao | 30         | 34,9 | 56   | 65,1 | 86   |         |
|                                                      | THA             | 6          | 9,4  | 58   | 90,6 | 64   |         |
| THA tâm thu đơn độc                                  | Có tăng         | 4          | 12,9 | 27   | 87,1 | 31   | p<0,001 |
|                                                      | Không tăng      | 105        | 45,7 | 125  | 54,3 | 230  |         |
| Áp lực mạch                                          | Có tăng         | 36         | 27,5 | 95   | 72,5 | 131  | p<0,001 |
|                                                      | Không tăng      | 73         | 56,2 | 57   | 43,8 | 130  |         |
| Tổng cộng                                            |                 | 109        | 41,8 | 152  | 58,2 | 261  |         |

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ tăng nồng độ homocysteine theo các phân nhóm tần số tim ( $p>0,05$ ). Tỉ lệ tăng nồng độ homocysteine máu tăng dần theo từng phân loại HA cao hơn, nhóm có THA tâm thu đơn độc cao hơn nhóm không có THA đơn độc, nhóm có tăng áp lực mạch cao hơn nhóm không tăng áp lực với các mức ý nghĩa thống kê như nhau là  $p<0,001$ .

**Bảng 3.37. Mối liên quan giữa tỉ lệ tăng nồng độ homocystein với độ lọc cầu thận ước tính theo MDRD**

| Nồng độ homocystein<br>Độ lọc cầu thận<br>ước tính theo MDRD | Không tăng |      | Tăng |      | Tổng | p      |
|--------------------------------------------------------------|------------|------|------|------|------|--------|
|                                                              | n          | %    | n    | %    |      |        |
| 60 – 89                                                      | 57         | 37,7 | 94   | 62,3 | 151  | p>0,05 |
| ≥ 90                                                         | 52         | 47,3 | 58   | 52,7 | 110  |        |
| Tổng cộng                                                    | 109        | 41,8 | 152  | 58,2 | 261  |        |

**Nhận xét:** không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu giữa nhóm có MDRD < 90 và nhóm có MDRD ≥ 90 (p>0,05).

**Bảng 3.38. Mối liên quan giữa tỉ lệ tăng nồng độ homocystein với các phân nhóm nồng độ acid folic và vitamin B12**

| Nồng độ homocystein<br>Các yếu tố |               | Không tăng |      | Tăng |      | Tổng | p      |
|-----------------------------------|---------------|------------|------|------|------|------|--------|
|                                   |               | n          | %    | n    | %    |      |        |
| Acid folic                        | <3 ng/mL      | 10         | 23,3 | 33   | 76,7 | 43   | p<0,05 |
|                                   | 3 - 20 ng/mL  | 93         | 45,8 | 110  | 54,2 | 203  |        |
|                                   | >20 ng/mL     | 6          | 40,0 | 9    | 60,0 | 15   |        |
| Vitamin B12                       | <200 pg/mL    | 1          | 10,0 | 9    | 90,0 | 10   | p<0,05 |
|                                   | 200-900 pg/mL | 96         | 41,2 | 137  | 58,8 | 233  |        |
|                                   | >900 pg/mL    | 12         | 66,7 | 6    | 33,3 | 18   |        |
| Tổng cộng                         |               | 109        | 41,8 | 152  | 58,2 | 261  |        |

**Nhận xét:** Tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu tăng dần theo từng mức nồng độ acid folic và vitamin B12 trong máu thấp hơn có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

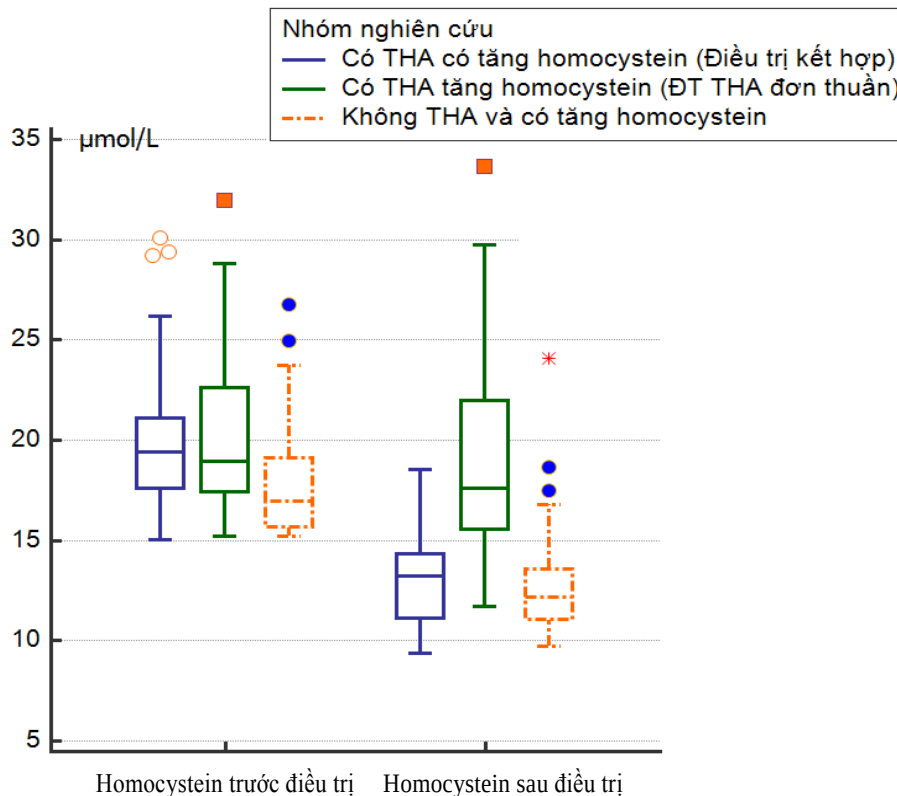
### 3.4. HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ TĂNG HOMOCYSTEIN MÁU BẰNG PHỐI HỢP THUỐC ACID FOLIC, VITAMIN B<sub>6</sub> VÀ VITAMIN B<sub>12</sub>

**Bảng 3.39. So sánh trung bình nồng độ homocystein máu trước và sau điều trị ở 3 phân nhóm có tăng homocystein**

| Nồng độ homocystein trung bình (μmol/L) | Nhóm chứng<br>Có tăng<br>homocystein<br>(Phân nhóm 5)<br>(n=57) | Nhóm bệnh                                         |                                                 |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                                         |                                                                 | Điều trị THA đơn thuần<br>(Phân nhóm 2)<br>(n=48) | Điều trị THA kết hợp<br>(Phân nhóm 3)<br>(n=47) |
| Trước điều trị                          | 17,76 ± 2,69                                                    | 20,20 ± 3,93                                      | 19,97 ± 3,65                                    |
| Sau điều trị 8 tuần                     | 12,73 ± 2,50                                                    | 19,90 ± 4,98                                      | 13,08 ± 2,17                                    |
| p                                       | <b>p&lt;0,001*</b>                                              | p=0,076*                                          | <b>p&lt;0,001*</b>                              |

\* Kiểm định dấu và hạng Wilcoxon

**Nhận xét:** Nồng độ homocystein trung bình trong máu sau điều trị ở hai phân nhóm (phân nhóm chứng có tăng homocystein và phân nhóm bệnh được điều trị tăng homocystein) đều giảm xuống có ý nghĩa thống kê ( $p<0,001$ ). Riêng phân nhóm bệnh có tăng homocystein nhưng không được điều trị tăng homocystein máu thì nồng độ homocystein không giảm ( $p>0,05$ ).

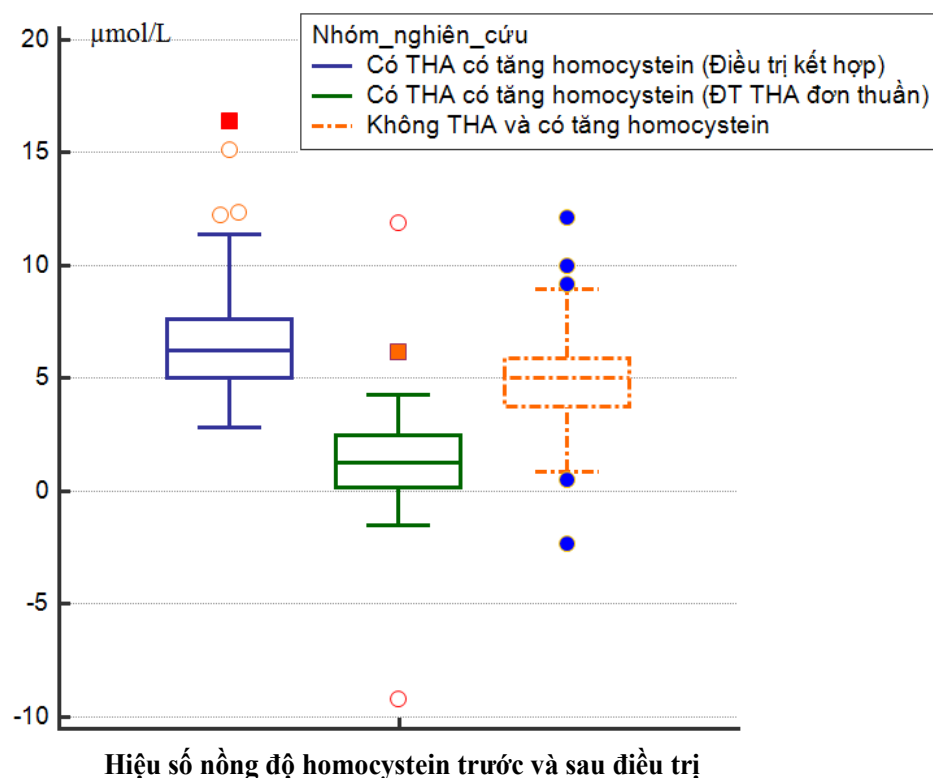


**Biểu đồ 3.12. So sánh trung bình nồng độ homocystein máu trước và sau điều trị ở 3 phân nhóm có tăng homocystein**

**Bảng 3.40. So sánh hiệu số nồng độ homocystein trung bình trong máu trước và sau điều trị ở 3 phân nhóm có tăng homocystein**

| Phân nhóm                                                      | Hiệu số nồng độ homocystein trước và sau điều trị ( $\mu\text{mol/L}$ ) | p                   |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Không THA có tăng homocystein (n=57) (5)                       | $5,03 \pm 2,43$                                                         | $p_{5-2} < 0,001^*$ |
| THA có tăng homocystein được điều trị THA đơn thuần (n=48) (2) | $0,3 \pm 4,37$                                                          | $p_{5-3} < 0,001^*$ |
| THA có tăng homocystein được điều trị kết hợp (n=47) (3)       | $6,89 \pm 2,93$                                                         | $p_{2-3} < 0,001^*$ |
| Tổng                                                           | $4,42 \pm 3,50$                                                         |                     |

\* Kiểm định Mann-Whitney



**Biểu đồ 3.13. So sánh trung bình hiệu số nồng độ homocystein máu trước và sau điều trị ở 3 nhóm nghiên cứu có tăng homocystein**

**Nhận xét:** Hiệu số nồng độ homocystein máu trung bình trước và sau điều trị chung cho cả 3 nhóm có tăng homocystein máu là  $4,42 \pm 3,50 \mu\text{mol/L}$ . Trong cả 3 phân nhóm: phân nhóm không THA, phân nhóm THA điều trị THA đơn thuần và nhóm THA có kết hợp điều trị tăng homocystein máu đều có hiệu số dương (có giảm sau điều trị), nhưng hiệu số của phân nhóm được điều trị THA đơn thuần là rất thấp, khi so sánh từng cặp cho thấy hiệu số này khác nhau giữa 3 nhóm rất có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**Bảng 3.41. So sánh tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu sau điều trị ở 3 nhóm nghiên cứu có tăng homocystein**

| Phân nhóm<br>homocystein<br>sau điều trị | Nhóm chứng<br><br>có điều<br>trị tăng<br>homocystein<br><br>(5) |       | Nhóm bệnh                               |       |                                                   |       |         |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------|-------|---------------------------------------------------|-------|---------|
|                                          |                                                                 |       | Điều trị<br>THA đơn<br>thuần<br><br>(2) |       | Có điều trị tăng<br>homocystein<br>máu<br><br>(3) |       |         |
|                                          | n                                                               | %     | n                                       | %     | n                                                 | %     |         |
| Không tăng                               | 50                                                              | 87,7  | 10                                      | 20,8  | 39                                                | 83,0  | p<0,001 |
| Tăng                                     | 7                                                               | 12,3  | 38                                      | 79,2  | 8                                                 | 17,0  |         |
| Tổng                                     | 57                                                              | 100,0 | 48                                      | 100,0 | 47                                                | 100,0 |         |

**Nhận xét:** Sau 8 tuần điều trị, tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu ở nhóm chứng và nhóm bệnh có điều trị kết hợp tăng homocystein máu giảm xuống còn tương ứng là 12,3% và 17,0%, trong khi nhóm bệnh chỉ được điều trị THA đơn thuần vẫn còn tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu khá cao (79,2%), sự khác biệt này có ý nghĩa với  $p < 0,001$ .

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

##### **4.1.1. Phân nhóm nghiên cứu**

Căn cứ tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ, chúng tôi đã lựa chọn được 364 đối tượng nghiên cứu là người từ 60 tuổi trở lên (nam và nữ) đến khám, điều trị ngoại trú hoặc khám sức khỏe tại Khoa khám bệnh Bệnh viện đa khoa trung tâm Tiền Giang, các đối tượng được chia thành hai nhóm: nhóm THA gồm những bệnh nhân có tiền sử THA đang điều trị hoặc bệnh nhân mới được chẩn đoán THA lần đầu với HATT  $\geq 140$  mmHg và/hoặc HATTr  $\geq 90$  mmHg; nhóm chứng gồm những người không có tiền sử THA và có chỉ số HATT/HATTr tại thời điểm nghiên cứu  $<140/90$  mmHg, cả hai nhóm đều không có các tiêu chuẩn loại trừ về tiền sử bệnh tật cũng như kết quả khám lâm sàng hiện tại. Tất cả các đối tượng thuộc hai nhóm này đều được lấy máu gửi về Trung tâm chẩn đoán y khoa Hòa Hảo Thành phố Hồ Chí Minh thực hiện các xét nghiệm sinh hóa bao gồm: đường huyết lúc đói, acid uric, creatinin, cholesterol toàn phần, triglyceride, LDL-c, HDL-c và tính mức lọc cầu thận ước tính theo MDRD tự động.

Sau khi có kết quả xét nghiệm sinh hóa, những đối tượng có tiêu chuẩn loại trừ về sinh hóa máu tiếp tục bị loại ra khỏi nghiên cứu, kết quả, chúng tôi đã chọn được 261 đối tượng đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu, trong đó: nhóm THA có 120 bệnh nhân, nhóm chứng có 141 đối tượng, tất cả mẫu huyết thanh của những đối tượng này được làm xét nghiệm định lượng nồng độ homocystein, acid folic và vitamin B<sub>12</sub> trong vòng 48 giờ. Ngay sau khi có kết quả định lượng nồng độ homocystein, acid folic và vitamin B<sub>12</sub> huyết thanh, dựa vào nồng độ homocystein huyết thanh, các đối tượng tiếp tục

được phân chia ngẫu nhiên vào các phân nhóm để tiến hành nghiên cứu can thiệp điều trị trong thời gian ít nhất 8 tuần (56 ngày), trong đó:

- Nhóm THA: có 120 bệnh nhân, được chia thành 3 phân nhóm:

- + Phân nhóm 1: gồm những bệnh nhân không tăng homocystein có 25 bệnh nhân, chiếm 20,8%.

- + Phân nhóm 2: gồm những bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên, mù đơn trong danh sách những bệnh nhân có tăng homocystein để đưa vào phân nhóm điều trị THA đơn thuần, tổng số có 48 bệnh nhân, chiếm 40,0%.

- + Phân nhóm 3: gồm những bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên, mù đơn trong danh sách những bệnh nhân có tăng homocystein để đưa vào phân nhóm điều trị THA kết hợp với điều trị tăng homocystein, tổng số có 47 bệnh nhân, chiếm 39,2%.

- Nhóm chứng có 141 đối tượng được chia thành 2 phân nhóm:

- + Phân nhóm 4: gồm 84 đối tượng không tăng homocystein, chiếm 59,6%, những đối tượng này không được điều trị gì và không theo dõi tiếp.

- + Phân nhóm 5: gồm 57 đối tượng có tăng homocystein, chiếm 40,4%, những đối tượng này được điều trị tăng homocystein như phân nhóm 3.

Tóm lại, có 3 phân nhóm có tăng homocystein máu được can thiệp điều trị, trong đó: phân nhóm 3 và phân nhóm 5 được điều trị tăng homocystein cùng chung phát đồ gồm acid folic, vitamin B<sub>6</sub> và vitamin B<sub>12</sub>, phân nhóm 2 không được điều trị tăng homocystein để so sánh kết quả điều trị.

#### **4.1.2. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu**

##### **4.1.2.1. Giới tính:**

Trong tổng số 261 đối tượng tham gia nghiên cứu, đối tượng nữ là 174 người, chiếm 66,7%, nam 87 người, chiếm 33,3%. Trong đó, nữ trong nhóm THA là 80 người, chiếm 66,7%, nam trong nhóm THA là 40 người, chiếm 33,3%, tương đồng với nữ trong nhóm chứng là 94 người, chiếm 66,7% và nam trong nhóm chứng là 47 người, chiếm 33,3% ( $p > 0,05$ ).



Kết quả nghiên cứu của Ngô Thị Hiếu (2014) trên 97 bệnh nhân THA tại Bệnh viện A Thái Nguyên cho thấy tỉ lệ bệnh nhân ở nam là 51,6% cao hơn so với nữ là 48,4% [7]. Một số nghiên cứu dịch tễ học về THA ở người cao tuổi gần đây cho thấy tỉ lệ phân bố nam và nữ như sau: nghiên cứu của Lê Văn Hại (2016) tại Hà Nội tương ứng là 30,9% và 69,1% [13], nghiên cứu của Nguyễn Thái Hoàng (2012) và cộng sự tại Cần Thơ tương ứng là 35,9% và 64,1% [11] và nghiên cứu của Hoàng Đức Thuận Anh (2013) và cộng sự tại Thừa Thiên Huế tương ứng là 46,7% và 53,3%[1].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ nữ cao hơn nam không phù hợp với tỉ lệ nam cao hơn nữ trong nghiên cứu của Ngô Thị Hiếu có thể do có sự khác nhau về độ tuổi của đối tượng giữa hai nghiên cứu, do khác nhau về phân bố dân cư hoặc do khác nhau về đặc điểm dịch tễ học và phương pháp chọn mẫu. Tuy nhiên kết quả nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với kết quả nghiên cứu của Lê Văn Hại (2016), Nguyễn Thái Hoàng (2012) và Hoàng Đức Thuận Anh (2013), bên cạnh đó, phân bố tỉ lệ nam và nữ trong nghiên cứu của chúng tôi cũng rất phù hợp với tỉ lệ phân bố về giới tính trong cơ cấu dân số chung tại Việt Nam. Theo các báo cáo thống kê về dân số trên 60 tuổi của Việt Nam, năm 1960 tỉ lệ nữ là 65%, nam là 35%; năm 1974 tỉ lệ nữ là 60,7%, nam là 39,3% [14].

Sự tương đồng về giới tính giữa nhóm bệnh và nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi có thể hạn chế được tối đa yếu tố gây nhiễu về giới tính khi so sánh nồng độ homocystein trung bình trong máu cũng như tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, bởi vì trong phần lớn các y văn và hầu hết các nghiên cứu về homocystein đều cho rằng nồng độ homocystein ở nam giới luôn cao hơn nữ giới.

#### **4.1.2.2. Tuổi:**

Trong nghiên cứu này, tuổi trung bình của nhóm bệnh là  $67,16 \pm 6,44$  tuổi (tuổi nhỏ nhất là 60, tuổi lớn nhất là 88), so với nhóm chứng là  $66,29 \pm$

5,30 tuổi (tuổi nhỏ nhất là 60, tuổi lớn nhất là 86) không khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ).

Biểu đồ 3.1 cho thấy, độ tuổi nhiều nhất trong nhóm bệnh là 60 – 64 tuổi, chiếm tỉ lệ 40,8%, tương đồng với nhóm chứng là 44%, độ tuổi 65 – 69 tuổi ở nhóm bệnh là 29,2% tương đồng với nhóm chứng là 30,5%, độ tuổi từ 70 tuổi trở lên tương ứng ở cả hai nhóm lần lượt là 30,0% và 25,5%. Chúng tôi không ghi nhận có sự khác biệt về tỉ lệ của các nhóm tuổi giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ( $p>0,05$ ).

Theo kết quả nghiên cứu của Ngô Thị Hiếu (2014), bệnh nhân có độ tuổi trung bình là  $64,5 \pm 10,8$  tuổi (tuổi nhỏ nhất là 43, tuổi lớn nhất là 97), trong đó bệnh nhân từ 50 tuổi trở lên chiếm 92,8% [7]. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn trong nghiên cứu của Ngô Thị Hiếu là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những người từ 60 tuổi trở lên, còn trong nghiên cứu của Ngô Thị Hiếu chọn ngẫu nhiên trên những bệnh nhân THA có tuổi thấp nhất là 43 tuổi và độ tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất là từ 50-69 tuổi.

Sự tương đồng về độ tuổi giữa hai nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi cũng góp phần loại bỏ yếu tố nhiễu do tuổi khi so sánh kết quả nồng độ homocystein trung bình cũng như tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, bởi vì nhiều nghiên cứu cũng đã chứng minh rằng nồng độ homocystein thay đổi theo độ tuổi, tuổi càng cao thì nồng độ homocystein máu càng cao.

#### ***4.1.2.3. Đặc điểm nhân trắc của đối tượng nghiên cứu***

Theo kết quả ở bảng 3.2, chúng tôi nhận thấy các chỉ số cân nặng, chiều cao, BMI và tỉ số eo/mông giữa nhóm bệnh và nhóm chứng không khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ), chỉ riêng vòng eo và vòng mông ở nhóm bệnh là cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa với  $p<0,05$ , tuy nhiên sự chênh lệch về trị số trung bình của hai chỉ số này giữa hai nhóm là rất nhỏ.

Sự tương đồng về các chỉ số nhân trắc của các đối tượng nghiên cứu giữa hai nhóm là do trong quá trình chọn mẫu, chúng tôi đã loại ra khỏi nghiên cứu những đối tượng béo phì vì đã có những bằng chứng cho thấy béo phì cũng làm gia tăng nồng độ homocystein máu [78].

#### **4.1.2.4. Đặc điểm tần số tim, huyết áp của đối tượng nghiên cứu**

Kết quả ở bảng 3.3 cho thấy, tần số tim trung bình ở nhóm bệnh là  $79,83 \pm 11,77$  lần/phút và ở nhóm chứng là  $77,56 \pm 9,54$  lần/phút, sự khác biệt này không có ý nghĩa về mặt thống kê ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên, khi phân chia tần số tim thành các nhóm khác nhau thì chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt về tỉ lệ phân bố giữa các nhóm với  $p < 0,05$ , trong đó, nhóm bệnh có tỉ lệ nhóm tần số tim từ 90 lần/phút trở lên cao hơn nhóm chứng, ngược lại, ở nhóm chứng có tỉ lệ nhóm tần số tim từ 70 – 89 lần/phút cao hơn nhóm bệnh ( $p < 0,05$ ). Sự khác biệt này cũng là tất yếu bởi vì những bệnh nhân THA luôn có biến đổi tần số tim theo chiều hướng tăng lên do tăng hoạt tính hệ thần kinh giao cảm [16],[34].

Do nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi là nhóm không có THA, cho nên số trung bình của HATT và HATT<sub>r</sub> ở nhóm bệnh tương ứng là  $140,15 \pm 15,54$  mmHg và  $83,19 \pm 9,46$  mmHg, cao hơn nhiều so với nhóm chứng tương ứng là  $123,63 \pm 11,15$  mmHg và  $77,78 \pm 7,76$  mmHg ( $p < 0,001$ ). Đây chính là biến số chủ yếu khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi để so sánh nồng độ homocystein trung bình trong máu và tỉ lệ tăng nồng độ homocystein trong máu giữa hai nhóm.

Cũng theo kết quả ở bảng 3.3, tỉ lệ phân loại HA tối ưu ở nhóm bệnh là 8,3% thấp hơn nhiều so với nhóm chứng là 29,1%, tỉ lệ phân loại HA bình thường và bình thường cao ở nhóm bệnh tương ứng là 15,8% và 22,5% thấp hơn nhiều so với nhóm chứng là 29,1% và 41,8%, đối tượng THA độ I chỉ có ở nhóm bệnh với tỉ lệ 53,3%. Đây cũng là điều tất nhiên trong nghiên cứu bệnh chứng.

Trong nghiên cứu của Ngô Thị Hiếu (2014), bệnh nhân THA độ I chiếm tỉ lệ 35%, bệnh nhân THA độ II chiếm tỉ lệ 34%, bệnh nhân THA độ III

chiếm tỉ lệ 31%, số trung bình của HATT và HATTr lần lượt tương ứng là  $144,1 \pm 6,1$  mmHg/ $84,4 \pm 5,6$  mmHg;  $161,0 \pm 8,3$  mmHg/ $91,5 \pm 10,9$  mmHg và  $194,3 \pm 15,7$  mmHg/ $109,3 \pm 10,3$  mmHg [7]. Kết quả nghiên cứu của Ngô Thị Hiếu cao hơn nhiều so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Chúng tôi giải thích vì sao số trung bình của HATT và HATTr cũng như tỉ lệ các phân độ HA trong nhóm bệnh của nghiên cứu chúng tôi thấp, có thể là do bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ THA đơn thuần, đa số bệnh nhân đã được chẩn đoán, được điều trị thường xuyên và phần lớn đã kiểm soát được HA mục tiêu hoặc các chỉ số HATT và HATTr đã giảm xuống do bệnh nhân đã dùng thuốc hạ HA.

Nhìn vào kết quả ở bảng 3.3, chúng tôi nhận thấy, trong số 120 bệnh nhân THA thì có đến 25,8% bệnh nhân có THA tâm thu đơn độc, mặc dù phần lớn bệnh nhân đã được điều trị THA và kiểm soát tốt HA, điều này góp phần lý giải vì sao số trung bình áp lực mạch ở nhóm bệnh là  $56,96 \pm 12,35$  mmHg cao hơn nhiều so với nhóm chứng là  $45,85 \pm 9,33$  mmHg với mức ý nghĩa của sự khác biệt  $p < 0,001$ .

Tỉ lệ tăng áp lực mạch ( $\geq 50$  mmHg) ở nhóm bệnh vì thế cũng cao hơn nhóm chứng tương ứng là 70,8% và 32,6% ( $p < 0,001$ ). Điều đáng lưu ý ở đây là ngay trong nhóm người cao tuổi không THA vẫn có tỉ lệ khá cao bị gia tăng áp lực mạch (32,6%), trong khi gia tăng áp lực mạch đã được xem như là một yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh lý tim mạch. Tình trạng gia tăng áp lực mạch ở cả nhóm bệnh và nhóm chứng đã được giải thích trong phần tổng quan là do hiện tượng xơ cứng động mạch trung tâm ở người già, làm cho HATT tăng lên cao trong khi HATTr có xu hướng giảm xuống.

#### ***4.1.2.5. Các chỉ số sinh hóa của đối tượng nghiên cứu***

Dựa vào kết quả nghiên cứu ở bảng 3.4, chúng tôi không nhận thấy có sự khác biệt về các chỉ số sinh hóa máu như: đường huyết lúc đói, acid uric, creatinin, cholesterol toàn phần, triglyceride, LDL-C và HDL-C. Riêng với độ

lọc cầu thận ước tính theo MDRD thì chúng tôi nhận thấy ở nhóm bệnh là  $84,77 \pm 17,40$  ml/phút/1,73<sup>2</sup>da thấp hơn nhóm chứng là  $89,52 \pm 15,36$  ml/phút/1,73<sup>2</sup>da, khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi có thể giải thích về việc không khác biệt về nồng độ trung bình các chỉ số sinh hóa máu giữa nhóm bệnh và nhóm chứng là do trong quá trình chọn mẫu, các đối tượng có tiêu chuẩn loại trừ về xét nghiệm sinh hóa đã bị loại ra khỏi nghiên cứu. Mục đích của chúng tôi là để loại trừ các yếu tố có làm tăng nồng độ homocystein máu như: rối loạn chuyển hóa đường, rối loạn chuyển hóa lipid, rối loạn chuyển hóa acid uric, suy giảm chức năng thận ... đã được nêu trong các y văn cũng như nhiều nghiên cứu lâm sàng trước đây [65].

#### **4.1.3. Một số đặc điểm riêng của nhóm bệnh nhân tăng huyết áp**

##### ***4.1.3.1. Thời gian nhận biết và điều trị THA***

Trong tổng số 120 bệnh nhân THA, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ bệnh nhân nhận biết và điều trị THA trong vòng 1 – 5 năm là phổ biến nhất, tỉ lệ này đồng đều ở cả 3 nhóm: không tăng homocystein, tăng homocystein điều trị THA đơn thuần và tăng homocystein được kết hợp với điều trị tăng homocystein máu lần lượt tương ứng là 48%, 45,8% và 46,8%, tỉ lệ bệnh nhân nhận biết và điều trị dưới 1 năm và trên 5 năm cũng tương đương nhau ở 3 nhóm, sự khác biệt này không có ý nghĩa về mặt thống kê ( $p > 0,05$ ).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Ngô Thị Hiếu với thời gian nhận biết tăng huyết áp dưới 5 năm chiếm tỉ lệ 65%, trên 5 năm chiếm tỉ lệ 35% [7]. Tỉ lệ nhận biết THA ở người cao tuổi tại Trung Quốc năm 2010 là 74,5% [139].

Kết quả trên cho thấy tỉ lệ bệnh nhân nhận biết sớm tình trạng THA trong nghiên cứu của chúng tôi là khá cao, có thể do trình độ dân trí của người dân ngày càng được nâng lên và do tác động của các chương trình truyền thông giáo dục sức khỏe trong cộng đồng, đặc biệt là Chương trình phòng chống tăng huyết áp quốc gia.

#### **4.1.3.2. Sự tuân thủ điều trị THA ở 3 phân nhóm có THA**

Chúng tôi nhận thấy qua bảng kết quả 3.6, bệnh nhân được điều trị thường xuyên chiếm tỉ lệ khá cao ở cả 3 nhóm tương ứng là 72%, 64,6% và 72,3%. Có khoảng 30% bệnh nhân THA không được điều trị thường xuyên hoặc không điều trị gì cũng được phân bố đều ở cả 3 nhóm, tương ứng là 28%, 35,4% và 27,7%. Vì vậy chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự tuân thủ điều trị THA giữa ba phân nhóm: phân nhóm không tăng homocystein, phân nhóm điều trị THA đơn thuần và phân nhóm điều trị THA kết hợp với điều trị tăng homocystein ( $p>0,05$ ). Kết quả này cũng cho thấy tỉ lệ bệnh nhân THA tuân thủ điều trị ngày càng cao hơn, phù hợp với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Mỹ Hạnh (2011) và cộng sự về sự tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân tăng huyết áp điều trị ngoại trú tại Bệnh viện cấp cứu Trung Vương [6]. Tỉ lệ bệnh nhân THA là người cao tuổi được điều trị tại Trung Quốc là 63,7% [139], tại Brazil là 72,6% [123].

#### **4.1.3.3. Số loại thuốc bệnh nhân đang điều trị tăng huyết áp**

Tỉ lệ bệnh nhân chỉ sử dụng một loại thuốc để điều trị THA trong nghiên cứu này tương ứng cho 3 phân nhóm: không tăng homocystein, điều trị THA đơn thuần và điều trị THA kết hợp điều trị tăng homocystein là 52%, 45,8% và 51,1%, bệnh nhân sử dụng 2 loại thuốc trở lên để điều trị THA chiếm tỉ lệ khá cao, tương ứng cho 3 phân nhóm là 32%, 43,8% và 31,9%. Sự khác nhau về số loại thuốc bệnh nhân sử dụng điều trị THA giữa các phân nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p>0,05$ .

Tỉ lệ bệnh nhân sử dụng đa trị liệu trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn của Thái Khoa Bảo Châu và Võ Thị Hồng Phượng (2016) nghiên cứu tình hình sử dụng thuốc trong điều trị tăng huyết áp tại Bệnh viện Trường Đại học y dược Huế. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ bệnh nhân được điều trị khởi đầu cũng như kiểm soát THA với đa trị liệu tương ứng là 64,7% và 61,9%. Sự

khác biệt này có thể là do đặc điểm lâm sàng của hai nhóm bệnh nhân trong hai nghiên cứu có khác nhau [4].

#### **4.1.3.4. Tình hình kiểm soát HA mục tiêu**

Biểu đồ 3.3 cho thấy, phân nhóm bệnh nhân không tăng homocystein máu có tỉ lệ đạt HA mục tiêu là cao nhất, chiếm 72%, trong khi phân nhóm điều trị THA đơn thuần và phân nhóm điều trị kết hợp có tỉ lệ đạt HA mục tiêu thấp hơn, tương ứng là 35,4% và 48,9%. Sự khác nhau này có ý nghĩa về mặt thống kê với  $p < 0,05$ .

Theo Ngô Thị Hiếu, nồng độ homocystein trung bình ở nhóm điều trị thường xuyên thấp hơn nhóm điều trị không thường xuyên, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) [7], và theo Ali Taqi Al- Baldawi, nồng độ trung bình homocystein ở nhóm THA được kiểm soát cũng thấp hơn so với nhóm THA không được kiểm soát [40]. Theo Wu (2015) tỉ lệ người cao tuổi THA được kiểm soát tốt HA cũng chỉ đạt 30,3% vào năm 2010 [139]. Tại Brazil, năm 2019, tỉ lệ này đã đạt 50,8% [123]. Canada hiện có tỷ lệ kiểm soát HA tốt nhất thế giới, ước tính khoảng 68% [92]

Kết quả này bước đầu cho thấy nhóm những bệnh nhân THA không kèm tăng homocystein máu có tỉ lệ kiểm soát HA đạt mục tiêu cao hơn so với nhóm bệnh nhân THA có kèm tăng nồng độ homocystein trong máu. Kết quả này cho phép chúng tôi đặt ra giả thuyết những bệnh nhân THA nếu kèm tăng homocystein khó kiểm soát đạt HA mục tiêu hơn, hoặc nồng độ homocystein trong máu cao có ảnh hưởng đến kết quả điều trị THA của từng bệnh nhân? Có lẽ cần có thêm những nghiên cứu chặt chẽ hơn với cỡ mẫu lớn hơn, thời gian theo dõi đủ dài để làm rõ hơn mối quan hệ này.

## **4.2. NỒNG ĐỘ HOMOCYSTEIN, VITAMIN B<sub>12</sub>, ACID FOLIC MÁU**

### **4.2.1. Nồng độ homocystein máu:**

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.8, nồng độ homocystein trung bình trong máu ở nhóm bệnh là  $18,61 \pm 4,45 \mu\text{mol/L}$ , cao hơn nhiều so với nhóm chứng là  $14,87 \pm 3,16 \mu\text{mol/L}$  có ý nghĩa về mặt thống kê với

$p < 0,001$ . Mức chênh lệch nồng độ homocystein máu giữa nhóm bệnh và nhóm chứng là 25,15%. Nồng độ homocystein trung bình ở nhóm chứng trong nghiên cứu này là khá cao, gần với ngưỡng xác định tăng homocystein máu là  $15 \mu\text{mol/L}$ , có thể được giải thích là do tất cả các đối tượng trong nhóm chứng của chúng tôi đều là người cao tuổi, trong khi nồng độ homocystein máu đã được chứng minh là tăng dần theo tuổi, cứ tăng thêm mỗi 10 tuổi thì nồng độ homocystein máu tăng thêm  $0,8 \mu\text{mol/L}$  [69].

Khi phân tích tứ phân vị nồng độ homocystein trong máu ở nhóm bệnh và nhóm chứng, chúng tôi nhận thấy, nhóm bệnh có đến 75% bệnh nhân THA có nồng độ homocystein  $\geq 15,39 \mu\text{mol/L}$ , trong khi nhóm chứng chỉ có 50% đối tượng có nồng độ homocystein  $\geq 14,49 \mu\text{mol/L}$ . Điều này có thể cho phép ước đoán nhóm bệnh có tỉ lệ tăng nồng độ homocystein trong máu cao hơn nhóm chứng.

Từ biểu đồ đường cong ROC (biểu đồ 3.6), chúng tôi xác định được điểm cắt nồng độ homocystein trung bình là  $17,29 \mu\text{mol/L}$ . Với điểm cắt này có thể giúp chúng tôi dự báo nguy cơ THA ở những người có nồng độ homocystein trong máu  $> 17,29 \mu\text{mol/L}$  với độ nhạy là 63,33% và độ đặc hiệu là 85,11%, tuy nhiên, mối tương quan này chỉ ở mức trung bình, tương ứng với diện tích dưới đường cong AUC là 0,761 có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

Theo kết quả phân loại nồng độ homocystein máu ở biểu đồ 3.5 chúng tôi không thấy trường hợp nào tăng nồng độ homocystein ở mức độ nặng ở cả nhóm bệnh và nhóm chứng. Tỉ lệ tăng nồng độ homocystein mức độ vừa chỉ chiếm 1,7% ở nhóm bệnh, trong khi ở nhóm chứng là 0%, tỉ lệ tăng nồng độ homocystein mức độ nhẹ ở nhóm bệnh là 77,5% cao hơn nhiều so với nhóm chứng là 40,4%, tỉ lệ không tăng nồng độ homocystein ở nhóm chứng là 59,6% trong khi ở nhóm bệnh là 20,8%, sự khác biệt về tỉ lệ các mức tăng nồng độ homocystein máu giữa nhóm bệnh và nhóm chứng rất có ý nghĩa ( $p < 0,001$ ).



Dựa vào khoảng tham chiếu giá trị bình thường nồng độ homocystein trong máu của hệ thống phân tích mẫu xét nghiệm ADVIA Centaur của hãng SIEMENS và dựa vào y văn, chúng tôi chọn ngưỡng xác định tăng nồng độ homocystein máu khi nồng độ homocystein máu  $> 15 \mu\text{mol/L}$  [141]. Theo đó, bảng 3.9 cho thấy tỉ lệ tăng nồng độ homocystein ở nhóm bệnh là 79,2%, cao hơn gần gấp 2 lần so với nhóm chứng là 40,4%, khác biệt này rất có ý nghĩa về mặt thống kê với  $p < 0,001$ .

Cũng từ kết quả ở bảng trên, chúng tôi xác định được tỉ suất chênh  $\text{OR} = 5,6$  (95% CI; 3,22–9,75). Như vậy, có thể kết luận rằng, những người có nồng độ homocystein máu cao có nguy cơ THA gấp 5,6 lần người có nồng độ homocystein máu bình thường.

Kết quả từ phân tích cắt ngang và phân tích dọc trong dân số trưởng thành ở Bắc Kinh từ năm 2012 đến 2017 khảo sát mối liên quan giữa homocystein huyết tương và THA. Dữ liệu được lấy từ nghiên cứu đoàn hệ quản lý y tế Bắc Kinh, đã tiến hành kiểm tra sức khỏe định kỳ từ năm 2012 đến 2017. Tổng cộng có 30 376 đối tượng (tuổi trung bình là 50,0 tuổi) được đưa vào phân tích cắt ngang và một nhóm nhỏ gồm 3913 đối tượng không THA được đưa vào phân tích theo chiều dọc. Sau khi hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu tiềm ẩn, nguy cơ THA tăng dần theo mức homocystein trong phân tích cắt ngang với  $\text{OR} = 1.262$  (95% CI: 1.155-1.378, Q2 so với Q1);  $\text{OR} = 1.458$  (95% CI : 1.335-1.593, Q3 so với Q1);  $\text{OR} = 1.520$  (95% CI: 1.388-1.664, Q4 so với Q1). Phân tích theo chiều dọc cũng cho thấy nguy cơ tăng huyết áp tăng trong nhóm thứ ba của homocystein với  $\text{OR} = 1.268$  (95% CI: 1.030-1.560, Q3 so với Q1). Kết quả từ nghiên cứu này cho thấy homocystein có thể được sử dụng như một dấu ấn sinh học dự đoán cho tăng huyết áp [125].

Theo kết quả ở bảng 3.10, nồng độ homocystein trung bình ở nam cao hơn ở nữ trong cả nhóm bệnh và nhóm chứng, trong nhóm bệnh, nồng độ homocystein trung bình ở nam là  $20,63 \pm 3,41 \mu\text{mol/L}$  so với nữ là  $17,61 \pm$

4,59  $\mu\text{mol/L}$ ; trong nhóm chứng, nồng độ homocystein trung bình ở nam là  $16,83 \pm 3,33 \mu\text{mol/L}$  so với nữ là  $13,92 \pm 2,61 \mu\text{mol/L}$ , mức ý nghĩa của sự khác biệt chung cho cả 2 nhóm là  $p < 0,001$ .

Tuy nhiên, theo kết quả ở bảng 3.11 và bảng 3.12, chúng tôi không nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ homocystein trung bình giữa các nhóm tuổi cũng như giữa các mức phân loại BMI ở cả nhóm bệnh và nhóm chứng ( $p > 0,05$ ). Chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt về nồng độ homocystein trung bình giữa các nhóm tuổi trong bảng kết quả 3.13, có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là từ 60 tuổi trở lên, phần lớn trong độ tuổi từ 60 – 75 tuổi, sự chênh lệch về độ tuổi giữa các nhóm không nhiều nên chưa tìm thấy được sự khác biệt về nồng độ homocystein trung bình giữa các nhóm tuổi. Để làm rõ hơn về vấn đề này, cần có những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn, biên độ tuổi rộng hơn mới có thể xác định được sự thay đổi nồng độ homocystein giữa các nhóm tuổi theo xu hướng tăng dần với tuổi. Chúng tôi cũng không nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ homocystein trung bình giữa các mức phân loại BMI (bảng 3.14), có lẽ bởi vì các đối tượng béo phì đã được loại ra khỏi nghiên cứu này, sự chênh lệch về chỉ số BMI của các đối tượng trong nghiên cứu là không đáng kể, vì vậy khó có thể tìm thấy mối tương quan giữa nồng độ homocystein trung bình với các mức BMI theo tương quan thuận.

Khi xem xét mối liên quan giữa nồng độ homocystein trung bình và phân loại huyết áp (bảng 3.13), chúng tôi nhận thấy, nồng độ homocystein trung bình chung trong cả hai nhóm nghiên cứu là  $16,59 \pm 4,24 \mu\text{mol/L}$  ( $n = 261$ ), nồng độ homocystein trung bình trong máu tăng dần theo từng mức phân loại HA cao hơn. Cụ thể là, nhóm HA tối ưu là  $14,56 \pm 3,87 \mu\text{mol/L}$ , nhóm HA bình thường là  $15,31 \pm 3,60 \mu\text{mol/L}$ , nhóm HA bình thường cao là  $16,87 \pm 3,72 \mu\text{mol/L}$  và nhóm THA độ I là  $19,04 \pm 4,51 \mu\text{mol/L}$ , sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

Tiến hành khảo sát sự biến đổi của HATT, HATTr và HA trung bình theo từng mức tăng 5 $\mu$ mol/L nồng độ homocystein, chúng tôi nhận thấy HATT tăng dần theo từng mức tăng homocystein như kết quả ở bảng 3.14, mức tăng ít nhất được ghi nhận giữa nhóm 5 – 10  $\mu$ mol/L và 10 – 15  $\mu$ mol/L là 4 mmHg, mức tăng nhiều nhất được ghi nhận giữa nhóm 10 – 15  $\mu$ mol/L và 15 – 20  $\mu$ mol/L là 13 mmHg, giữa nhóm 20 – 25  $\mu$ mol/L và 25 – 30  $\mu$ mol/L là 8 mmHg, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ ; kết quả ở bảng 3.15 cũng cho thấy HATTr tăng dần theo từng mức tăng homocystein có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ), tuy nhiên mức tăng của HATTr không nhiều như HATT, trung bình chỉ tăng từ 6 – 7 mmHg; kết quả cũng tương tự như với trị số HA trung bình ở bảng 3.16, trị số HA trung bình cũng tăng dần theo từng mức tăng 5 $\mu$ mol/L homocystein từ 6 – 8mmHg, đồng thời cũng chỉ tăng rõ giữa các nhóm 10 – 15  $\mu$ mol/L và nhóm 15 – 20  $\mu$ mol/L, nhóm 20 – 25  $\mu$ mol/L và nhóm 25 – 30  $\mu$ mol/L, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với kết quả nghiên cứu của Lim U. (2002) và Wu (2018) [90],[138].

Theo kết quả ở bảng 3.17, chúng tôi không nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ homocystein trung bình giữa các mức áp lực mạch trong cả nhóm bệnh và nhóm chứng ( $p > 0,05$ ). Trong phạm vi của nghiên cứu này, có thể kết luận rằng, nồng độ homocystein trung bình trong máu có liên quan đến HA nhưng không liên quan đến áp lực mạch.

Kết quả nghiên cứu của Ngô Thị Hiếu (2014) trên 97 bệnh nhân THA tại Bệnh viện A Thái Nguyên cho thấy, nồng độ homocystein trung bình của bệnh nhân THA trong nghiên cứu này là  $19,30 \pm 13,92$  mol/L, tỉ lệ bệnh nhân có nồng độ homocystein  $> 15$   $\mu$ mol/L là 77,3%, tương đương với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Cũng theo Ngô Thị Hiếu, nồng độ homocystein máu ở nam luôn cao hơn nữ và tăng dần theo tuổi [7].

Nguyễn Văn Tuấn (2017) tiến hành nghiên cứu trên 136 bệnh nhân đột quỵ não và 136 người là nhóm chứng, tuổi trung bình của nhóm đột quỵ não

là  $65,60 \pm 10,33$ , tương đương nhóm chứng là  $64,26 \pm 10,53$  ( $p > 0,05$ ). Tác giả đã xác định được nồng độ homocystein trung bình ở nhóm bệnh là  $14,96 \pm 4,73 \mu\text{mol/L}$ , cao hơn nhóm chứng là  $12,25 \pm 4,34 \mu\text{mol/L}$  với  $p < 0,0001$ . Tỷ lệ tăng nồng độ homocystein máu ( $>15\mu\text{mol/L}$ ) ở nhóm bệnh là 42,6%, cao hơn nhóm chứng là 19,9%, khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,0001$ . Nồng độ homocystein trung bình và tỷ lệ tăng nồng độ homocystein trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Tuấn thấp hơn của chúng tôi có thể do đặc điểm của đối tượng tham gia nghiên cứu khác nhau và/hoặc hệ thống xét nghiệm định lượng nồng độ homocystein khác nhau. Cũng theo Nguyễn Văn Tuấn, ở nhóm bệnh nhân đột quỵ não, nam giới có nồng độ homocystein ( $15,44 \pm 4,65 \mu\text{mol/L}$ ) cao hơn nữ giới ( $14,05 \pm 4,79 \mu\text{mol/L}$ ), tuy nhiên khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Tác giả cũng ghi nhận, trong nhóm chứng, nồng độ homocystein có xu hướng tăng dần theo nhóm tuổi cao hơn, cao nhất là nhóm trên 80 tuổi ( $18,71 \pm 5,85 \mu\text{mol/L}$ ), khác biệt về nồng độ homocystein trung bình giữa các nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,0001$ . Tuy nhiên, nhóm bệnh nhân dưới 50 tuổi lại có nồng độ homocystein cao hơn nhóm 50-59 tuổi ( $12,12 \pm 2,05$  so với  $9,37 \pm 2,88 \mu\text{mol/L}$ ) [32].

Bowman T.S. và CS (2006) tiến hành nghiên cứu nồng độ homocystein và nguy cơ phát triển tăng huyết áp ở nam giới, kết quả cho thấy nhóm THA có nồng độ homocystein  $12,6 \pm 5,0 \mu\text{mol/L}$  và nhóm chứng là  $11,8 \pm 4,0 \mu\text{mol/L}$  với  $p < 0,05$ . Nồng độ homocystein cao có liên quan với tăng nguy cơ phát triển THA ở nam giới, nhưng chưa có ý nghĩa thống kê [44], kết quả này cũng thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Một cuộc điều tra cắt ngang đã được thực hiện tại Lianyungang của tỉnh Giang Tô, Trung Quốc (2013), phân tích này bao gồm 13 946 người tăng huyết áp. Tỷ lệ tăng hyperhomocysteinaemia là 51,6% (42,7% ở phụ nữ và 65,6% ở nam giới) [131].

Lim H.S. và CS (2002) nghiên cứu nồng độ homocystein, acid folic và vitamin B<sub>12</sub> huyết tương ở người lớn Hàn Quốc, thực hiện trên 195 người có độ tuổi từ 23-72, trong đó có 99 nam và 96 nữ. Tác giả ghi nhận nồng độ homocystein ở nam giới là  $11,18 \pm 3,88 \mu\text{mol/L}$  cao hơn nữ giới là  $9,20 \pm 2,65 \mu\text{mol/L}$  có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Khi tuổi tăng thì nồng độ homocystein trung bình trong máu có khuynh hướng cao hơn ở nữ giới [89]. Nồng độ homocystein trung bình trong nghiên cứu này thấp hơn nhóm chứng của chúng tôi có thể là do đối tượng tham gia nghiên cứu có độ tuổi nhỏ hơn và/hoặc do phương pháp định lượng homocystein khác nhau.

Chen K.J. và CS (2005) tiến hành nghiên cứu mối liên quan giữa tình trạng vitamin nhóm B với homocystein ở người Đài Loan lớn tuổi, nghiên cứu này tiến hành điều tra về sức khỏe và dinh dưỡng ở người lớn tuổi (từ 65–90 tuổi), bao gồm 1.094 nam và 1.135 nữ. Kết quả cho thấy, nồng độ homocystein huyết tương là  $13,3 \pm 0,6 \mu\text{mol/L}$  ở nam, cao hơn so với nữ là  $10,6 \pm 0,7 \mu\text{mol/L}$  có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,0001$ , kết quả trong nghiên cứu của Chen K.J. khá tương đồng với kết quả trong nhóm chứng của chúng tôi. Tuy nhiên, tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu ( $>15 \mu\text{mol/L}$ ) trong nghiên cứu này chỉ là 23,4% ở nam và 11,2% ở nữ [50], thấp hơn nhiều so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Fakhrzadeh H. và CS (2006), nghiên cứu nồng độ homocystein, acid folic và vitamin B<sub>12</sub> huyết tương trên người lớn khỏe mạnh ở Iran. Nghiên cứu này là một phần của nghiên cứu điều tra nguy cơ bệnh tim mạch trong cộng đồng người Iran. Tổng số người tham gia nghiên cứu là 1.214 người, 35,3% là nam và 64,7% là nữ, tuổi từ 25 – 64 tuổi. Tỉ lệ tăng nồng độ homocystein ( $>15 \mu\text{mol/L}$ ) ở nam giới 73,1% và nữ giới là 41,07%, khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0,0001$ . Nồng độ homocystein trung bình ở nam là  $19,02 \pm 1,46 \mu\text{mol/L}$  và nữ là  $14,05 \pm 1,45 \mu\text{mol/L}$ , khác nhau có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$  [60], kết quả nghiên cứu của Fakhrzadeh H. và CS hoàn toàn phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu của Selhub (1993) trên 1.160 đối tượng, tiến hành đo nồng độ homocystein máu toàn phần cũng đã đi đến kết luận, nồng độ homocystein máu ở nam giới cao hơn nữ giới và tăng dần theo tuổi. Sự tăng dần nồng độ homocystein theo tuổi xác định có nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) cho cả nam và nữ sau khi đã hiệu chỉnh nồng độ vitamin trong máu. Dữ liệu từ NHANES III cũng chứng minh rằng, nồng độ homocystein máu tăng dần theo tuổi, đồng thời cũng cho thấy có rất ít sự khác biệt giữa các nhóm chủng tộc [116].

Theo Ngô Thị Hiếu, nồng độ homocystein tăng dần theo từng mức độ THA. Nồng độ homocystein trong các nhóm THA độ I, II và độ III tương ứng là  $13,2 \pm 8,4 \mu\text{mol/L}$ ,  $14,6 \pm 5,1 \mu\text{mol/L}$  và  $18,3 \pm 5,6 \mu\text{mol/L}$  với  $p < 0,05$  [7], kết quả này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, chỉ khác ở điểm các mức phân loại HA trong nghiên cứu của chúng tôi thì ở mức thấp hơn trong nghiên cứu của Ngô Thị Hiếu.

Lim U. và CS (2002) tiến hành nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ homocystein máu và THA trong cuộc điều tra sức khỏe và dinh dưỡng lần thứ III ở Hoa Kỳ. Nghiên cứu được tiến hành trên 7.612 người lớn, tuổi trung bình là  $41 \pm 19$  tuổi, nam giới chiếm tỉ lệ 51%, tác giả nhận thấy, nồng độ homocystein trung bình trong máu là  $9,6 \mu\text{mol/L}$ , HATT/HATT<sub>r</sub> là 119,7mmHg/74 mmHg, tỉ lệ THA là 14%. Tác giả cũng nhận thấy, nồng độ homocystein có liên quan độc lập với HA, cứ tăng mỗi  $5 \mu\text{mol/L}$  homocystein thì liên quan đến tăng HATT<sub>r</sub>/HATT tương ứng là 0,5/0,7 mmHg ở đàn ông và 0,7/1,2 mmHg ở phụ nữ [90].

Sutton –Tyrrell K. và CS (1997) tiến hành nghiên cứu để chứng minh nồng độ homocystein cao là yếu tố nguy cơ độc lập liên quan đến tăng HATT ở người lớn. Kết quả cho thấy, tuổi trung bình ở nhóm THA là 75,3 tuổi, nồng độ homocystein nhóm THA là  $11,5 \mu\text{mol/L}$  và nhóm không THA là  $9,9 \mu\text{mol/L}$  với  $p < 0,001$ . Nồng độ homocystein trong máu có liên quan với HATT với OR = 2,1 (CI 95%; 1,1 -3,8) [124].

Wang Y. và CS (2014) nghiên cứu thuần tập về nguy cơ THA do tăng homocystein máu. Sau 2 năm theo dõi trên 2.427 người lớn không THA, trong đó nam giới chiếm tỉ lệ 49,2%, tuổi trung bình là 51,26 tuổi. Tác giả ghi nhận được nồng độ homocystein trung bình trong máu là 12,3  $\mu\text{mol/L}$ , tỉ lệ tăng homocystein (với ngưỡng  $> 16 \mu\text{mol/L}$ ) là 30,2%; tỉ lệ phân bố các phân loại HA tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu là: 34% HA tối ưu (HATT/HATTr  $< 120/80 \text{ mmHg}$ ), 38,1% HA bình thường (HATT/HATTr = 120-129/80-84 mmHg) và 27,9% HA bình thường cao (HATT/HATTr = 130 – 139/85-89 mmHg). Sau hai năm theo dõi, có 22,5% đối tượng bị THA, nam là 24,9% và nữ là 20,2%. Tác giả kết luận, tăng homocystein máu là yếu tố nguy cơ của tăng HA, ở nam giới thì OR = 1,8 (95% CI; 1,90-2,723), không có mối tương quan ở nữ giới [130].

Scazzone C. (2014) nghiên cứu 116 bệnh nhân bị tăng huyết áp và 81 đối tượng khỏe mạnh, nhận thấy nồng độ homocystein máu cao hơn đáng kể ở bệnh nhân so với nhóm chứng ( $22,9 \pm 3,5 \mu\text{mol/L}$  so với  $9,0 \pm 2,3 \mu\text{mol/L}$  tương ứng,  $p < 0,001$ ) [114].

Tóm lại, qua nghiên cứu này chúng tôi cho thấy, nồng độ homocystein trung bình trong máu ở nhóm bệnh nhân THA cao hơn nhóm chứng, ở nam giới cao hơn nữ giới, tăng dần theo từng mức phân loại HA cao hơn có ý nghĩa với  $p < 0,05$ , không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ homocystein trung bình giữa các nhóm tuổi, nhóm BMI và nhóm áp lực mạch, kết quả trong nghiên cứu này cũng phù hợp với kết quả của nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước.

#### **4.2.2. Nồng độ acid folic trong máu**

Theo kết quả ở bảng 3.18, nồng độ acid folic trung bình của nhóm bệnh là  $8,28 \pm 6,46 \text{ ng/mL}$ , không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là  $8,29 \pm 4,48 \text{ ng/mL}$  ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên, khi phân loại theo nồng độ acid folic trong máu thì tỉ lệ % ở các phân loại giữa nhóm bệnh và nhóm chứng khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Trong đó, đáng lưu ý là nồng

độ acid folic thấp  $< 3$  ng/mL chiếm tỉ lệ khá cao ở nhóm bệnh là 22,5%, trong khi ở nhóm chứng chỉ là 11,3%, điều này cũng có thể góp phần ảnh hưởng đến sự khác biệt về nồng độ homocystein giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.

Chúng tôi nhận thấy, ở nhóm bệnh, nồng độ acid folic máu ở nam là  $6,24 \pm 5,88$  ng/mL thấp hơn ở nữ là  $9,30 \pm 6,52$  ng/mL, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ ; trong khi ở nhóm chứng có nồng độ acid folic ở nam là  $7,63 \pm 4,29$  ng/mL không khác biệt so với nữ là  $8,62 \pm 4,55$  ng/mL ( $p > 0,05$ ).

Kết quả ở bảng 3.20 cho thấy nồng độ acid folic trong nhóm chứng giảm dần ở những người thuộc nhóm tuổi cao hơn, nhóm 60 – 64 tuổi là  $9,51 \pm 5,03$  ng/mL, nhóm 65 – 69 tuổi là  $7,79 \pm 3,67$  ng/mL, và nhóm từ 70 tuổi trở lên là  $6,79 \pm 3,84$  ng/mL, khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0,05$ . Tuy nhiên, chúng tôi không ghi nhận có sự khác biệt về nồng độ acid folic giữa các nhóm tuổi trong nhóm bệnh ( $p > 0,05$ ). Kết quả ở các bảng 3.21 không cho thấy có sự khác biệt về nồng độ acid folic giữa các mức phân loại BMI ở cả nhóm bệnh và nhóm chứng ( $p > 0,05$ ), nhưng bảng 3.22 thì cho thấy nồng độ acid folic ở nhóm HA tối ưu và HA bình thường tương ứng là  $8,85 \pm 4,73$  ng/mL và  $9,20 \pm 5,46$  ng/mL cao hơn so với nhóm HA bình thường cao và THA tương ứng là  $7,42 \pm 5,25$  ng/mL và  $8,14 \pm 6,19$  ng/mL, mức ý nghĩa của sự khác biệt này là  $p < 0,05$ .

Theo Nguyễn Văn Tuấn (2017), nồng độ acid folic trung bình trong máu ở nhóm bệnh là  $8,74 \pm 4,95$  ng/mL, thấp hơn nhiều so với nhóm chứng ( $13,02 \pm 6,18$  ng/mL) có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Mặt khác, khi phân chia các đối tượng nghiên cứu theo phân nhóm 10 năm tuổi, thì nhận thấy nồng độ acid folic ở nhóm bệnh luôn thấp hơn nhóm chứng (ngoại trừ nhóm trên 80 tuổi). Nồng độ acid folic ở nhóm chứng có xu hướng giảm dần theo tuổi, nhóm trên 80 tuổi có nồng độ acid folic thấp nhất ( $10,7 \pm 7,31$  ng/mL). Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo phân nhóm tuổi ở cả nhóm bệnh và nhóm chứng với  $p > 0,05$ . Khi xem xét về yếu tố giới tính,



trong nhóm bệnh, nồng độ acid folic ở nam giới ( $7,96 \pm 4,65 \text{ ng/ml}$ ) thấp hơn ở nữ giới ( $10,21 \pm 5,2 \text{ ng/ml}$ ) có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ ; tuy nhiên trong nhóm chứng không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ) [32].

Lim H.S. và CS (2002) nghiên cứu nồng độ homocystein, acid folic và vitamin B<sub>12</sub> huyết tương trên người lớn Hàn Quốc nhận thấy, nồng độ acid folic ở nam giới là  $6,47 \pm 3,06 \text{ ng/mL}$  thấp hơn ở nữ giới là  $7,96 \pm 3,55 \text{ ng/mL}$  có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Tỷ lệ giảm acid folic ( $< 3,0 \text{ ng/ml}$ ) ở nam là 6,1% và ở nữ là 2,1% [89].

Trong nghiên cứu của Scazzone C. (2014), nồng độ acid folic trong huyết tương ở bệnh nhân tăng huyết áp thấp hơn đáng kể so với đối tượng kiểm soát (lần lượt là  $6,7 \pm 5,0 \text{ ng/mL}$  và  $9,0 \pm 4,4 \text{ ng/mL}$ ,  $p < 0,05$ ). [114].

Qua những phân tích trên cho thấy, kết quả nghiên cứu về nồng độ acid folic trung bình của các đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả trong và ngoài nước.

#### **4.2.3. Nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trong máu**

Từ kết quả nghiên cứu ở bảng 3.23, chúng tôi nhận thấy nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trung bình của nhóm bệnh là  $527,57 \pm 266,0 \text{ pg/mL}$  không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là  $527,38 \pm 263,05$  với  $p > 0,05$ . Bên cạnh đó, tỷ lệ % các mức nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trong máu giữa nhóm bệnh và nhóm chứng cũng không khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Nhóm bệnh có 88,3% và nhóm chứng có 90,1% trường hợp có nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trong giới hạn bình thường ( $200\text{-}900 \text{ pg/mL}$ ), tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ vitamin B<sub>12</sub> thấp  $< 200 \text{ pg/mL}$  của nhóm bệnh và nhóm chứng đều rất thấp, tương ứng là 3,3% và 4,3%. Như vậy, chúng tôi có thể kết luận rằng, nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trung bình trong máu không gây ảnh hưởng đến sự khác biệt về nồng độ homocystein trung bình giữa nhóm bệnh và nhóm chứng trong nghiên cứu này.

Bảng 3.24 thì cho thấy nồng độ vitamin B<sub>12</sub> ở nam thấp hơn nữ trong cả nhóm bệnh và nhóm chứng, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê vì  $p > 0,05$ . Bên cạnh đó chúng tôi cũng không tìm thấy sự khác biệt về

nồng độ trung bình vitamin B<sub>12</sub> theo các nhóm tuổi ở cả nhóm bệnh và nhóm chứng ( $p>0,05$ ), tương tự như giữa các mức BMI và các nhóm phân loại HA như kết quả ở bảng 3.25, 3.26 và 3.27 ( $p>0,05$ ).

Theo Nguyễn Văn Tuấn (2017), nồng độ vitamin B<sub>12</sub> ở nhóm bệnh là  $542,72 \pm 357,75$  pg/mL, thấp hơn nhóm chứng là  $587,98 \pm 297,39$  pg/mL, nhưng sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ). Nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trong cả nhóm bệnh và nhóm chứng cũng không có sự khác biệt theo nhóm tuổi và theo giới (nam là  $553,02 \pm 375,58$  pg/mL, nữ là  $523,21 \pm 324,29$  pg/mL,  $p>0,05$ ). Tỷ lệ giảm nồng độ vitamin B<sub>12</sub> ( $<200$ pg/mL) ở nhóm bệnh là 5,1% và nhóm chứng là 0,0%, tỷ lệ nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trong giới hạn bình thường ở nhóm bệnh là 66,9%, thấp hơn ở nhóm chứng là 83,8% có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$  [32]. Kết quả này gần giống với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Lim H.S. và CS (2002) nghiên cứu nồng độ homocystein, acid folic và vitamin B<sub>12</sub> huyết tương trên người lớn Hàn Quốc nhận thấy, nồng độ vitamin B<sub>12</sub> ở nam giới là  $537,0 \pm 222,0$  pg/mL thấp hơn nữ giới là  $664,1 \pm 309,8$  pg/mL với  $p<0,01$ . Tỷ lệ có nồng độ vitamin B<sub>12</sub> thấp ( $<150$ pg/mL) ở nam giới là 2,0% và nữ giới là 1,0% [89].

Fakhrzadeh H. và CS (2006) nghiên cứu nồng độ homocystein, acid folic và vitamin B<sub>12</sub> huyết tương trên người lớn khỏe mạnh ở Iran, tác giả xác định được nồng độ homocystein trung bình ở nam là  $19,02 \pm 1,46$   $\mu$ mol/L và nữ giới là 14,05  $\mu$ mol/L khác nhau có ý nghĩa thống kê với  $p<0,01$ . Tỷ lệ giảm acid folic ở nam giới là 98,67% và nữ giới là 97,92%. Tỷ lệ giảm vitamin B<sub>12</sub> ở nam giới là 26,32% và nữ giới là 27,2% [60]. Kết quả này cho thấy cộng đồng người lớn tuổi ở Iran có nồng độ homocystein máu cao có thể do thiếu acid folic và vitamin B<sub>12</sub> [60].

Nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trong nghiên cứu của Scazzone C. (2014) cũng không có sự khác biệt giữa nhóm THA và nhóm chứng ( $440 \pm 223$  pg/ml so với  $491 \pm 185$  pg/ml,  $p> 0,05$ ). Scazzone C. nhận định có mối liên quan giữa

mức độ tăng homocystein và mức acid folic thấp, nhưng không liên quan đến mức vitamin B<sub>12</sub>.

Tóm lại, chúng tôi không nhận thấy có sự khác biệt nồng độ vitamin B<sub>12</sub> giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, giữa nam và nữ, giữa các nhóm tuổi, nhóm BMI và phân loại HA.

### **4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ HOMOCYSTEIN MÁU VÀ TỈ LỆ TĂNG NỒNG ĐỘ HOMOCYSTEIN MÁU VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM NHÂN TRẮC, LÂM SÀNG VÀ SINH HÓA MÁU**

#### **4.3.1. Mối liên quan giữa nồng độ homocystein với một số đặc điểm nhân trắc, lâm sàng và sinh hóa máu**

Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ homocystein với một số đặc điểm nhân trắc của đối tượng nghiên cứu, bảng 3.28 cho thấy các yếu tố như: tuổi, cân nặng, chiều cao, vòng eo, tỉ số eo/mông đều có tương quan thuận với nồng độ homocystein máu với  $p < 0,05$ , hệ số tương quan  $r$  của các yếu tố tương ứng là:  $r(\text{tuổi}) = 0,134$ ,  $r(\text{cân nặng}) = 0,202$ ,  $r(\text{chiều cao}) = 0,235$ ,  $r(\text{vòng eo}) = 0,154$ ,  $r(\text{eo/mông}) = 0,147$ ; riêng yếu tố BMI không có mối tương quan nào với nồng độ homocystein máu ( $p > 0,05$ ).

Khi khảo sát mối liên quan giữa nồng độ homocystein máu với các chỉ số lâm sàng như ở bảng 3.29, chúng tôi nhận thấy, nồng độ homocystein trung bình trong máu có tương quan thuận với HATT, HATTr, HA trung bình và áp lực mạch ( $p < 0,001$ ). Theo đó, nồng độ homocystein trung bình trong máu tương quan thuận mức độ trung bình với HATT với  $r = 0,415$ , HA trung bình với  $r = 0,378$  và áp lực mạch với  $r = 0,32$ ; tương quan thuận mức độ yếu với HATTr với  $r = 0,276$ . Nồng độ homocystein máu không có tương quan với tần số tim ( $p > 0,05$ ).

Như phân tích kết quả ở bảng 3.30, nồng độ homocystein máu có tương quan thuận mức độ trung bình với nồng độ creatinin máu ( $r = 0,408$ ,  $p < 0,001$ ), tương quan thuận mức độ yếu với nồng độ acid uric máu ( $r = 0,291$ ,  $p < 0,001$ ), tương quan nghịch mức độ yếu với nồng độ cholesterol toàn phần

( $r = -0,129$ ,  $p < 0,05$ ) và độ lọc cầu thận ước tính theo MDRD ( $r = -0,254$ ,  $p < 0,05$ ). Nồng độ homocystein máu không có mối tương quan với nồng độ glucose, triglycerid, LDL-C và HDL-C ( $p > 0,05$ ).

Kết quả ở bảng 3.31 cũng cho thấy có tương quan nghịch giữa nồng độ homocystein trung bình với nồng độ acid folic và vitamin B<sub>12</sub> trong máu, nhưng mối tương quan này chỉ ở mức độ yếu với  $r$  tương ứng là  $(-0,228)$  và  $(-0,223)$  với  $p < 0,001$ .

Chúng tôi tiến hành phân tích hồi quy logistic đa biến với các đặc điểm nhân trắc và lâm sàng của đối tượng nghiên cứu chỉ ghi nhận được mối tương quan giữa nồng độ homocystein với giới tính và phân độ huyết áp có ý nghĩa về mặt thống kê. Theo kết quả ở bảng 3.32 thì nam giới có nguy cơ tăng nồng độ homocystein cao gấp 4,4 lần so với nữ giới với OR = 4,415 (KTC 95%: 2,255 – 8,645;  $p < 0,001$ ); người có HA bình thường cao có nguy cơ tăng nồng độ homocystein cao gấp 3,1 lần so với người có HA tối ưu với OR = 3,122 (KTC 95%: 1,422 – 6,855;  $p < 0,05$ ) và người THA có nguy cơ tăng nồng độ homocystein cao gấp 20 lần so với người có HA tối ưu với OR = 20,030 (KTC 95%: 6,982 – 57,458;  $p < 0,001$ ).

Mô hình hồi qui tuyến tính đa biến ở bảng 3.33 giải thích được 29,5% sự thay đổi của nồng độ homocystein với  $r^2 = 0,295$ .

Phương trình hồi qui tuyến tính đa biến có dạng:

Nồng độ homocystein =  $5,942 + 0,080 \times \text{Huyết áp tâm trương} + 0,086 \times \text{áp lực mạch} - 1,199 \times \text{Cholesterol toàn phần} + 8,951 \times \text{Creatinin huyết} - 0,003 \times \text{Vitamin B}_{12}$ .

#### **4.3.2. Mối liên quan giữa tỉ lệ tăng nồng độ homocystein với một số đặc điểm nhân trắc, lâm sàng và sinh hóa máu**

Dựa vào kết quả nghiên cứu ở bảng 3.34, chúng tôi xác định được tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu chung cho cả nhóm bệnh và nhóm chứng là 58,2%. Tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu ở nam là 79,3%, cao hơn nhiều so với nữ là 47,7% ( $p < 0,001$ ). Tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu cũng tăng

dần theo từng nhóm tuổi tương ứng: 60 – 64 tuổi là 47,7%, 65 – 69 tuổi là 65,4%, từ 70 tuổi trở lên là 66,7% ( $p < 0,05$ ).

Cũng theo kết quả ở bảng 3.36, tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu ở nhóm HA bình thường (38,3%), bình thường cao (65,1%) và THA (90,6%) cao hơn nhiều so với nhóm HA tối ưu (29,4%) với  $p < 0,001$ ; nhóm có THA tâm thu đơn độc (87,1%) cao hơn rõ rệt so với nhóm không có THA đơn độc (54,3%) với  $p < 0,001$ ; nhóm có tăng áp lực mạch (72,5%) cũng cao hơn nhiều so với nhóm không tăng áp lực mạch (43,8%) rất có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

Tiến hành khảo sát mối liên quan giữa tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu với phân nhóm nồng độ acid folic và vitamin B<sub>12</sub>, bảng 3.38 cho thấy tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu cũng tăng dần theo từng mức nồng độ acid folic và vitamin B<sub>12</sub> trong máu thấp hơn, cụ thể là, đối với acid folic: nhóm thấp ( $< 3$  ng/mL) là 76,7%, nhóm trung bình (3 - 20 ng/mL) là 54,2% và nhóm cao ( $> 20$  ng/mL) là 60,0%; đối với vitamin B<sub>12</sub>: nhóm thấp ( $< 200$  pg/mL) là 90,0%, nhóm trung bình (200-900 pg/mL) là 58,8% và nhóm cao ( $> 900$  pg/mL) là 33,3%, những sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Chúng tôi chưa tìm thấy có sự khác biệt về tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu ở các phân nhóm BMI (bảng 3.35), phân nhóm tần số tim (bảng 3.36) và phân nhóm độ lọc cầu thận ước tính theo MDRD ( $p > 0,05$ ) theo kết quả ở bảng 3.37.

Trong nghiên cứu của Ngô Thị Hiếu (2014), tác giả nhận thấy có mối tương quan thuận chặt chẽ giữa nồng độ homocystein huyết tương và các chỉ số huyết áp: HATT ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,01$ ), HATTr ( $r = 0,6$ ,  $p < 0,01$ ) và HA trung bình ( $r = 0,82$ ,  $p < 0,01$ ). Nồng độ homocystein huyết tương cũng có tương quan thuận với nồng độ urê huyết ( $r = 0,58$ ,  $p < 0,05$ ), creatinin ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,01$ ), cholesterol ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,01$ ), triglycerid ( $r = 0,15$ ,  $p > 0,05$ ), LDL-C ( $r = 0,5$ ,  $p < 0,05$ ) và glucose máu ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,01$ ). Nồng độ homocystein huyết tương có tương quan nghịch với nồng độ HDL-C ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ).

Trong số 97 bệnh nhân trong nghiên cứu của Ngô Thị Hiếu, có 32 bệnh nhân có rối loạn lipid máu, 65 bệnh nhân có các chỉ số lipid máu trong giới hạn bình thường, ở những bệnh nhân THA có rối loạn lipid máu, nồng độ homocystein huyết tương cao hơn những bệnh nhân không có rối loạn lipid máu. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Những bệnh nhân có chỉ số đường huyết cao cũng có nồng độ homocystein huyết tương cao hơn những bệnh nhân có chỉ số đường huyết bình thường, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$  [7].

Nghiên cứu của Nguyễn Văn Tuấn trên nhóm chứng và nhóm đột quy nhồi máu não đều cho thấy có sự tương quan tuyến tính giữa sự biến đổi nồng độ homocystein máu theo sự thay đổi nồng độ acid folic. Nhóm bệnh có phương trình tuyến tính  $y = 17,293 - 0,266.x$ , với hệ số tương quan  $r = -0,282$  và  $p < 0,01$ ; Nhóm chứng là  $y = 16,136 - 0,298.x$  với hệ số tương quan  $r = -0,424$  và  $p < 0,0001$ . Nồng độ homocystein máu có mối tương quan nghịch mức độ yếu với nồng độ vitamin B<sub>12</sub> huyết tương trong nhóm chứng ( $r = -0,264$  và  $p < 0,01$ ); không có tương quan trong nhóm đột quy não ( $r = 0,0$  và  $p > 0,552$ ) [32].

Trong nghiên cứu của Ahmad Mirdamadi và cs (2010), tác giả đã tìm thấy mối tương quan giữa nồng độ homocystein với các chỉ số huyết áp động mạch ở bệnh nhân tăng huyết áp [98].

Kim S.T. và cộng sự nghiên cứu trên 179 người cao tuổi THA về mối liên hệ giữa nồng độ homocystein huyết tương và THA tâm thu đơn độc. Kết quả nghiên cứu này cũng cho thấy nồng độ homocystein là một trong các nguyên nhân chính của tăng huyết áp tâm thu đơn độc ở một số người cao tuổi [124].

Van Guelpen B. và CS (2005) tiến hành nghiên cứu thuần tập về nồng độ acid folic, vitamin B<sub>12</sub> trên bệnh nhân đột quy ở người Thụy Sĩ. Tác giả nhận thấy nồng độ acid folic có mối tương quan nghịch mức độ vừa với nồng độ

homocystein ( $r = -0,42$  và  $p < 0,001$ ); nồng độ vitamin B<sub>12</sub> có mối tương quan nghịch mức độ yếu với nồng độ homocystein ( $r = -0,217$  và  $p < 0,001$ ) [126].

Theo kết quả nghiên cứu của Khan U. và CS (2008), nồng độ homocystein có mối tương quan nghịch mức độ yếu với vitamin B<sub>12</sub> ( $r = -0,311$  với  $p < 0,001$ ) và với acid folic ( $r = -0,158$  với  $p < 0,001$ ) [80]. Còn theo Lim H.S. và CS (2002), nghiên cứu trên 195 người lớn, tuổi từ 23-72, trong đó có 99 nam và 96 nữ. Tác giả tìm thấy có mối tương quan nghịch mức độ yếu giữa homocystein với nồng độ acid folic ( $r = -0,372$ ,  $p < 0,001$ ); tương quan nghịch mức độ yếu giữa homocystein với vitamin B<sub>12</sub> ( $r = -0,225$  và  $p < 0,01$ ) [89].

Hao L. và CS (2007) nghiên cứu đánh giá về tình trạng tăng homocystein ở người lớn liên quan với tình trạng giảm acid folic, vitamin B<sub>12</sub> và vitamin B<sub>6</sub> ở người Trung Quốc. Nghiên cứu được tiến hành trên 2.471 người tình nguyện khỏe mạnh, tuổi từ 35 đến 64, sống ở thành thị và nông thôn miền Bắc và miền Nam Trung Quốc. Tác giả ghi nhận nồng độ homocystein ở miền Nam cao hơn miền Bắc có ý nghĩa thống kê ( $13,0 \mu\text{mol/L}$  so với  $9,1 \mu\text{mol/L}$ ), ( $p < 0,05$ ). Tỷ lệ tăng nồng độ homocystein (với ngưỡng  $\geq 16 \mu\text{mol/L}$ ) ở miền Bắc là 28% và miền Nam 7%, tỷ lệ tăng nồng độ homocystein máu của nam giới ở miền Bắc chiếm đến 40%. Tỷ lệ tăng nồng độ homocystein máu có liên quan đến giảm nồng độ acid folic  $< 6,8 \text{ nmol/l}$  là 12%, nếu kết hợp giảm cả acid folic và vitamin B<sub>12</sub> thì tỷ lệ tăng homocystein ( $> 16 \mu\text{mol/L}$ ) là 9% [66].

Fakhrzadeh H. và CS (2006) tiến hành nghiên cứu nồng độ homocystein, acid folic và vitamin B<sub>12</sub> huyết tương trên người lớn khỏe mạnh ở Iran, đây là một phần của nghiên cứu điều tra nguy cơ bệnh tim mạch trong cộng đồng người Iran. Tổng số người tham gia nghiên cứu là 1.214 người, 35,3% là nam và 64,7% là nữ, tuổi từ 25 – 64 tuổi, tác giả đã tìm thấy mối tương quan nghịch mức độ yếu giữa nồng độ homocystein với nồng độ acid folic ( $r = -0,27$ ,  $p < 0,001$ ) và với vitamin B<sub>12</sub> ( $r = -0,19$ ,  $p < 0,001$ ) [60].

Theo Henry O.R. và CS (2012), trong nghiên cứu mối tương quan giữa nồng độ homocystein với vitamin B<sub>12</sub> và acid folic trong nghiên cứu tim mạch Jackson, tác giả đã tiến hành nghiên cứu trên 5.129 người Mỹ gốc phi, tuổi từ 21-94, tuổi trung bình là 55±13 tuổi, tỉ lệ nam là 37% và nữ là 63%, tác giả kết luận rằng: cứ tăng 10 tuổi thì nồng độ homocystein tăng 0,8 µmol/L với  $p<0,001$ ; cứ tăng mỗi 10 đơn vị folat thì nồng độ homocystein giảm 2,2 µmol/L ( $p<0,001$ ) và cứ tăng mỗi 100 đơn vị nồng độ vitamin B<sub>12</sub> thì nồng độ homocystein giảm 0,2 µmol/L ( $p<0,001$ ) [69].

Tóm lại, nồng độ homocystein máu có mối tương quan thuận với: tuổi, cân nặng, chiều cao, vòng eo, tỉ số eo/mông, HATT, HATTr, áp lực mạch, nồng độ creatinin máu, nồng độ acid uric máu ( $p<0,05$ ); tương quan nghịch với nồng độ cholesterol toàn phần, mức lọc cầu thận ước tính theo MDRD, nồng độ acid folic và vitamin B<sub>12</sub> trong máu ( $p<0,05$ ); không có mối tương quan với BMI, tần số tim, nồng độ glucose, triglycerid, LDL-C và HDL-C ( $p>0,05$ ).

#### **4.4. HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ TĂNG HOMOCYSTEIN**

Tất cả 152 bệnh nhân có tăng nồng độ homocystein máu được chúng tôi chia thành 3 phân nhóm: phân nhóm đối tượng không THA có tăng homocystein được điều trị tăng homocystein máu (phân nhóm 5) có 57 người; phân nhóm bệnh nhân có THA kèm theo tăng homocystein chỉ được điều trị THA đơn thuần (phân nhóm 2) có 48 người; phân nhóm bệnh nhân có THA kèm theo tăng homocystein máu được điều trị THA kết hợp với điều trị tăng homocystein máu (phân nhóm 3) có 47 người. Sau khi kết thúc 8 tuần điều trị tăng homocystein máu bằng acid folic, vitamin B<sub>6</sub> và vitamin B<sub>12</sub> cho mỗi đối tượng, chúng tôi tiến hành xét nghiệm định lượng nồng độ homocystein máu lần hai để đánh giá hiệu quả điều trị. Chúng tôi ghi nhận được kết quả theo bảng 3.39 như sau:

Nồng độ homocystein trung bình trong máu sau điều trị ở phân nhóm 5 và phân nhóm 3 đều giảm xuống tương ứng từ  $17,76 \pm 2,69$  µmol/L xuống còn  $12,73 \pm 2,50$  µmol/L và từ  $19,97 \pm 3,65$  µmol/L xuống còn  $13,08 \pm 2,17$



$\mu\text{mol/L}$ , mức giảm này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Riêng phân nhóm 2 không được điều trị tăng homocystein máu thì nồng độ homocystein trước và sau điều trị lần lượt là  $20,20 \pm 3,93 \mu\text{mol/L}$  và  $19,90 \pm 4,98 \mu\text{mol/L}$  không giảm có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Chúng tôi nhận thấy hiệu số nồng độ homocystein máu trung bình trước và sau điều trị chung cho cả 3 phân nhóm là  $4,42 \pm 3,50 \mu\text{mol/L}$ . Kết quả ở bảng 3.40 cũng cho thấy chỉ có phân nhóm 5 và phân nhóm 3 là có hiệu số dương tương ứng là  $5,03 \pm 2,43 \mu\text{mol/L}$  và  $6,89 \pm 2,93 \mu\text{mol/L}$  có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ), còn ở phân nhóm 2 chỉ dương  $0,3 \pm 0,17 \mu\text{mol/L}$  không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Chúng tôi tiến hành so sánh hiệu quả điều trị theo cặp thì nhận thấy các hiệu số này cũng khác nhau có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ), theo đó, mức giảm nồng độ homocystein ở phân nhóm 3 (điều trị THA kết hợp với điều trị tăng homocystein máu) giảm nhiều hơn so với phân nhóm 5 (chỉ điều trị tăng homocystein máu) với mức ý nghĩa của sự khác biệt  $p < 0,001$ .

Bảng 3.41 cũng cho thấy sau 8 tuần điều trị, tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu ở phân nhóm 5 và phân nhóm 3 giảm xuống chỉ còn tương ứng là 12,3% và 17,0%, trong khi phân nhóm 2 vẫn còn tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu rất cao (79,2%), sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

Tác giả Huỳnh Văn Nhuận (2009) nghiên cứu trên 89 bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối lọc máu bằng thận nhân tạo chu kỳ và 40 người ở nhóm chứng nhận thấy: lọc máu bằng thận nhân tạo chu kỳ kết hợp với điều trị bằng uống acid folic 5mg/ngày, vitamin B<sub>6</sub> 100mg/ngày và tiêm bắp vitamin B<sub>12</sub> 1000 $\mu\text{g}$  sau mỗi lần lọc máu làm giảm nồng độ homocystein máu có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, trong khi lọc máu đơn thuần không làm giảm homocystein máu [19].

Nghiên cứu của Chambers J.C. và cộng sự (2000) trên những bệnh nhân bệnh mạch vành cho thấy, chỉ sau 8 tuần sử dụng 5 mg acid folic và 1 mg

vitamin B<sub>12</sub> mỗi ngày nồng độ trung bình của homocystein đã giảm từ 13,0  $\mu\text{mol/l}$  xuống còn 9,3  $\mu\text{mol/l}$  [47].

Marcucci R. và cộng sự (2003) theo dõi 56 người được cấy ghép thận sử dụng 5mg acid folic, 50 mg vitamin B<sub>6</sub> và 400 $\mu\text{g}$  vitamin B<sub>12</sub> mỗi ngày sau 6 tháng nhận thấy, nồng độ homocystein máu trung bình đã giảm từ 20,8 $\mu\text{mol/l}$  xuống còn 9,3 $\mu\text{mol/l}$ , trong khi ở nhóm chứng thì không thay đổi [94].

Yi và CS (2014) tiến hành phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên để xác định ảnh hưởng của việc bổ sung acid folic vào chức năng nội mạc và nồng độ homocystein huyết tương ở bệnh nhân bệnh động mạch vành. Trong số 377 bệnh nhân của nghiên cứu này, có 191 bệnh nhân được bổ sung acid folic và 186 bệnh nhân dùng giả dược. Kết luận của nghiên cứu này cho thấy bổ sung hàng ngày 5 mg acid folic trong thời gian trên 4 tuần cải thiện đáng kể chức năng nội mạc động mạch và giảm nồng độ homocystein huyết tương [143].

Baszczuk A. và cộng sự (2017) tiến hành nghiên cứu đánh giá tác động của việc bổ sung acid folic lên nồng độ homocystein, cholesterol toàn phần (TC), HDL- và LDL-cholesterol, triglycerid (TG), apoprotein AI (apoAI) và apoprotein B (apoB) ở bệnh nhân bị tăng huyết áp nguyên phát. Nhóm được kiểm tra gồm 42 bệnh nhân bị tăng huyết áp nguyên phát. Tất cả các bệnh nhân được xét nghiệm: nồng độ homocystein, acid folic, cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerid, apoAI và apoB, sau đó được uống 15mg acid folic mỗi ngày trong 45 ngày. Sau khi dùng 15 mg acid folic cho bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát, nồng độ homocystein đã giảm 24,5% (từ 10,68  $\mu\text{mol/L}$  xuống còn 8,06  $\mu\text{mol/L}$ ), song song với việc tăng 8,1% nồng độ HDL-cholesterol (từ 1,35 mmol/L lên 1,46 mmol/L), cũng như tăng nồng độ AI apoprotein và giảm nồng độ apoprotein B. Kết quả phân tích thống kê đã chỉ ra mối tương quan rõ ràng giữa giảm nồng độ homocystein và tăng nồng độ HDL-cholesterol, cũng như giữa sự gia tăng nồng độ acid folic và sự gia tăng nồng độ apoAI ở bệnh nhân sau khi uống acid folic. Việc giảm nồng độ homocystein thông qua việc bổ sung acid folic có thể gây ra những thay đổi về số lượng trong

các thông số lipid và lipoprotein, do đó, có thể dẫn đến giảm thiểu rủi ro liên quan đến sự phát triển của chứng xơ vữa động mạch [42].

Một phân tích tổng hợp các thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát để đánh giá hiệu quả của việc bổ sung acid folic ở bệnh nhân tăng huyết áp và tăng homocystein máu, bao gồm các thử nghiệm đánh giá tác dụng của trị liệu acid folic kết hợp với điều chống tăng huyết áp so với chỉ dùng hạ huyết áp đơn thuần. Sáu mươi lăm nghiên cứu bao gồm 7887 bệnh nhân đáp ứng tất cả các tiêu chí nhận vào nghiên cứu. Trong số đó, 49 thử nghiệm đã báo cáo hiệu quả đáng kể của liệu pháp phối hợp trong việc hạ huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương so với chỉ dùng thuốc hạ huyết áp, đồng thời, việc bổ sung acid folic cũng đã làm giảm rõ nồng độ homocystein trong máu [129].

## **HẠN CHẾ CỦA LUẬN ÁN**

1. Do nguồn kinh phí có hạn nên nghiên cứu này không tiến hành định lượng nồng độ vitamin B<sub>6</sub> trước và sau điều trị, không định lượng lại nồng độ acid folic và vitamin B<sub>12</sub> sau điều trị, vì vậy không đánh giá được biến đổi nồng độ các vitamin này trước và sau điều trị.

2. Cỡ mẫu của ba phân nhóm can thiệp điều trị tăng homocystein máu trong nghiên cứu này không đủ lớn để khảo sát các yếu tố có liên quan đến hiệu quả điều trị tăng homocystein máu.

3. Cần có thêm những nghiên cứu về nồng độ homocystein máu và hiệu quả điều trị tăng homocystein với cỡ mẫu lớn hơn, khảo sát nhiều yếu tố liên quan hơn, thời gian theo dõi điều trị dài hơn, ... để làm rõ thêm những hạn chế của luận án và củng cố thêm cho những kết luận rút ra từ nghiên cứu này.

## KẾT LUẬN

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu 120 bệnh nhân tăng huyết áp, gọi là nhóm bệnh (gồm 40 nam, 80 nữ) và 141 đối tượng không tăng huyết áp, gọi là nhóm chứng (gồm 47 nam, 94 nữ), tuổi trung bình của nhóm bệnh là  $67,16 \pm 6,44$  tuổi và của nhóm chứng là  $66,29 \pm 5,30$  tuổi, chúng tôi kết luận:

### **1. Nồng độ homocystein, acid folic và vitamin B<sub>12</sub> trong máu:**

Nồng độ homocystein trong máu ở nhóm bệnh là  $18,61 \pm 4,45$   $\mu\text{mol/L}$ , cao hơn nhóm chứng là  $14,87 \pm 3,16$   $\mu\text{mol/L}$  ( $p < 0,001$ ). Tỷ lệ tăng nồng độ homocystein ở nhóm bệnh là 79,2%, cao hơn gần gấp 2 lần so với nhóm chứng là 40,4% ( $p < 0,001$ ).

Nồng độ acid folic trung bình nhóm bệnh là  $8,28 \pm 6,46$  ng/mL, không khác biệt so với nhóm chứng là  $8,29 \pm 4,48$  ng/mL ( $p > 0,05$ ).

Nồng độ vitamin B<sub>12</sub> trung bình nhóm bệnh là  $527,57 \pm 266,00$  pg/mL, không khác biệt so với nhóm chứng là  $527,38 \pm 263,05$  pg/mL ( $p > 0,05$ ).

### **2. Mối liên quan giữa nồng độ homocystein máu với một số đặc điểm nhân trắc, lâm sàng và sinh hóa máu**

Nồng độ homocystein máu có tương quan thuận mức độ trung bình với huyết áp tâm thu ( $r = 0,415$ ;  $p < 0,001$ ), áp lực mạch ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,001$ ), creatinin máu ( $r = 0,408$ ;  $p < 0,001$ ); tương quan thuận mức độ yếu với tuổi ( $r = 0,134$ ;  $p < 0,05$ ), cân nặng ( $r = 0,202$ ;  $p < 0,001$ ), chiều cao ( $r = 0,235$ ;  $p < 0,001$ ), vòng eo ( $r = 0,154$ ;  $p < 0,05$ ), tỉ số eo/mông ( $r = 0,147$ ;  $p < 0,05$ ), huyết áp tâm trương ( $r = 0,276$ ;  $p < 0,001$ ) và nồng độ acid uric máu ( $r = 0,291$ ;  $p < 0,001$ ).

Nồng độ homocystein máu có tương quan nghịch mức độ yếu với nồng độ cholesterol toàn phần ( $r = -0,129$ ;  $p < 0,05$ ), độ lọc cầu thận ước tính theo MDRD ( $r = -0,254$ ;  $p < 0,001$ ), nồng độ acid folic ( $r = -0,228$ ;  $p < 0,001$ ) và nồng độ vitamin B<sub>12</sub> ( $r = -0,233$ ;  $p < 0,001$ ).

Nồng độ homocystein không có tương quan với chỉ số BMI, tần số tim, nồng độ glucose, triglycerid, LDL-C và HDL-C trong máu ( $p > 0,05$ ).

### 3. Hiệu quả điều trị tăng homocystein máu

Sau 8 tuần điều trị, nồng độ homocystein trung bình ở nhóm chứng có tăng homocystein và nhóm bệnh được điều trị tăng homocysteine giảm xuống có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ), nồng độ homocystein trung bình ở nhóm bệnh không được điều trị tăng homocystein không giảm có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu ở nhóm chứng có tăng homocystein máu và nhóm bệnh được điều trị tăng homocystein giảm xuống chỉ còn tương ứng là 12,3% và 17,0%, trong khi ở nhóm bệnh không được điều trị tăng homocystein vẫn còn tỉ lệ tăng nồng độ homocystein máu khá cao (79,2%), sự khác biệt này rất có ý nghĩa với  $p < 0,001$ .

Hiệu số nồng độ homocystein máu trước và sau điều trị chung cho cả 3 nhóm có tăng homocystein máu là  $4,42 \pm 3,50 \mu\text{mol/L}$ . Nhưng chỉ có nhóm chứng có tăng homocystein máu và nhóm bệnh được điều trị tăng homocystein là có hiệu số dương cao, có giảm sau điều trị ( $p > 0,05$ ), còn nhóm bệnh không được điều trị tăng homocystein thì hiệu số dương rất ít, không giảm sau điều trị ( $p > 0,05$ ).

**KIẾN NGHỊ**

Nghiên cứu này bước đầu cho thấy tỉ lệ tăng nồng độ homocystein trong máu ở người cao tuổi là khá cao, đặc biệt là người cao tuổi tăng huyết áp, đồng thời cũng cho thấy hiệu quả điều trị tăng homocystein máu bằng phối hợp ba loại thuốc: acid folic, vitamin B<sub>12</sub> và vitamin B<sub>6</sub> ở những người cao tuổi có tăng huyết áp hoặc không tăng huyết áp kèm theo tăng homocystein máu có ý nghĩa về mặt thống kê. Vì vậy chúng tôi kiến nghị cần tiếp tục nghiên cứu với những thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên lớn hơn, đối chứng đa trung tâm, thời gian điều trị dài hơn kèm theo đánh giá các kết cục lâm sàng cụ thể hơn nhằm khẳng định vai trò của homocystein trong bệnh lý tăng huyết áp nói riêng và bệnh lý tim mạch nói chung.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ  
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Nguyễn Minh Tâm, Lê Thị Bích Thuận (2017), “Kết quả bước đầu nghiên cứu nồng độ homocystein và vitamin B<sub>12</sub> huyết thanh ở người cao tuổi tăng huyết áp”, Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học y dược Huế, tập 7 (05), 10-2017.
2. Nguyễn Minh Tâm, Lê Thị Bích Thuận (2019), “Nghiên cứu nồng độ homocystein, acid folic và vitamin B<sub>12</sub> huyết thanh ở người cao tuổi tăng huyết áp”, Tạp chí Y học Thực hành, số 3 (1091), 2019, trang 32-37.
3. Nguyễn Minh Tâm, Lê Thị Bích Thuận (2019), “Nồng độ homocystein huyết thanh và hiệu quả điều trị tăng homocystein huyết thanh ở người cao tuổi tăng huyết áp”, Tạp chí Y học Thực hành, số 3 (1091), 2019, trang 59-63.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### TIẾNG VIỆT

1. Hoàng Đức Thuận Anh và cộng sự (2013), "Nghiên cứu tình hình tăng huyết áp của người cao tuổi tại huyện Hương Thủy, Thừa Thiên Huế", *Y học Thực hành*, 876(7), tr. 135-138.
2. Tạ Văn Bình (2007), "Những nguyên lý nền tảng bệnh đái tháo đường tăng glucose máu", *Nhà xuất bản y học Hà Nội*, tr. 11-801.
3. Bộ Y tế (2017), *Dược điển Việt Nam - Tái bản lần thứ 5*, Vol. 1,2, Nhà xuất bản Y học, tr 22-2876.
4. Thái Khoa Bảo Châu, Võ Thị Hồng Phượng (2016), "Nghiên cứu tình hình sử dụng thuốc trong điều trị tăng huyết áp tại Bệnh viện Trường đại học y dược Huế", *Tạp chí y dược học - Trường Đại học y dược Huế*, 6(2), tr. 76.
5. Nguyễn Đức Công (2012), "Bệnh học người cao tuổi", *Nhà Xuất bản y học*, tr. 3 – 170.
6. Nguyễn Thị Mỹ Hạnh (2011), "Khảo sát kiến thức, thái độ và sự tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân tăng huyết áp đang điều trị ngoại trú tại Bệnh viện cấp cứu Trung Vương", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 15(4), tr. 154-158.
7. Ngô Thị Hiếu (2014), *Nồng độ homocysteine huyết thanh ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát điều trị tại Bệnh viện A tỉnh Thái Nguyên*, Luận văn thạc sĩ Y học-Đại học Thái Nguyên, tr 1-95.
8. Châu Ngọc Hoa, Đặng Vạn Phước (2008), "Sinh bệnh học tăng huyết áp- Tăng huyết áp trong thực hành lâm sàng", *NXB Y học, Chi nhánh TP. Hồ Chí Minh*, tr. 37-43.
9. Hoàng Quốc Hòa (2011), *Bệnh động mạch vành chẩn đoán và điều trị*, Nhà xuất bản y học, tr 19-215.



10. Nguyễn Đức Hoàng và cộng sự (2005), "Nghiên cứu Homocysteine máu, yếu tố nguy cơ mới ở bệnh nhân tai biến mạch máu não", *Tạp chí y học thực hành, Bộ Y tế*, 521, tr. 306-313.
11. Nguyễn Thái Hoàng, Trần Thái Thanh Tâm, Nguyễn Thị Lệ (2012), "Nghiên cứu tình hình tăng huyết áp của người cao tuổi", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 16(1), tr. 154-160.
12. Nguyễn Văn Hoàng, Nguyễn Đỗ Nguyên (2009), "Tần suất nhận biết, điều trị và kiểm soát tăng huyết áp ở người cao tuổi tại tỉnh Long An", *Tạp chí y học thực hành, Bộ Y tế*, 666(6), tr. 109-113.
13. Lê Văn Hời (2016), "Một số đặc điểm nhân khẩu học và thực trạng tăng huyết áp ở người cao tuổi tại một vùng nông thôn Việt Nam", *Tạp chí nghiên cứu y học*, 100(2), tr. 156-163.
14. Phạm Khuê (2013), *Bệnh học lão khoa – Từ đại cương đến thực hành lâm sàng*, Nhà xuất bản khoa học kỹ thuật, tr. 9-387.
15. Dương Vĩnh Linh và cộng sự (2004), "Nghiên cứu tỉ lệ tăng huyết áp ở người cao tuổi tại xã Hương Vân, huyện Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế", *Tạp chí tim mạch học Việt Nam*, số 37, tr. 26-47.
16. Hoàng Văn Minh (2016), *Phương pháp nghiên cứu khoa học y học - Thống kê ứng dụng và phân tích số liệu*, Nhà xuất bản y học, tr.7-134.
17. Huỳnh Văn Minh (2010), *Tim mạch học*, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 1-641.
18. Huỳnh Văn Minh, Nguyễn Văn Điền, Hoàng Anh Tiến (2009), *Điện tâm đồ - Từ điện sinh lý đến chẩn đoán lâm sàng*, Nhà Xuất bản Đại học Huế, tr. 9-670.
19. Huỳnh Văn Minh, Trần Văn Huy (2018), *Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp*, Hội Tim mạch Việt Nam, tr. 4-52.
20. Huỳnh Văn Minh, Hoàng Anh Tiến (2018), *Tăng huyết áp - Cập nhật khuyến cáo Hội tim mạch Việt Nam 2015 và ACC/AHA 2017, Những vấn đề tim mạch thiết yếu*, Nhà xuất bản Đại học Huế, 389-431.

21. Huỳnh Văn Nhuận (2009), *Nghiên cứu biến đổi nồng độ Homocystein máu và hiệu quả điều trị ở bệnh nhân suy thận mạn chạy thận nhân tạo chu kỳ*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học y dược Huế, tr. 5-126.
22. Cao Phi Phong (2006), "Mối quan hệ giữa tăng Homocysteine huyết tương và nhồi máu não", *Kỷ yếu báo cáo khoa học Hội nghị Thần kinh học lần thứ VI. Nhà xuất bản Thông Tấn*, tr. 174 - 180.
23. Đặng Vạn Phước, Nguyễn Hữu Khoa Nguyễn (2003), "Tăng Homocysteine và nguy cơ bệnh động mạch vành", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, tập 7, phụ bản số 1, tr. 14 - 18.
24. Đào Bùi Quý Quyền, Đặng Vạn Phước (2006), "Homocysteine máu trong suy thận mãn", *Kỷ yếu báo cáo khoa học Hội nghị Tim mạch toàn quốc lần thứ XI. Nhà xuất bản Thông Tấn*, tr. 227.
25. Nguyễn Ngọc Rạng (2012), *Thiết kế nghiên cứu và thống kê y học*, Nhà xuất bản y học, tr. 11-251.
26. Võ Văn Thắng (2014), *Dân số học (giáo trình đào tạo đại học và sau đại học trong ngành y)*, NXB Đại học Huế, 2014, tr. 3-192.
27. Võ Văn Thắng, Hoàng Đình Huệ (2018), *Sử dụng phần mềm thống kê SPSS*, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 1-284.
28. Nguyễn Văn Trí, Thân Hà Ngọc Thê (2017), *Tích tuổi học lão khoa*, Nhà xuất bản y học, tr. 5-281.
29. Nguyễn Văn Tuấn (2014), *"Phân tích dữ liệu với R", Phân tích hồi quy tuyến tính.*, Nhà xuất bản tổng hợp thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh, tr. 157-188.
30. Nguyễn Văn Tuấn (2015), *"Y học thực chứng", Khác biệt giữa odds ratio và relative risk.*, Nhà xuất bản Y học, Thành phố Hồ Chí Minh, tr. 110-121.
31. Nguyễn Văn Tuấn (2018), *Cẩm nang nghiên cứu khoa học – Từ ý tưởng đến công bố*, Nhà xuất bản tổng hợp Thành phố Hồ Chí Minh, tr 4-404.

32. Nguyễn Văn Tuấn, Nguyễn Minh Hiện, Phạm Văn Trân (2015), "Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ Homocysteine huyết thanh với đặc điểm lâm sàng và hình ảnh cắt lớp vi tính sọ não của đột quỵ nhồi máu não trên lều giai đoạn cấp", *Tạp chí y dược học quân sự*, số 11, tr. 91 - 97.
33. Lê Thị Thủy Tùng, Đặng Vạn Phước (2003), "Sự liên quan giữa Homocysteine máu với độ nặng bệnh động mạch vành", *Kỷ yếu báo cáo khoa học Hội nghị Tim mạch toàn quốc lần thứ XI*, Nhà xuất bản Thông Tấn, tr. 165.
34. Nguyễn Lâm Việt, Phạm Thái Sơn (2012), *Tăng huyết áp*, Nhà xuất bản y học, tr 7-859.

## TIẾNG ANH

35. Adachi H., et al (2002), "Plasma homocysteine levels and atherosclerosis in Japan: epidemiological study by use of carotid ultrasonography", *Stroke*. 33(9), pp. 2177-2181.
36. Angeli F., et al (2019), "Managing hypertension in 2018: which guideline to follow?", *Heart Asia*. 11(1), pp. e011127.
37. Apeland T., Mansoor M. A. and Strandjord R. E. (2001), "Antiepileptic drugs as independent predictors of plasma total homocysteine levels", *Epilepsy research*. 47(1-2), pp. 27-35.
38. Assanelli D., et al (2004), "Folic acid and vitamin E supplementation effects on homocysteinemia, endothelial function and plasma antioxidant capacity in young myocardial-infarction patients", *Pharmacological research*. 49(1), pp. 79-84.
39. Atif A., et al (2008), "Serum Homocysteine concentration in patients with hypertension", *Pak J Physiol*. 4(1), pp. 21-22.

40. Baldawi A., Taqi A. (2006), "Evaluation of Amino acid Homocysteine in Hypertensive Patients", *Iraqi Academic Scientific Journal*. 5(2), pp. 151-154.
41. Baszczuk A., Kopczyński Z. (2014), "Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease", *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)*. 68, pp. 579-589.
42. Baszczuk A., et al (2017), "The impact of supplementation with folic acid on homocysteine concentration and selected lipoprotein parameters in patients with primary hypertension", *Journal of nutritional science and vitaminology*. 63(2), pp. 96-103.
43. Beckett N. S., et al (2008), "Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older", *New England Journal of Medicine*. 358(18), pp. 1887-1898.
44. Bowman T., et al (2006), "Homocysteine and risk of developing hypertension in men", *Journal of human hypertension*. 20(8), pp. 631.
45. Brodek P., Olas B. (2016), "Biochemistry and therapeutic potential of hydrogen sulfide-reality or fantasy?", *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)*. 70, pp. 820-829.
46. Chae C. U., Lloyd-Jones D. M. (2002), "Isolated systolic hypertension in the elderly", *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 4(1), pp. 87-93.
47. Chambers J. C., et al (2000), "Improved vascular endothelial function after oral B vitamins: an effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine", *Circulation*. 102(20), pp. 2479-2483.
48. Chang L., et al (2008), "Hydrogen sulfide inhibits myocardial injury induced by homocysteine in rats", *Amino acids*. 34(4), pp. 573-585.
49. ChemSpider (2019), "DL - Homocysteine", *chemspider.com*.

50. Chen K.-J., et al (2005), "Association of B vitamins status and homocysteine levels in elderly Taiwanese", *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 14(3), pp. 250-255.
51. Choi H. Y., Park H. C. and Ha S. K. (2015), "Salt sensitivity and hypertension: a paradigm shift from kidney malfunction to vascular endothelial dysfunction", *Electrolytes & Blood Pressure*. 13(1), pp. 7-16.
52. Cooke J. P. (2000), "Does ADMA cause endothelial dysfunction?", *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 20(9), pp. 2032-2037.
53. Crea F., Morrow D. (2018), C-reactive protein in cardiovascular disease, Editor^Editors.
54. Cristiana F., Nina Z. and Elena A. (2012), "Homocysteine in red blood cells metabolism-pharmacological approaches", *Blood Cell-An Overview of Studies in Hematology*, IntechOpen.
55. Cuspidi C., et al (2018), "Treatment of hypertension: The ESH/ESC guidelines recommendations", *Pharmacological research*. 128, pp. 315-321.
56. Dayal S., Lentz S. R. (2008), "Murine models of hyperhomocysteinemia and their vascular phenotypes", *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 28(9), pp. 1596-1605.
57. De Bree A., et al (2002), "Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease", *Pharmacological reviews*. 54(4), pp. 599-618.
58. Djuric D., et al (2018), "Homocysteine and homocysteine-related compounds: an overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems", *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 96(10), pp. 991-1003.
59. Dong G.-H., et al (2008), "Prevalence, awareness, treatment & control of hypertension in rural Liaoning province, China", *Indian Journal of Medical Research*. 128(2), pp. 122.

60. Fakhrzadeh H., et al (2006), "Total plasma homocysteine, folate, and vitamin B<sub>12</sub> status in healthy Iranian adults: the Tehran homocysteine survey (2003–2004)/a cross–sectional population based study", *BMC public health*. 6(1), pp. 29.
61. Ganguly P., Alam S. F. (2015), "Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease", *Nutrition journal*. 14(1), pp. 6.
62. Girerd X., Hanon O. (1999), "Benefits of hypertension treatment in the elderly", *Annales de cardiologie et d'angiologie*. 48(7), pp. 518-522.
63. Goligorsky M. S. (2005), "Endothelial cell dysfunction: can't live with it, how to live without it", *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 288(5), pp. F871-F880.
64. Guillems T. G. (2004), "Homocysteine: a risk factor worth treating", *Standard*. 6(1), pp. 1-7.
65. Gulati S. (2018), "Association of Serum Homocysteine, Vitamin B12 and Folic Acid Levels with Metabolic Syndrome", *Journal of The Association of Physicians of India*. 66, pp. 101.
66. Hao L., et al (2007), "High prevalence of hyperhomocysteinemia in Chinese adults is associated with low folate, vitamin B<sub>12</sub>, and vitamin B<sub>6</sub> status", *The Journal of nutrition*. 137(2), pp. 407-413.
67. Hassan A., et al (2004), "Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction", *Brain*. 127(1), pp. 212-219.
68. Hazarika N., Biswas D. and Mahanta J. (2003), "Hypertension in the elderly population of Assam", *Journal-Association of Physicians of India*. 51, pp. 567-573.
69. Henry O. R., et al (2012), "Suppression of homocysteine levels by vitamin B<sub>12</sub> and folates: age and gender dependency in the Jackson Heart Study", *The American journal of the medical sciences*. 344(2), pp. 110-115.

70. Hernandorena I., et al (2019), "Hypertension in the elderly", *Presse medicale (Paris, France: 1983)*. 48(2), pp. 127-133.
71. Hirawa N., Umemura S. and Ito S. (2019), "Viewpoint on guidelines for treatment of hypertension in Japan", *Circulation research*. 124(7), pp. 981-983.
72. Hua Q., Fan L. and Li J. (2019), "2019 Chinese guideline for the management of hypertension in the elderly", *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*. 16(2), pp. 67.
73. Hypertension Study Group (2001), "Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension among the elderly in Bangladesh and India: a multicentre study", *Bulletin of the World health Organization*. 79(6), pp. 490.
74. Izzo J. L., Sica D. A. and Black H. R. (2008), *Hypertension primer*, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 118-267.
75. Jakubowski H. (2008), "The pathophysiological hypothesis of homocysteine thiolactone-mediated vascular disease", *J Physiol Pharmacol*. 59(Suppl 9), pp. 155-167.
76. Kaiser E. A., Lotze U. and Schäfer H. H. (2014), "Increasing complexity: which drug class to choose for treatment of hypertension in the elderly?", *Clinical interventions in aging*. 9, pp. 459.
77. Kaplan N. (2002), *Hypertension in the Elderly: Pocketbook*, CRC Press, pp. 1-84.
78. Karatela R., Sainani G. (2009), "Plasma homocysteine in obese, overweight and normal weight hypertensives and normotensives", *Indian heart journal*. 61(2), pp. 156-159.
79. Kelly P., et al (2003), "Stroke in young patients with hyperhomocysteinemia due to cystathionine beta-synthase deficiency", *Neurology*. 60(2), pp. 275-279.

80. Khan U., et al (2008), "Homocysteine and its relationship to stroke subtypes in a UK black population: the south London ethnicity and stroke study", *Stroke*. 39(11), pp. 2943-2949.
81. Krakoff L. R., et al (2014), "2014 hypertension recommendations from the eighth joint national committee panel members raise concerns for elderly black and female populations", *Journal of the American College of Cardiology*. 64(4), pp. 394-402.
82. Laggner H., et al (2007), "The novel gaseous vasorelaxant hydrogen sulfide inhibits angiotensin-converting enzyme activity of endothelial cells", *Journal of hypertension*. 25(10), pp. 2100-2104.
83. Lai W. K. C., Kan M. Y. (2015), "Homocysteine-induced endothelial dysfunction", *Annals of Nutrition and Metabolism*. 67(1), pp. 1-12.
84. Laurent S., Boutouyrie P. and Benetos A. (2002), "Pathophysiology of hypertension in the elderly", *The American journal of geriatric cardiology*. 11(1), pp. 34-39.
85. Laurent S., et al (2006), "Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications", *European heart journal*. 27(21), pp. 2588-2605.
86. Lee M., et al (2010), "Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic acid in stroke prevention: a meta-analysis", *Stroke*. 41(6), pp. 1205-1212.
87. Leenen F. H., et al (2008), "Results of the Ontario survey on the prevalence and control of hypertension", *Canadian Medical Association Journal*. 178(11), pp. 1441-1449.
88. Leung A. A., et al (2016), "Hypertension Canada's 2016 Canadian hypertension education program guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension", *Canadian Journal of Cardiology*. 32(5), pp. 569-588.



89. Lim H.-S., Heo Y.-R. (2002), "Plasma total homocysteine, folate, and vitamin B<sub>12</sub> status in Korean adults", *Journal of nutritional science and vitaminology*. 48(4), pp. 290-297.
90. Lim U., Cassano P. A. (2002), "Homocysteine and blood pressure in the third national health and nutrition examination survey, 1988–1994", *American journal of epidemiology*. 156(12), pp. 1105-1113.
91. Lip, Bakris G. (2006), "Hypertension Management", *Current Medicine Group Ltd, London, UK*, pp. 1-36, 64-72, 97-116.
92. Malachias M. V. B. (2019), "The Challenges of Controlling Arterial Hypertension in the Elderly", *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 112(3), pp. 279-280.
93. Mancia G., et al (2007), "2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)", *European heart journal*. 28(12), pp. 1462-1536.
94. Marcucci R., et al (2003), "Vitamin supplementation reduces the progression of atherosclerosis in hyperhomocysteinemic renal-transplant recipients", *Transplantation*. 75(9), pp. 1551-1555.
95. Martí-Carvajal A. J., et al (2017), "Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events", *Cochrane Database of Systematic Reviews*(8).
96. McCully K. S. (1969), "Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis", *The American journal of pathology*. 56(1), pp. 111.
97. Mehta K., et al (2005), "Effect of folate treatment on homocysteinemia in cardiac patients: A prospective study", *Indian journal of pharmacology*. 37(1), pp. 13.

98. Mirdamadi A., et al (2011), "Association between serum homocysteine concentration with coronary artery disease in Iranian patients", *ARYA atherosclerosis*. 7(2), pp. 63.
99. Mühlbauer V., et al (2019), "The Pharmacological Treatment of Arterial Hypertension in Frail, Older Patients: A Systematic Review", *Deutsches Ärzteblatt International*. 116(3), pp. 23.
100. Nasser S. A., Ferdinand K. C. (2019), "Hypertension Management in the Elderly", *Management of Hypertension*, Springer, pp. 101-113.
101. Nutritional Phytochemical Analytical Laboratory (2019), *The water-soluble vitamins*, npalab.com.
102. Ong K. L., et al (2007), "Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004", *Hypertension*. 49(1), pp. 69-75.
103. Pan T.-T., et al (2008), "H<sub>2</sub>S preconditioning-induced PKC activation regulates intracellular calcium handling in rat cardiomyocytes", *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 294(1), pp. C169-C177.
104. Pini R., et al (2001), "Cardiac and vascular remodeling in older adults with borderline isolated systolic hypertension: the ICARe Dicomano Study", *Hypertension*. 38(6), pp. 1372-1376.
105. Porapakham Y., Pattaraarchachai J. and Aekplakorn W. (2008), "Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and diabetes mellitus among the elderly: the 2004 National Health Examination Survey III, Thailand", *Singapore medical journal*. 49(11), pp. 868.
106. Psaltopoulou T., et al (2004), "Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26 913 adults in the Greek EPIC study", *International journal of epidemiology*. 33(6), pp. 1345-1352.

107. Pushpakumar S., Kundu S. and Sen U. (2014), "Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide", *Current medicinal chemistry*. 21(32), pp. 3662-3672.
108. Qaseem A., et al (2017), "Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher versus lower blood pressure targets: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians", *Annals of internal medicine*. 166(6), pp. 430-437.
109. R H. W., et al (2003), "Principles of Geriatric medicine and Gerontology", *McGraw-Hill Companies, The United States of America*, pp. 53-75, 403-421, 499-509.
110. Rampal L., et al (2008), "Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Malaysia: a national study of 16,440 subjects", *Public health*. 122(1), pp. 11-18.
111. Robert S.R, David S.K and Mason W.F (2015), "Overview of homocysteine".
112. Rosenson R. S., Kang D. S. (2006), "Overview of homocysteine", *Official reprint from Uptodate*.
113. Salemi G., et al (2009), "Blood levels of homocysteine, cysteine, glutathione, folic acid, and vitamin B<sub>12</sub> in the acute phase of atherothrombotic stroke", *Neurological sciences*. 30(4), pp. 361-364.
114. Scazzone C., et al (2014), "Correlation between low folate levels and hyperhomocysteinemia, but not with vitamin B<sub>12</sub> in hypertensive patients", *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 44(3), pp. 286-290.
115. Selhub J., et al (2000), "B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly", *The American journal of clinical nutrition*. 71(2), pp. 614S-620S.
116. Selhub J., et al (1993), "Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population", *Jama*. 270(22), pp. 2693-2698.

117. Sen U., et al (2007), "Synergism between AT1 receptor and hyperhomocysteinemia during vascular remodeling", *Clinical Chemical Laboratory Medicine*. 45(12), pp. 1771-1776.
118. Sen U., et al (2010), "Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension", *Cell biochemistry and biophysics*. 57(2-3), pp. 49-58.
119. Shibuya N., et al (2009), "Vascular endothelium expresses 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase and produces hydrogen sulfide", *The journal of biochemistry*. 146(5), pp. 623-626.
120. Shibuya N., et al (2009), "3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase produces hydrogen sulfide and bound sulfane sulfur in the brain", *Antioxidants & redox signaling*. 11(4), pp. 703-714.
121. Singh S., et al (2009), "Relative contributions of cystathionine  $\beta$ -synthase and  $\gamma$ -cystathionase to H<sub>2</sub>S biogenesis via alternative trans-sulfuration reactions", *Journal of Biological Chemistry*. 284(33), pp. 22457-22466.
122. Škovierová H., et al (2016), "The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health", *International journal of molecular sciences*. 17(10), pp. 1733.
123. Sousa A. L. L., et al (2019), "Hypertension Prevalence, Treatment and Control in Older Adults in a Brazilian Capital City", *Arquivos brasileiros de cardiologia(AHEAD)*.
124. Sutton-Tyrrell K., et al (1997), "High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults", *Circulation*. 96(6), pp. 1745-1749.
125. Tao L. X., et al (2018), "Association between plasma homocysteine and hypertension: Results from a cross- sectional and longitudinal analysis in Beijing's adult population from 2012 to 2017", *The Journal of Clinical Hypertension*. 20(11), pp. 1624-1632.

126. Van Guelpen B., et al (2005), "Folate, vitamin B<sub>12</sub>, and risk of ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective, nested case-referent study of plasma concentrations and dietary intake", *Stroke*. 36(7), pp. 1426-1431.
127. Vidt D. G., Prisant L. M. (2005), "Hypertensive heart disease", *The Journal of Clinical Hypertension*. 7(4), pp. 231-238.
128. Volpe M., et al (2019), "Hypertension in the elderly: which are the blood pressure threshold values?", *European Heart Journal Supplements: Journal of the European Society of Cardiology*. 21(Suppl B), pp. B105.
129. Wang W.-W., et al (2017), "A meta-analysis of folic acid in combination with anti-hypertension drugs in patients with hypertension and hyperhomocysteinemia", *Frontiers in pharmacology*. 8, pp. 585.
130. Wang Y., et al (2014), "Homocysteine as a risk factor for hypertension: a 2-year follow-up study", *PloS one*. 9(10), pp. e108223.
131. Wang Y., et al (2013), "Prevalence of hyperhomocysteinaemia and its major determinants in rural Chinese hypertensive patients aged 45–75 years", *British Journal of Nutrition*. 109(7), pp. 1284-1293.
132. Warwick J., et al (2015), "No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over", *BMC medicine*. 13(1), pp. 78.
133. Weikert C., et al (2007), "B vitamin plasma levels and the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack in a German cohort", *Stroke*. 38(11), pp. 2912-2918.

134. Whelton P. K., et al (2018), "2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines", *Journal of the American College of Cardiology*. 71(19), pp. e127-e248.
135. WHO Expert Consultation (2004), "Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies", *Lancet*. 363(9403), pp. 157-163.
136. Williams B., et al (2018), "2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension", *European heart journal*. 39(33), pp. 3021-3104.
137. Wright J. T., et al (2014), "Evidence supporting a systolic blood pressure goal of less than 150 mm Hg in patients aged 60 years or older: the minority view", *Annals of internal medicine*. 160(7), pp. 499-503.
138. Wu H., et al (2018), "Association of total homocysteine with blood pressure in a general population of Chinese adults: a cross-sectional study in Jiangsu province, China", *BMJ open*. 8(6), pp. e021103.
139. Wu L., et al (2015), "Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension during 2001-2010 in an urban elderly population of China", *PloS one*. 10(8), pp. e0132814.
140. Yang B., et al (2017), "Interactions of homocysteine and conventional predisposing factors on hypertension in Chinese adults", *The Journal of Clinical Hypertension*. 19(11), pp. 1162-1170.
141. Yang B., et al (2015), "Prevalence of hyperhomocysteinemia in China: a systematic review and meta-analysis", *Nutrients*. 7(1), pp. 74-90.
142. Yang G., et al (2008), "H<sub>2</sub>S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine  $\gamma$ -lyase", *Science*. 322(5901), pp. 587-590.

143. Yi X., et al (2014), "Efficacy of folic acid supplementation on endothelial function and plasma homocysteine concentration in coronary artery disease: A meta-analysis of randomized controlled trials", *Experimental and therapeutic medicine*. 7(5), pp. 1100-1110.
144. Zhong F., et al (2017), "Homocysteine levels and risk of essential hypertension: A meta-analysis of published epidemiological studies", *Clinical and Experimental Hypertension*. 39(2), pp. 160-167.

**Phụ lục 1**  
**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**  
**Độc lập – Tự do – Hạnh phúc**

**GIẤY ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU**

Tôi tên: ..... Tuổi .....

Địa chỉ: .....

Điện thoại: .....

Sau khi được tư vấn, giải thích rõ ràng về quyền lợi và trách nhiệm của bản thân tôi khi tham gia đề tài “Nghiên cứu nồng độ homocystein máu và hiệu quả điều trị tăng homocystein máu ở người cao tuổi tăng huyết áp” cụ thể như:

1. Quyền lợi khi tham gia nghiên cứu:
  - Được khám bệnh và thực hiện xét nghiệm cận lâm sàng để chẩn đoán bệnh THA và một số bệnh lý khác kèm theo.
  - Được bác sĩ kê đơn và hướng dẫn các biện pháp điều trị nhằm kiểm soát tốt bệnh tăng huyết áp và các bệnh lý kèm theo.
2. Trách nhiệm khi tham gia nghiên cứu:
  - Cung cấp đầy đủ, chính xác thông tin về tiền sử bản thân, gia đình.
  - Thực hiện đầy đủ các hướng dẫn của nhóm nghiên cứu.

Tôi đồng ý tham gia nghiên cứu và sẽ thực hiện đúng những điều mà nhóm nghiên cứu đã tư vấn và hướng dẫn.

....., ngày ... tháng .... năm 201...

**Người đồng ý tham gia nghiên cứu**

*(Ký và ghi rõ họ tên)*



**Phụ lục 2**  
**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**  
**Độc lập – Tự do – Hạnh phúc**  
**----o0o----**  
**THƠ MỜI KHÁM SỨC KHỎE**

**Kính gửi:** Ông (Bà) .....**Sinh năm:** .....  
Địa chỉ: .....  
.....

Nhóm nghiên cứu thuộc Trường đại học y dược Huế đang tiến hành đề tài nghiên cứu khoa học nhằm khảo sát và can thiệp điều trị một số yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch ở người cao tuổi tăng huyết áp. Trong quá trình lựa chọn đối tượng tham gia nghiên cứu, ông (bà) đã may mắn được chọn để các bác sĩ trực tiếp thăm khám, đo điện tâm đồ và làm một số xét nghiệm máu tại Trung tâm chẩn đoán y khoa MEDIC Thành phố Hồ Chí Minh, bao gồm:

1. Glucose
2. Creatinine
3. Acid uric
4. Cholesterol
5. Triglyceride
6. LDL – C
7. HDL – C
8. Acid folic
9. Vitamine B12
10. Homocystein

(Tổng chi phí đo điện tâm đồ và thực hiện các xét nghiệm trên là 561.000đ, ông (bà) sẽ được miễn phí hoàn toàn)

Nếu phát hiện được bệnh lý trong quá trình thăm khám và xét nghiệm, ông (bà) sẽ được các bác sĩ kê đơn và hướng dẫn điều trị (Ông, bà nhớ mang theo thẻ BHYT để được cấp thuốc BHYT khi cần). Nếu phát hiện được yếu tố nguy cơ tim mạch mới, ông (bà) sẽ được cấp thuốc điều trị miễn phí trong vòng 02 tháng, sau đó ông (bà) sẽ được hẹn tái khám và làm lại các xét nghiệm máu miễn phí lần thứ hai.

Sức khỏe là vốn quý nhất của con người, chúng tôi rất mong có sự tham gia đầy đủ của quý ông (bà). Chúng tôi trân trọng kính mời ông (bà) hãy sắp xếp thời gian và công việc cá nhân có mặt tại ..... đúng 7 giờ sáng ngày thứ ...../...../...../ 2018 để được thăm khám đúng theo lịch hẹn.

**Chú ý :**

- Phải nhịn ăn, uống từ 21 giờ đêm hôm trước để làm các xét nghiệm máu cho chính xác (có thể uống được nước chín hoặc nước sôi).
- Không uống rượu (bia) ít nhất một ngày (24 giờ).
- Không uống cafe ít nhất một giờ (60 phút).
- Không hút thuốc lá ít nhất 15 phút.
- Mang theo các giấy tờ có liên quan đến các bệnh lý trước đây như: Giấy xuất viện, các kết quả xét nghiệm đã có, toa thuốc, các loại thuốc hiện đang uống... và thẻ BHYT (nếu có).

....., ngày tháng năm 201

**TM. NHÓM NGHIÊN CỨU**

**Phụ lục 3**  
**BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU**  
**(Nghiên cứu nồng độ homocystein máu và hiệu quả**  
**điều trị tăng homocysteine máu ở người cao tuổi tăng huyết áp)**

**I. THÔNG TIN CÁ NHÂN:**

1. Họ và tên: .....
2. Tuổi:                                      1. 60 – 64                                      2. 65 – 69.                                      3.  $\geq 70$
3. Giới:                                      1. Nam                                      2. Nữ
4. Địa chỉ: .....
5. Nghề nghiệp hiện tại: .....
6. Mã thẻ BHYT (nếu có): .....
7. Ngày khám: .....
8. Họ tên người thân: .....
9. Số điện thoại cá nhân (người thân): .....

**II. TIỀN SỬ BỆNH TẬT**

- |                                                                                                                                                                                                                                 |       |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------|
| - Đái tháo đường.                                                                                                                                                                                                               | 1. Có | 2. Không |
| - Béo phì, rối loạn lipid máu.                                                                                                                                                                                                  | 1. Có | 2. Không |
| - Bệnh mạch vành.                                                                                                                                                                                                               | 1. Có | 2. Không |
| - TBMMN mới xuất hiện trong vòng 02 tháng.                                                                                                                                                                                      | 1. Có | 2. Không |
| - Suy thận mạn.                                                                                                                                                                                                                 | 1. Có | 2. Không |
| - Goutte, luput ban đỏ, vẩy nến nặng.                                                                                                                                                                                           | 1. Có | 2. Không |
| - Ung thư.                                                                                                                                                                                                                      | 1. Có | 2. Không |
| - Cấy ghép tạng.                                                                                                                                                                                                                | 1. Có | 2. Không |
| - Đang sử dụng các thuốc: Methotrexat, cyclosporin, phenytoin, carbamazepin, theophyline, cholestyramin, colespitol, acid nicotinic, lợi tiểu thiazid, vitamin B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> , acidfolic trong vòng 2 tháng. | 1. Có | 2. Không |

### III. KHÁM LÂM SÀNG LẦN ĐẦU:

10. Nhịp tim/phút: \_\_\_\_\_

11. Trị số HA:

- HATT(mmHg) \_\_\_\_\_

- HATTr(mmHg) \_\_\_\_\_

- Phân độ HA theo VNHA/VSH (2015):

| Phân loại                        | HATT ( mmHg ) | HATTr ( mmHg ) |
|----------------------------------|---------------|----------------|
| 1. Tối ưu                        | < 120         | < 80           |
| 2. Tiền THA                      | 120 – 139     | 80 – 89        |
| 3. THA độ 1                      | 140 – 159     | 90 – 99        |
| 4. THA độ 2                      | 160 – 179     | 100 – 109      |
| 5. THA độ 3                      | ≥ 180         | ≥ 110          |
| 6. Tăng huyết áp tâm thu đơn độc | ≥ 140         | < 90           |

12. Cân nặng: \_\_\_\_\_ kg:

13. Chiều cao: \_\_\_\_\_ cm.

14. Vòng bụng: \_\_\_\_\_ cm

15. Vòng hông: \_\_\_\_\_ cm

16. Khám toàn thân:

.....

.....

### IV. CẬN LÂM SÀNG:

17. Đường huyết lúc đói:

18. Creatinine huyết:

19. MDRD:

20. Acid uric huyết:

21. Cholesterol toàn phần:

22. LDL-C:

23. HDL-C:

24. Triglycerid:

25. Nồng độ homocystein máu:

26. Nồng độ vitamin B12 máu:

27. Nồng độ acid folic máu:

28. Kết quả ECG :

## **V. PHẦN DÀNH CHO ĐỐI TƯỢNG TĂNG HUYẾT ÁP:**

29. Thời gian được chẩn đoán THA:

1. < 1 năm.      2. 1 – 5 năm      3. 5 – 10 năm      4. > 10 năm

30. Điều trị THA:

1. Uống thuốc liên tục mỗi ngày
2. Uống thuốc khi có triệu chứng khó chịu
3. Không uống thuốc điều trị THA

31. Các thuốc đang điều trị THA

1. Nhóm ức chế canxi:
2. Nhóm ức chế men chuyển:
3. Nhóm ức chế thụ thể:
4. Nhóm ức chế beta:

32. Số loại thuốc đang điều trị:

- |           |           |
|-----------|-----------|
| 1. 1 loại | 3. 3 loại |
| 2. 2 loại | 4. 4 loại |

33. Điều trị đạt HA mục tiêu (HATT/HATTr < 140/90, Người >80 tuổi < 150/90):

1. Đã đạt HA mục tiêu
2. Chưa đạt HA mục tiêu.

## **VI. PHẦN NHÓM NGHIÊN CỨU**

1. Không THA và không tăng homocystein
2. Không THA có tăng homocystein
3. Có THA không tăng homocystein
4. Có THA có tăng homocystein

4a. Điều trị THA đơn thuần + Laceybo (calci D)

4b. Điều trị THA kết hợp tăng homocystein

## VII. CAN THIỆP ĐIỀU TRỊ

34. Các nhóm thuốc điều trị THA tiếp theo:

1. Nhóm ức chế canxi:
2. Nhóm ức chế men chuyển:
3. Nhóm ức chế thụ thể:
4. Nhóm ức chế beta:

35. Số loại thuốc đang điều trị:

- |           |           |
|-----------|-----------|
| 1. 1 loại | 3. 3 loại |
| 2. 2 loại | 4. 4 loại |

36. Điều trị tăng homocystein

1. Có            2. Không

- Vitamin B6:
- Vitamin B12:
- Acid folic:

## VIII. TÁI KHÁM LẦN I (sau 4 tuần)

37. Nhịp tim/phút: \_\_\_\_\_

38. Trị số HA:

- HATT(mmHg) \_\_\_\_\_
- HATTr(mmHg) \_\_\_\_\_

39. Điều chỉnh thuốc HA: .....  
.....

## IX. TÁI KHÁM LẦN II (sau 8 tuần)

40. Nhịp tim/phút: \_\_\_\_\_

41. Trị số HA:

- HATT(mmHg) \_\_\_\_\_
- HATTr(mmHg) \_\_\_\_\_

- Phân độ HA theo VNHA/VSH (2015):

| Phân loại                        | HATT ( mmHg ) | HATTr ( mmHg ) |
|----------------------------------|---------------|----------------|
| 1. Tối ưu                        | < 120         | < 80           |
| 2. Tiền THA                      | 120 – 139     | 80 – 89        |
| 3. THA độ 1                      | 140 – 159     | 90 – 99        |
| 4. THA độ 2                      | 160 – 179     | 100 – 109      |
| 5. THA độ 3                      | ≥ 180         | ≥ 110          |
| 6. Tăng huyết áp tâm thu đơn độc | ≥ 140         | < 90           |

**42.** Nồng độ homocystein máu lần 2:

....., ngày..... tháng .....2018

**Nghiên cứu sinh**

Mã số BN: 006

Mã y tế: \_\_\_\_\_

## BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

(Nghiên cứu nồng độ homocystein máu và hiệu quả  
điều trị tăng homocysteine máu ở người cao tuổi tăng huyết áp)

### I. THÔNG TIN CÁ NHÂN:

1. Họ và tên: TRẦN VĂN BÀ
2. Tuổi: 1953(65) 1. 60 – 64 ☒ 2. 65 – 69. 3.  $\geq 70$
3. Giới: nam ☒ 1. Nam 2. Nữ
4. Địa chỉ: KP3P9
5. Nghề nghiệp hiện tại: Làm vườn
6. Mã thẻ BHYT (nếu có): KC 2828221927385
7. Ngày khám: 29/03/2018
8. Họ tên người thân: NGUYỄN THỊ CHU
9. Số điện thoại cá nhân (người thân): 01677336365

### II. TIỀN SỬ BỆNH TẬT

- |                                                                                                                                                              |       |                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------|
| - Đái tháo đường.                                                                                                                                            | 1. Có | <input checked="" type="radio"/> 2. Không |
| - Béo phì, rối loạn lipid máu.                                                                                                                               | 1. Có | <input checked="" type="radio"/> 2. Không |
| - Bệnh mạch vành.                                                                                                                                            | 1. Có | <input checked="" type="radio"/> 2. Không |
| - TBMMN mới xuất hiện trong vòng 02 tháng.                                                                                                                   | 1. Có | <input checked="" type="radio"/> 2. Không |
| - Suy thận mạn.                                                                                                                                              | 1. Có | <input checked="" type="radio"/> 2. Không |
| - Gout, luput ban đỏ, vẩy nến nặng.                                                                                                                          | 1. Có | <input checked="" type="radio"/> 2. Không |
| - Ung thư.                                                                                                                                                   | 1. Có | <input checked="" type="radio"/> 2. Không |
| - Cây ghép tạng.                                                                                                                                             | 1. Có | <input checked="" type="radio"/> 2. Không |
| - Đang sử dụng các thuốc: Methotrexat, cyclosporin,<br>phenytoin, carbamazepin, theophyline, cholestyramin,<br>colespitol, acid nicotinic, lợi tiểu thiazid. | 1. Có | <input checked="" type="radio"/> 2. Không |

### III. KHÁM LÂM SÀNG LẦN ĐẦU:

10. Nhịp tim/phút: 94
11. Trị số HA:
  - HATT(mmHg) 147
  - HATTr(mmHg) 87



Mã số BN: \_\_\_\_\_

Mã y tế: \_\_\_\_\_

- Phân độ HA theo VNHA/VSH (2015):

| Phân loại                        | HATT ( mmHg ) | HATTr ( mmHg ) |
|----------------------------------|---------------|----------------|
| 1. Tối ưu                        | < 120         | < 80           |
| 2. Tiền THA                      | 120 – 139     | 80 – 89        |
| 3. THA độ 1                      | 140 – 159     | 90 – 99        |
| 4. THA độ 2                      | 160 – 179     | 100 – 109      |
| 5. THA độ 3                      | ≥ 180         | ≥ 110          |
| 6. Tăng huyết áp tâm thu đơn độc | ≥ 140         | < 90           |

12. Cân nặng: 61 kg:

13. Chiều cao: 160 cm.

14. Vòng bụng: 80 cm

15. Vòng mông: 90 cm

16. Khám toàn thân:

#### IV. CẬN LÂM SÀNG:

17. Đường huyết lúc đói:

18. Creatinine huyết:

19. MDRD:

20. Acid uric huyết:

21. Cholesterol toàn phần:

22. LDL-C:

23. HDL-C:

24. Triglycerid:

25. Nồng độ homocystein máu:

26. Nồng độ vitamin B12 máu:

27. Nồng độ acid folic máu:

28. Kết quả ECG :

Cộng hòa Xã hội Chủ nghĩa Việt Nam

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

### GIẤY ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi tên: TRẦN VĂN DẪY..... Tuổi 1959.....

Địa chỉ: K12.19.....

Điện thoại: 01677006265.....

Sau khi được tư vấn, giải thích rõ ràng về quyền lợi và trách nhiệm của bản thân tôi khi tham gia đề tài “Nghiên cứu nồng độ homocystein máu và hiệu quả điều trị tăng homocystein máu ở người cao tuổi tăng huyết áp” cụ thể như:

1. Quyền lợi khi tham gia nghiên cứu:

- Được khám bệnh và thực hiện xét nghiệm cận lâm sàng để chẩn đoán bệnh THA và một số bệnh lý khác kèm theo.
- Được bác sĩ kê đơn và hướng dẫn các biện pháp điều trị nhằm kiểm soát tốt bệnh tăng huyết áp và các bệnh lý kèm theo.

2. Trách nhiệm khi tham gia nghiên cứu:

- Cung cấp đầy đủ, chính xác thông tin về tiền sử bản thân, gia đình.
- Thực hiện đầy đủ các hướng dẫn của nhóm nghiên cứu.

Tôi đồng ý tham gia nghiên cứu và sẽ thực hiện đúng những điều mà nhóm nghiên cứu đã tư vấn và hướng dẫn.

Tiền Giang, ngày 19 tháng 2 năm 2018.

Người đồng ý tham gia nghiên cứu

(Ký và ghi rõ họ tên)

  
Trần Văn Dậy



CÔNG TY TNHH Y TẾ HÒA HẢO  
PHÒNG KHÁM ĐA KHOA  
KHOA XÉT NGHIỆM (MEDIC - LAB)  
Hotline: (028) 3834 9593 - 1900 6497  
254 Hòa Hảo - P.4 - Q.10 - TP.HCM  
Tel: (028) 3927 0284 (Ext:1134) - Fax: (028) 3927 1224  
Email: admin@medic-lab.com  
www.medic-lab.com / www.medic-lab.com.vn

PID: 0 S.T.T: X1206  
Ngày ĐK: 29/03/18 Giờ lấy mẫu: 14:03:48  
Giờ ĐK: 13:56:27 Giờ in lần 1: 14:04:12

## PHIẾU KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM

(BM.TTXN.XN.02.1 - Phiên bản: 2.0)

Họ tên: **MT006 TRẦN VĂN BÀY**  
Đơn vị: **ĐTNC BS NGUYỄN MINH TÂM**  
Địa chỉ: **TIỀN GIANG**

Năm sinh: **1953** Phái: **Nam** DT:  
Bác sĩ chỉ định:

Loại mẫu: **Máu**

| TÊN XÉT NGHIỆM                  | KẾT QUẢ      | KHOẢNG THAM CHIẾU                      |
|---------------------------------|--------------|----------------------------------------|
| Glucose (FPG) <sup>1</sup>      | <b>5.42</b>  | (3.90 - 5.90 mmol/L)                   |
| LDL Cholesterol                 | <b>2.46</b>  | (< 3.60 mmol/L)                        |
| HDL Cholesterol                 | <b>1.15</b>  | (≥ 0.90 mmol/L)                        |
| Triglycerides                   | <b>0.700</b> | (0.5 - 2.30 mmol/L)                    |
| Cholesterol, Total <sup>1</sup> | <b>3.98</b>  | (2.6 - 5.2 mmol/L)                     |
| Uric Acid/Serum                 | <b>6.11</b>  | (M : 3.4-7.0; F : 2.4-5.7mg/dL)        |
| Độ Lọc Cầu Thận (eGFR)          | <b>*</b>     |                                        |
| Creatinin/Serum                 | <b>0.910</b> | (M: 0.6 - 1.3; F: 0.5 - 1.1 mg/dL)     |
| MDRD - 4                        | <b>84</b>    | (60 - 130 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) |

Ngày: **30/03/18**  
Khoa Xét nghiệm

*Trần*  
**BS. Nguyễn Bảo Toàn**

THỜI GIAN TRẢ KẾT QUẢ TRONG VÒNG:  
- 70 Phút cho xét nghiệm thường qui (Sinh hóa, huyết học...)  
- 130 Phút cho các xét nghiệm thường qui + miễn dịch.

Ngày áp dụng: 06/02/2017

1. Xét nghiệm đã được công nhận ISO 15189 : 2012  
2. \*\*: Kết quả báo động  
Lấy mẫu tại nhà: 0935 365 116

Số trang: 1/1  
H: High - L: Low



CÔNG TY TNHH Y TẾ HÒA HẢO  
PHÒNG KHÁM ĐA KHOA  
KHOA XÉT NGHIỆM (MEDIC - LAB)  
Hotline: (028) 3834 9593 - 1900 6497  
254 Hòa Hảo - P.4 - Q.10 - TP.HCM  
Tel: (028) 3927 0284 (Ext:1134) - Fax: (028) 3927 1224  
Email: admin@medic-lab.com  
www.medic-lab.com / www.medic-lab.com.vn

PID: 0 S.T.T: X1206  
Ngày ĐK: 02/04/18 Giờ lấy mẫu: 15:09:09  
Giờ ĐK: 09:33:07 Giờ in lần 1: 18:03:42

## PHIẾU KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM

(BM.TTXN.XN.02.1 - Phiên bản: 2.0)

Họ tên: MT006 TRẦN VĂN BẦY  
Đơn vị: ĐTNC BS NGUYỄN MINH TÂM  
Địa chỉ: TIỀN GIANG

Năm sinh: 1953 Phái: Nam ĐT:  
Bác sĩ chỉ định:  
Loại mẫu: Máu

| TÊN XÉT NGHIỆM         | KẾT QUẢ        | KHOẢNG THAM CHIẾU |
|------------------------|----------------|-------------------|
| Folate/Serum (Siemens) | <u>2.98 L</u>  | (3.1 - 20 ng/mL)  |
| Vitamin B12            | 380.0          | (211 - 911 pg/mL) |
| Homocysteine Total     | <u>18.99 H</u> | (5 - 15 µmol/L)   |

Ngày: 02/04/18  
Khoa Xét nghiệm ✓

*Trần*

BS. Nguyễn Bảo Toàn

### THỜI GIAN TRẢ KẾT QUẢ TRONG VÒNG:

Ngày áp dụng: 06/02/2017  
- 70 Phút cho xét nghiệm thường qui (Sinh hóa, huyết học...)  
- 130 Phút cho các xét nghiệm thường qui + miễn dịch.

1. Xét nghiệm đã được công nhận ISO 15189 : 2012  
2. \*\*: Kết quả báo động  
Lấy máu tại nhà: 0935 365 116

Số trang: 1/1  
H: High - L: Low





CÔNG TY TNHH Y TẾ HÒA HẢO  
PHÒNG KHÁM ĐA KHOA  
KHOA XÉT NGHIỆM (MEDIC-LAB)  
Hotline: (028) 3834 9593 - 1900 6497  
254 Hòa Hảo - P.4 - Q.10 - TP.HCM  
Tel: (028) 3927 0284 (Ext: 1134) - Fax: (028) 3927 1224  
Email: admin@medic-lab.com  
www.medic-lab.com / www.medic-lab.com.vn

PID: 0

Ngày ĐK: 22/06/18

Giờ ĐK: 14:18:14

S.T.T: X6853

Giờ lấy mẫu: 14:26:22

Giờ in lần 1: 14:16:30

## PHIẾU KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM

(BM.TTXN.XN.02.1 - Phiên bản: 2.0)

Họ tên: **TRẦN VĂN BẦY (X1206)**  
Đơn vị: **ĐTNC BS NGUYỄN MINH TÂM**  
Địa chỉ:

Năm sinh: **1953**    Phái: **Nam**    DT:  
Bác sĩ chỉ định:

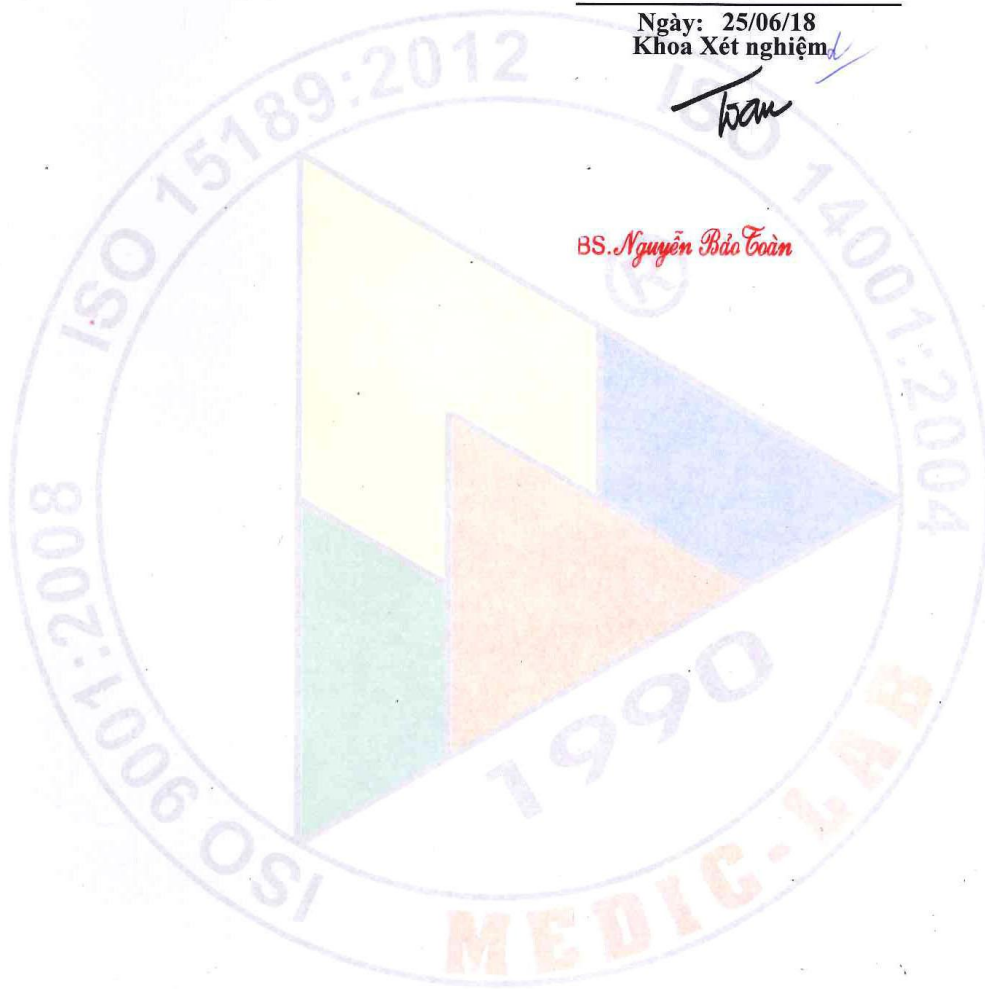
Loại mẫu: **Máu**

| TÊN XÉT NGHIỆM     | KẾT QUẢ      | KHOẢNG THAM CHIẾU           |
|--------------------|--------------|-----------------------------|
| Homocysteine Total | <b>13.46</b> | (5 - 15 $\mu\text{mol/L}$ ) |

Ngày: 25/06/18  
Khoa Xét nghiệm

*Trần*

BS. Nguyễn Bảo Toàn



THỜI GIAN TRẢ KẾT QUẢ TRONG VÒNG:  
- 70 Phút cho xét nghiệm thường qui (Sinh hóa, huyết học...)  
- 130 Phút cho các xét nghiệm thường qui + miễn dịch.

Ngày áp dụng: 06/02/2017

1. Xét nghiệm đã được công nhận ISO 15189 : 2012  
2. \*\*: Kết quả báo động  
Lấy máu tại nhà: **0935 365 116**

Số trang: 1/1

H: High - L: Low

Mã số BN: \_\_\_\_\_

Mã y tế: \_\_\_\_\_

## V. PHẦN DÀNH CHO ĐỐI TƯỢNG TĂNG HUYẾT ÁP:

29. Thời gian được chẩn đoán THA:

1. < 1 năm.      2. 1 – 5 năm      3. 5 – 10 năm      4. > 10 năm

30. Điều trị THA:

1. Uống thuốc liên tục mỗi ngày  
2. Uống thuốc khi có triệu chứng khó chịu  
3. Không uống thuốc điều trị THA

31. Các thuốc đang điều trị THA

1. Nhóm ức chế canxi: - Amlodipin 5mg 1/ ngày  
2. Nhóm ức chế men chuyển: - Enalapril 5mg 1/2 ngày  
3. Nhóm ức chế thụ thể: - Bisoprolol 2.5mg 1/ ngày  
4. Nhóm ức chế beta:

32. Số loại thuốc đang điều trị:

1. 1 loại      3. 3 loại  
2. 2 loại      4. 4 loại

33. Điều trị đạt HA mục tiêu (HATT/HATr < 140/90, Người > 80 tuổi < 150/90):

1. Đã đạt HA mục tiêu  
2. Chưa đạt HA mục tiêu.

## VI. PHÂN NHÓM NGHIÊN CỨU

1. Không THA và không tăng homocystein  
2. Không THA có tăng homocystein  
3. Có THA không tăng homocystein  
4. Có THA có tăng homocystein  
4a. Điều trị THA đơn thuần + Laceybo (calci D)  
4b. Điều trị THA kết hợp tăng homocystein

## VII. CAN THIỆP ĐIỀU TRỊ

34. Các nhóm thuốc điều trị THA tiếp theo:

1. Nhóm ức chế canxi: Amlodipin 5mg/ ngày 1  
2. Nhóm ức chế men chuyển: Losartan 25mg 1/ ngày  
3. Nhóm ức chế thụ thể: Bisoprolol 2.5mg 1/ ngày  
4. Nhóm ức chế beta:

Mã số BN: \_\_\_\_\_

Mã y tế: \_\_\_\_\_

35. Số loại thuốc đang điều trị:

1. 1 loại

3. 3 loại

2. 2 loại

4. 4 loại

36. Điều trị tăng homocystein

1. Có

2. Không

- Vitamin B6:

- Vitamin B12:

- Acid folic:

**VIII. TÁI KHÁM LẦN I (sau 4 tuần)**

37. Nhịp tim/phút:

38. Trị số HA:

- HATT(mmHg)

- HATTr(mmHg)

39. Điều chỉnh thuốc HA:

**IX. TÁI KHÁM LẦN II (sau 8 tuần)**

40. Nhịp tim/phút:

41. Trị số HA:

- HATT(mmHg)

- HATTr(mmHg)

- - Phân độ HA theo VNHA/VSH (2015):

| Phân loại                        | HATT ( mmHg ) | HATTr ( mmHg ) |
|----------------------------------|---------------|----------------|
| 1. Tối ưu                        | < 120         | < 80           |
| 2. Tiền THA                      | 120 – 139     | 80 – 89        |
| 3. THA độ 1                      | 140 – 159     | 90 – 99        |
| 4. THA độ 2                      | 160 – 179     | 100 – 109      |
| 5. THA độ 3                      | ≥ 180         | ≥ 110          |
| 6. Tăng huyết áp tâm thu đơn độc | ≥ 140         | < 90           |

42. Nồng độ homocystein máu lần 2:

....., ngày      tháng      năm 2018

Nghiên cứu sinh

Mã số BN: 077

Mã y tế: \_\_\_\_\_

## BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

(Nghiên cứu nồng độ homocystein máu và hiệu quả  
điều trị tăng homocysteine máu ở người cao tuổi tăng huyết áp)

### I. THÔNG TIN CÁ NHÂN:

1. Họ và tên: LƯU VĂN THIÊM
2. Tuổi: 1953 (65) 1. 60 – 64 (2) 65 – 69. 3.  $\geq 70$
3. Giới: Nam (1) Nam 2. Nữ
4. Địa chỉ: 57/6 NAN - KP1 - P2
5. Nghề nghiệp hiện tại: chưa rõ
6. Mã thẻ BHYT (nếu có): CN 2828221763780
7. Ngày khám: 4/4/2018
8. Họ tên người thân: \_\_\_\_\_
9. Số điện thoại cá nhân (người thân): 01652069973

### II. TIỀN SỬ BỆNH TẬT

- |                                                                                                                                                              |       |                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------|
| - Đái tháo đường.                                                                                                                                            | 1. Có | <u>(2)</u> Không |
| - Béo phì, rối loạn lipid máu.                                                                                                                               | 1. Có | <u>(2)</u> Không |
| - Bệnh mạch vành.                                                                                                                                            | 1. Có | <u>(2)</u> Không |
| - TBMMN mới xuất hiện trong vòng 02 tháng.                                                                                                                   | 1. Có | <u>(2)</u> Không |
| - Suy thận mạn.                                                                                                                                              | 1. Có | <u>(2)</u> Không |
| - Gout, luput ban đỏ, vẩy nến nặng.                                                                                                                          | 1. Có | <u>(2)</u> Không |
| - Ung thư.                                                                                                                                                   | 1. Có | <u>(2)</u> Không |
| - Cấy ghép tạng.                                                                                                                                             | 1. Có | <u>(2)</u> Không |
| - Đang sử dụng các thuốc: Methotrexat, cyclosporin,<br>phenytoin, carbamazepin, theophyline, cholestyramin,<br>colespitol, acid nicotinic, lợi tiểu thiazid. | 1. Có | <u>(2)</u> Không |

### III. KHÁM LÂM SÀNG LẦN ĐẦU:

10. Nhịp tim/phút: 85
11. Trị số HA:
  - HATT(mmHg) 119
  - HATTr(mmHg) 74



Mã số BN: \_\_\_\_\_

Mã y tế: \_\_\_\_\_

- Phân độ HA theo VNHA/VSH (2015):

| Phân loại                        | HATT ( mmHg ) | HATTr ( mmHg ) |
|----------------------------------|---------------|----------------|
| 1. Tối ưu                        | < 120         | < 80           |
| 2. Tiền THA                      | 120 – 139     | 80 – 89        |
| 3. THA độ 1                      | 140 – 159     | 90 – 99        |
| 4. THA độ 2                      | 160 – 179     | 100 – 109      |
| 5. THA độ 3                      | ≥ 180         | ≥ 110          |
| 6. Tăng huyết áp tâm thu đơn độc | ≥ 140         | < 90           |

12. Cân nặng: 40 kg:

13. Chiều cao: 161 cm.

14. Vòng bụng: 65 cm

15. Vòng hông: 84 cm

16. Khám toàn thân:

#### IV. CẬN LÂM SÀNG:

17. Đường huyết lúc đói:

18. Creatinine huyết:

19. MDRD:

20. Acid uric huyết:

21. Cholesterol toàn phần:

22. LDL-C:

23. HDL-C:

24. Triglycerid:

25. Nồng độ homocystein máu:

26. Nồng độ vitamin B12 máu:

27. Nồng độ acid folic máu:

28. Kết quả ECG :

Cộng hòa Xã hội Chủ nghĩa Việt Nam

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

### GIẤY ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi tên: LƯU VĂN THÊM..... Tuổi 65.....

Địa chỉ: 57/6 Nguyễn An Ninh.....KP. 9.....TP. Mỹ Tho - CT

Điện thoại: (016.4.8) 016.5.206.99.73.....

Sau khi được tư vấn, giải thích rõ ràng về quyền lợi và trách nhiệm của bản thân tôi khi tham gia đề tài “Nghiên cứu nồng độ homocystein máu và hiệu quả điều trị tăng homocystein máu ở người cao tuổi tăng huyết áp” cụ thể như:

1. Quyền lợi khi tham gia nghiên cứu:

- Được khám bệnh và thực hiện xét nghiệm cận lâm sàng để chẩn đoán bệnh THA và một số bệnh lý khác kèm theo.
- Được bác sĩ kê đơn và hướng dẫn các biện pháp điều trị nhằm kiểm soát tốt bệnh tăng huyết áp và các bệnh lý kèm theo.

2. Trách nhiệm khi tham gia nghiên cứu:

- Cung cấp đầy đủ, chính xác thông tin về tiền sử bản thân, gia đình.
- Thực hiện đầy đủ các hướng dẫn của nhóm nghiên cứu.

Tôi đồng ý tham gia nghiên cứu và sẽ thực hiện đúng những điều mà nhóm nghiên cứu đã tư vấn và hướng dẫn.

Tiền Giang, ngày 4 tháng 4 năm 2018.

Người đồng ý tham gia nghiên cứu

(Ký và ghi rõ họ tên)

  
Lưu Văn Thêm



CÔNG TY TNHH Y TẾ HÒA HẢO  
PHÒNG KHÁM ĐA KHOA  
KHOA XÉT NGHIỆM (MEDIC - LAB)  
Hotline: (028) 3834 9593 - 1900 6497  
254 Hòa Hảo - P.4 - Q.10 - TP.HCM  
Tel: (028) 3927 0294 (Ext:1134) - Fax: (028) 3927 1224  
Email: admin@medic-lab.com  
www.medic-lab.com / www.medic-lab.com.vn

PID: 0 S.T.T: X1303  
Ngày ĐK: 04/04/18 Giờ lấy mẫu: 13:34:31  
Giờ ĐK: 12:52:20 Giờ in lần 1: 14:33:18

## PHIẾU KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM

(BM.TTXN.XN.02.1 - Phiên bản: 2.0)

Họ tên: **LƯU VĂN THÈM**  
Đơn vị: **ĐTNC BS NGUYỄN MINH TÂM**  
Địa chỉ: **57/6 NAN - K1**

Năm sinh: **1953** Giới: **Nam** DT:  
Bác sĩ chỉ định:

Loại mẫu: **Máu**

| TÊN XÉT NGHIỆM                  | KẾT QUẢ      | KHOẢNG THAM CHIẾU                      |
|---------------------------------|--------------|----------------------------------------|
| Glucose (FPG) <sup>1</sup>      | <b>4.48</b>  | (3.90 - 5.90 mmol/L)                   |
| LDL Cholesterol                 | <b>1.65</b>  | (< 3.60 mmol/L)                        |
| HDL Cholesterol                 | <b>1.04</b>  | (≥ 0.90 mmol/L)                        |
| Triglycerides                   | <b>1.14</b>  | (0.5 - 2.30 mmol/L)                    |
| Cholesterol, Total <sup>1</sup> | <b>3.23</b>  | (2.6 - 5.2 mmol/L)                     |
| Uric Acid/Serum                 | <b>5.40</b>  | (M : 3.4-7.0; F : 2.4-5.7mg/dL)        |
| Độ Lọc Cầu Thận (eGFR)          | <b>*</b>     |                                        |
| Creatinin/Serum                 | <b>0.850</b> | (M: 0.6 - 1.3; F: 0.5 - 1.1 mg/dL)     |
| MDRD - 4                        | <b>90</b>    | (60 - 130 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) |

Ngày: **04/04/18**  
Khoa Xét nghiệm

*Trần*

**BS. Nguyễn Bảo Toàn**

### THỜI GIAN TRẢ KẾT QUẢ TRONG VÒNG:

- Ngày áp dụng: 06/02/2017
- 70 Phút cho xét nghiệm thường qui (Sinh hóa, huyết học...)
  - 130 Phút cho các xét nghiệm thường qui + miễn dịch.

1. Xét nghiệm đã được công nhận ISO 15189 : 2012

2. \*\*: Kết quả báo động

Lấy máu tại nhà: **0935 365 116**

Số trang: 1/1  
H: High - L: Low



CÔNG TY TNHH Y TẾ HÒA HẢO  
PHÒNG KHÁM ĐA KHOA  
KHOA XÉT NGHIỆM (MEDIC - LAB)  
Hotline: (028) 3834 9593 - 1900 6497  
254 Hòa Hảo - P.4 - Q.10 - TP.HCM  
Tel: (028) 3927 0284 (Ext: 1134) - Fax: (028) 3927 1224  
Email: admin@medic-lab.com  
www.medic-lab.com / www.medic-lab.com.vn

PID: 0

Ngày ĐK: 12/04/18

Giờ ĐK: 16:21:02

S.T.T: X1603

Giờ lấy mẫu: 17:01:06

Giờ in lần 2: 17:06:12

## PHIẾU KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM

(BM.TTXN.XN.02.1 - Phiên bản: 2.0)

Họ tên: **LƯU VĂN THÊM (X1303-04/04)**

Đơn vị: **ĐTNC BS NGUYỄN MINH TÂM**

Địa chỉ:

Năm sinh: 1953 Phái: **Nam** DT:

Bác sĩ chỉ định:

Loại mẫu: **Máu**

| TÊN XÉT NGHIỆM         | KẾT QUẢ        | KHOẢNG THAM CHIẾU    |
|------------------------|----------------|----------------------|
| Folate/Serum (Siemens) | <b>7.20</b>    | (3.1 - 20 ng/mL)     |
| Vitamin B12            | <b>349.0</b>   | (211 - 911 pg/mL)    |
| Homocysteine Total     | <b>23.71 H</b> | (5 - 15 $\mu$ mol/L) |

Ngày: 13/04/18

Khoa Xét nghiệm

*Trần*

*BS. Nguyễn Bảo Toàn*

THỜI GIAN TRẢ KẾT QUẢ TRONG VÒNG:

- 70 Phút cho xét nghiệm thường qui (Sinh hóa, huyết học...)
- 130 Phút cho các xét nghiệm thường qui + miễn dịch.

Ngày áp dụng: 06/02/2017

1. Xét nghiệm đã được công nhận ISO 15189 : 2012

2. \*\*: Kết quả báo động

Lấy máu tại nhà: 0935 365 116

H: *H* Số trang: 1/1





CÔNG TY TNHH Y TẾ HÒA HẢO  
PHÒNG KHÁM ĐA KHOA  
KHOA XÉT NGHIỆM (MEDIC - LAB)  
Hotline: (028) 3834 9593 - 1900 6497  
254 Hòa Hảo - P.4 - Q.10 - TP.HCM  
Tel: (028) 3927 0284 (Ext:1134) - Fax: (028) 3927 1224  
Email: admin@medic-lab.com  
www.medic-lab.com/www.medic-lab.com.vn

PID: 0  
Ngày ĐK: 28/06/18  
Giờ ĐK: 11:40:28  
S.T.T: X1403  
Giờ lấy mẫu: 12:14:38  
Giờ in lần 2: 13:39:51

## PHIẾU KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM

(BM.TTXN.XN.02.1 - Phiên bản: 2.0)

Họ tên: **MT077 LƯU VĂN THÊM**  
Đơn vị: **ĐTNC BS NGUYỄN MINH TÂM**  
Địa chỉ:

Năm sinh: **1953** Phái: **Nam** ĐT:  
Bác sĩ chỉ định:

Loại mẫu: **Máu**

| TÊN XÉT NGHIỆM     | KẾT QUẢ      | KHOẢNG THAM CHIẾU    |
|--------------------|--------------|----------------------|
| Homocysteine Total | <b>11.57</b> | (5 - 15 $\mu$ mol/L) |

Ngày: 28/06/18  
Khoa Xét nghiệm

*Trần*

BS. Nguyễn Bảo Toàn

THỜI GIAN TRẢ KẾT QUẢ TRONG VÒNG:  
- 70 Phút cho xét nghiệm thường qui (Sinh hóa, huyết học...)  
- 130 Phút cho các xét nghiệm thường qui + miễn dịch.

Ngày áp dụng: 06/02/2017

1. Xét nghiệm đã được công nhận ISO 15189 : 2012  
2. \*\*: Kết quả báo động  
Lấy máu tại nhà: 0935 365 116

Số trang: 1/1

H: High - L: Low

Mã số BN: \_\_\_\_\_

Mã y tế: \_\_\_\_\_

## **V. PHẦN DÀNH CHO ĐỐI TƯỢNG TĂNG HUYẾT ÁP:**

**29. Thời gian được chẩn đoán THA:**

1. < 1 năm.      2. 1 – 5 năm      3. 5 – 10 năm      4. > 10 năm

**30. Điều trị THA:**

1. Uống thuốc liên tục mỗi ngày
2. Uống thuốc khi có triệu chứng khó chịu
3. Không uống thuốc điều trị THA

**31. Các thuốc đang điều trị THA**

1. Nhóm ức chế canxi:
2. Nhóm ức chế men chuyển:
3. Nhóm ức chế thụ thể:
4. Nhóm ức chế beta:

**32. Số loại thuốc đang điều trị:**

- |           |           |
|-----------|-----------|
| 1. 1 loại | 3. 3 loại |
| 2. 2 loại | 4. 4 loại |

**33. Điều trị đạt HA mục tiêu (HATT/HATTr < 140/90, Người > 80 tuổi < 150/90):**

1. Đã đạt HA mục tiêu
2. Chưa đạt HA mục tiêu.

## **VI. PHÂN NHÓM NGHIÊN CỨU**

1. Không THA và không tăng homocystein
2. Không THA có tăng homocystein
3. Có THA không tăng homocystein
4. Có THA có tăng homocystein
  - 4a. Điều trị THA đơn thuần + Lasebo (calci D)
  - 4b. Điều trị THA kết hợp tăng homocystein

## **VII. CAN THIỆP ĐIỀU TRỊ**

**34. Các nhóm thuốc điều trị THA tiếp theo:**

1. Nhóm ức chế canxi:
2. Nhóm ức chế men chuyển:
3. Nhóm ức chế thụ thể:
4. Nhóm ức chế beta:

Mã số BN: \_\_\_\_\_

Mã y tế: \_\_\_\_\_

35. Số loại thuốc đang điều trị:

1. 1 loại

3. 3 loại

2. 2 loại

4. 4 loại

36. Điều trị tăng homocystein

1. Có

2. Không

- Vitamin B6:

- Vitamin B12:

- Acid folic:

**VIII. TÁI KHÁM LẦN I (sau 4 tuần)**

37. Nhịp tim/phút:

38. Trị số HA:

- HATT(mmHg)

- HATTr(mmHg)

39. Điều chỉnh thuốc HA: .....

**IX. TÁI KHÁM LẦN II (sau 8 tuần)**

40. Nhịp tim/phút:

41. Trị số HA:

- HATT(mmHg)

- HATTr(mmHg)

- - Phân độ HA theo VNHA/VSH (2015):

| Phân loại                        | HATT ( mmHg ) | HATTr ( mmHg ) |
|----------------------------------|---------------|----------------|
| 1. Tối ưu                        | < 120         | < 80           |
| 2. Tiền THA                      | 120 – 139     | 80 – 89        |
| 3. THA độ 1                      | 140 – 159     | 90 – 99        |
| 4. THA độ 2                      | 160 – 179     | 100 – 109      |
| 5. THA độ 3                      | ≥ 180         | ≥ 110          |
| 6. Tăng huyết áp tâm thu đơn độc | ≥ 140         | < 90           |

42. Nồng độ homocystein máu lần 2:

....., ngày      tháng      năm 2018

Nghiên cứu sinh

**Phụ lục 4**

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**

**Độc lập – Tự do – Hạnh phúc**

Số: \_\_\_\_\_

**GIẤY HẸN TÁI KHÁM**

**Lần thứ 1**

**Kính gửi: Ông (Bà) ..... Sinh năm: .....**

**Địa chỉ: .....**

**Số ĐT: ..... ĐTDĐ .....**

Căn cứ kết quả xét nghiệm, chúng tôi nhận thấy ông (bà) có tăng nồng độ homocystein trong máu,

Để điều trị giảm nồng độ homocystein trong máu của ông (bà), chúng tôi trân trọng kính mời ông (bà) hãy sắp xếp thời gian và công việc có mặt tại ..... đúng ... giờ ... phút ngày ...../.../.../ 2018 để được cấp thuốc điều trị đúng theo lịch.

....., ngày      tháng      năm 2018

Nghiên cứu sinh



**Phụ lục 5**  
**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

Số: \_\_\_\_\_

**GIẤY HẸN TÁI KHÁM**

**Lần thứ 2**

**Kính gửi:** Ông (Bà) ..... **Sinh năm:** .....

**Địa chỉ:** .....

**Số ĐT:** ..... **ĐTDD** .....

Căn cứ kết quả xét nghiệm, chúng tôi nhận thấy ông (bà) có tăng nồng độ homocystein trong máu, đồng thời chúng tôi cũng đã cấp thuốc điều trị nhằm làm giảm nồng độ homocystein trong máu của ông (bà) trong thời gian 08 tuần.

Để đánh giá lại tình trạng sức khỏe của ông (bà) và làm lại một số xét nghiệm, chúng tôi trân trọng kính mời ông (bà) hãy sắp xếp thời gian và công việc có mặt tại ..... đúng ... giờ ... phút ngày ...../.../.../ 2018 để được tái khám đúng theo lịch.

**Chú ý :**

- Phải nhịn ăn, uống từ 21 giờ đêm hôm trước để làm các xét nghiệm máu cho chính xác (có thể uống được nước chín hoặc nước suối).
- Không uống rượu (bia) ít nhất một ngày (24 giờ).
- Không uống cafe ít nhất một giờ (60 phút).
- Không hút thuốc lá ít nhất 15 phút.
- Mang theo các giấy tờ có liên quan đến các bệnh lý trước đây như: Giấy xuất viện, các kết quả xét nghiệm đã có, toa thuốc, các loại thuốc hiện đang uống... và thẻ BHYT (nếu có).

Mỹ Tho, ngày      tháng      năm 2018

**Nghiên cứu sinh**

**Phụ lục 6**

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU**

**Đề tài "Nghiên cứu nồng độ homocystein máu  
và hiệu quả điều trị tăng homocystein ở người cao tuổi tăng huyết áp"**

| STT | CODE | Họ             | Tên | Giới tính | Tuổi | Địa chỉ         |
|-----|------|----------------|-----|-----------|------|-----------------|
| 1   | 166  | Nguyễn Thị     | A   | Nữ        | 69   | Mỹ Tho - TG     |
| 2   | 22   | Nguyễn Thị Kim | A   | Nữ        | 64   | Châu Thành - TG |
| 3   | 115  | Cao Thị Kim    | A   | Nữ        | 78   | Châu Thành - TG |
| 4   | 171  | Hồ Ngọc        | A   | Nữ        | 65   | Mỹ Tho - TG     |
| 5   | 234  | Nguyễn Thị Kim | A   | Nữ        | 70   | Tân Phước - TG  |
| 6   | 241  | Huỳnh Ngọc     | A   | Nam       | 73   | Châu Thành - TG |
| 7   | 66   | Lê Thị         | A   | Nữ        | 60   | Chợ Gạo - TG    |
| 8   | 157  | Trần Thị       | A   | Nữ        | 65   | Mỹ Tho - TG     |
| 9   | 193  | Nguyễn Hữu     | A   | Nam       | 71   | Mỹ Tho - TG     |
| 10  | 294  | Lê Thị         | A   | Nữ        | 76   | Châu Thành - TG |
| 11  | 41   | Nguyễn Thị     | A   | Nữ        | 62   | Mỹ Tho - TG     |
| 12  | 104  | Lê Thị         | B   | Nữ        | 79   | Châu Thành - TG |
| 13  | 172  | Nguyễn Văn     | B   | Nam       | 65   | Mỹ Tho - TG     |
| 14  | 224  | Trần Văn       | B   | Nam       | 68   | Tân Phước - TG  |
| 15  | 252  | Lê Thị Mười    | B   | Nữ        | 62   | Châu Thành - TG |
| 16  | 305  | Nguyễn Thị Bé  | B   | Nữ        | 60   | Châu Thành - TG |
| 17  | 132  | Lê Thị         | B   | Nữ        | 70   | Chợ Gạo - TG    |
| 18  | 232  | Hà Văn         | B   | Nam       | 67   | Tân Phước - TG  |
| 19  | 64   | Nguyễn Thị     | B   | Nữ        | 63   | Chợ Gạo - TG    |
| 20  | 6    | Trần Văn       | B   | Nam       | 65   | Mỹ Tho - TG     |
| 21  | 214  | Phan Thị       | B   | Nữ        | 60   | Tân Phước - TG  |
| 22  | 254  | Nguyễn Thị     | B   | Nữ        | 75   | Châu Thành - TG |
| 23  | 273  | Nguyễn Thị     | B   | Nữ        | 72   | Châu Thành - TG |
| 24  | 280  | Nguyễn Văn     | B   | Nam       | 70   | Châu Thành - TG |
| 25  | 267  | Nguyễn Văn     | B   | Nam       | 66   | Châu Thành - TG |
| 26  | 122  | Huỳnh Văn      | B   | Nam       | 75   | Châu Thành - TG |
| 27  | 136  | Cao Thị        | B   | Nữ        | 62   | Chợ Gạo - TG    |
| 28  | 150  | Nguyễn Văn     | B   | Nam       | 78   | Mỹ Tho - TG     |
| 29  | 163  | Lê Thị         | B   | Nữ        | 65   | Mỹ Tho - TG     |
| 30  | 311  | Nguyễn Thị     | B   | Nữ        | 71   | Châu Thành - TG |
| 31  | 215  | Đoàn Thị       | B   | Nữ        | 60   | Tân Phước - TG  |
| 32  | 49   | Lê Thị         | B   | Nữ        | 66   | Mỹ Tho - TG     |
| 33  | 314  | Nguyễn Thị     | B   | Nữ        | 69   | Châu Thành - TG |



|    |     |               |    |     |    |                 |
|----|-----|---------------|----|-----|----|-----------------|
| 34 | 264 | Ngô Thị       | B  | Nữ  | 70 | Châu Thành - TG |
| 35 | 226 | Lê Thị        | B  | Nữ  | 60 | Tân Phước - TG  |
| 36 | 301 | Trần Thị Ngọc | C  | Nữ  | 68 | Châu Thành - TG |
| 37 | 276 | Phạm Văn      | C  | Nam | 65 | Châu Thành - TG |
| 38 | 167 | Nguyễn Thị    | C  | Nữ  | 61 | Mỹ Tho - TG     |
| 39 | 2   | Nguyễn Xuân   | C  | Nam | 71 | Mỹ Tho - TG     |
| 40 | 178 | Trần Văn      | Ch | Nam | 86 | Mỹ Tho - TG     |
| 41 | 129 | Trần Hữu      | Ch | Nam | 78 | Chợ Gạo - TG    |
| 42 | 302 | Trần Thị Kim  | Ch | Nữ  | 61 | Châu Thành - TG |
| 43 | 143 | Nguyễn Thị    | Ch | Nữ  | 77 | Chợ Gạo - TG    |
| 44 | 216 | Lê Thị        | Ch | Nữ  | 63 | Tân Phước - TG  |
| 45 | 227 | Phan Văn      | C  | Nam | 62 | Tân Phước - TG  |
| 46 | 36  | Đinh Thị      | C  | Nữ  | 69 | Châu Thành - TG |
| 47 | 51  | Trần Thị      | C  | Nữ  | 66 | Mỹ Tho - TG     |
| 48 | 156 | Nguyễn Thị    | C  | Nữ  | 62 | Mỹ Tho - TG     |
| 49 | 255 | Nguyễn Thị    | C  | Nữ  | 60 | Châu Thành - TG |
| 50 | 256 | Nguyễn Thị    | C  | Nữ  | 61 | Châu Thành - TG |
| 51 | 313 | Lê Thị Bạch   | C  | Nữ  | 63 | Châu Thành - TG |
| 52 | 78  | Huỳnh         | C  | Nam | 65 | Mỹ Tho - TG     |
| 53 | 162 | Phạm Thị      | D  | Nữ  | 62 | Mỹ Tho - TG     |
| 54 | 230 | Võ Thị        | D  | Nữ  | 62 | Tân Phước - TG  |
| 55 | 155 | Nguyễn Hữu    | D  | Nữ  | 64 | Mỹ Tho - TG     |
| 56 | 108 | Tăng Thị      | D  | Nữ  | 60 | Châu Thành - TG |
| 57 | 124 | Hà Thị        | D  | Nữ  | 66 | Châu Thành - TG |
| 58 | 147 | Lê Thị Mỹ     | D  | Nữ  | 65 | Mỹ Tho - TG     |
| 59 | 191 | Nguyễn Văn    | D  | Nam | 64 | Mỹ Tho - TG     |
| 60 | 247 | Huỳnh Thị     | Đ  | Nữ  | 88 | Châu Thành - TG |
| 61 | 198 | Phan Thị      | Đ  | Nữ  | 69 | Tân Phước - TG  |
| 62 | 30  | Nguyễn Thị    | Đ  | Nữ  | 71 | Châu Thành - TG |
| 63 | 257 | Đỗ Ngọc       | Đ  | Nam | 67 | Châu Thành - TG |
| 64 | 148 | Nguyễn Hữu    | Đ  | Nữ  | 62 | Mỹ Tho - TG     |
| 65 | 40  | Cao Thị       | Đ  | Nữ  | 75 | Châu Thành - TG |
| 66 | 46  | Nguyễn Thị    | Đ  | Nữ  | 62 | Mỹ Tho - TG     |
| 67 | 110 | Nguyễn Thị    | Đ  | Nữ  | 62 | Châu Thành - TG |
| 68 | 239 | Nguyễn Thị    | Đ  | Nữ  | 70 | Tân Phước - TG  |
| 69 | 220 | Trần Thị      | Đ  | Nữ  | 62 | Tân Phước - TG  |
| 70 | 90  | Trịnh Thị     | Đ  | Nữ  | 61 | Mỹ Tho - TG     |
| 71 | 4   | Trần Thị      | Đ  | Nữ  | 60 | Mỹ Tho - TG     |
| 72 | 158 | Nguyễn Hoàng  | Đ  | Nam | 66 | Mỹ Tho - TG     |
| 73 | 296 | Võ Văn        | Đ  | Nam | 64 | Châu Thành - TG |

|     |     |                |    |     |    |                 |
|-----|-----|----------------|----|-----|----|-----------------|
| 74  | 235 | Ngô Văn        | Đ  | Nam | 80 | Tân Phước - TG  |
| 75  | 50  | Phạm Thị       | G  | Nữ  | 68 | Mỹ Tho - TG     |
| 76  | 121 | Trần văn       | G  | Nam | 68 | Châu Thành - TG |
| 77  | 249 | Trần Thị       | Gh | Nữ  | 66 | Châu Thành - TG |
| 78  | 258 | Đoàn Văn       | Gi | Nam | 63 | Châu Thành - TG |
| 79  | 199 | Võ Thị         | G  | Nữ  | 78 | Tân Phước - TG  |
| 80  | 135 | Lưu Thị        | H  | Nữ  | 62 | Chợ Gạo - TG    |
| 81  | 38  | Nguyễn Thị Kim | H  | Nữ  | 61 | Châu Thành - TG |
| 82  | 37  | Nguyễn Thị     | H  | Nữ  | 68 | Châu Thành - TG |
| 83  | 170 | Hồ Văn         | H  | Nam | 67 | Mỹ Tho - TG     |
| 84  | 187 | Phạm Thị       | H  | Nữ  | 71 | Mỹ Tho - TG     |
| 85  | 213 | Nguyễn Thị     | H  | Nữ  | 70 | Tân Phước - TG  |
| 86  | 295 | Nguyễn Thị Bé  | H  | Nữ  | 64 | Châu Thành - TG |
| 87  | 43  | Hà Long        | H  | Nam | 60 | Mỹ Tho - TG     |
| 88  | 113 | Huỳnh Thanh Hả | H  | Nam | 62 | Châu Thành - TG |
| 89  | 188 | Bùi Văn        | H  | Nam | 60 | Mỹ Tho - TG     |
| 90  | 245 | Nguyễn Ngọc    | H  | Nam | 61 | Châu Thành - TG |
| 91  | 42  | Phạm Thị       | H  | Nữ  | 65 | Mỹ Tho - TG     |
| 92  | 128 | Lê Thị Hữu     | H  | Nữ  | 70 | Chợ Gạo - TG    |
| 93  | 268 | Huỳnh Văn      | H  | Nam | 60 | Châu Thành - TG |
| 94  | 281 | Nguyễn Thị     | H  | Nữ  | 76 | Châu Thành - TG |
| 95  | 28  | Trương Thị     | H  | Nữ  | 68 | Châu Thành - TG |
| 96  | 60  | Phạm Thị Lệ    | H  | Nữ  | 60 | Chợ Gạo - TG    |
| 97  | 74  | Đinh Thị       | H  | Nữ  | 65 | Chợ Gạo - TG    |
| 98  | 119 | Lư Thị Thu     | H  | Nữ  | 66 | Châu Thành - TG |
| 99  | 161 | Lưu thị kiều   | H  | Nữ  | 62 | Mỹ Tho - TG     |
| 100 | 194 | Lữ Tuyết       | H  | Nữ  | 69 | Mỹ Tho - TG     |
| 101 | 240 | Phan Thị       | H  | Nữ  | 60 | Tân Phước - TG  |
| 102 | 299 | Nguyễn Việt    | H  | Nữ  | 74 | Châu Thành - TG |
| 103 | 59  | Nguyễn Công    | H  | Nam | 66 | Mỹ Tho - TG     |
| 104 | 134 | Trần Văn       | H  | Nam | 70 | Chợ Gạo - TG    |
| 105 | 145 | Phan Văn       | H  | Nam | 60 | Mỹ Tho - TG     |
| 106 | 279 | Đoàn Văn       | H  | Nam | 68 | Châu Thành - TG |
| 107 | 112 | Huỳnh Thị Xuân | H  | Nữ  | 64 | Châu Thành - TG |
| 108 | 173 | Nguyễn Thị     | H  | Nữ  | 65 | Mỹ Tho - TG     |
| 109 | 45  | Trần Thị Ngọc  | H  | Nữ  | 66 | Mỹ Tho - TG     |
| 110 | 101 | Ngô Minh       | H  | Nam | 60 | Châu Thành - TG |
| 111 | 126 | Nguyễn Thị     | H  | Nữ  | 77 | Chợ Gạo - TG    |
| 112 | 92  | Lê Văn         | H  | Nam | 73 | Mỹ Tho - TG     |
| 113 | 165 | Đặng Ánh       | H  | Nữ  | 63 | Mỹ Tho - TG     |

|     |     |                |    |     |    |                 |
|-----|-----|----------------|----|-----|----|-----------------|
| 114 | 218 | Nguyễn Văn     | Kh | Nam | 60 | Tân Phước - TG  |
| 115 | 164 | Huỳnh Thị      | L  | Nữ  | 62 | Mỹ Tho - TG     |
| 116 | 260 | Nguyễn Thị     | L  | Nữ  | 77 | Châu Thành - TG |
| 117 | 312 | Ngô Ngọc Thu   | L  | Nữ  | 60 | Châu Thành - TG |
| 118 | 196 | Võ Văn         | L  | Nam | 64 | Tân Phước - TG  |
| 119 | 84  | Trần Ngọc      | L  | Nam | 70 | Mỹ Tho - TG     |
| 120 | 209 | Nguyễn Thị     | L  | Nữ  | 76 | Tân Phước - TG  |
| 121 | 25  | Lê Ngọc        | L  | Nữ  | 64 | Châu Thành - TG |
| 122 | 118 | Nguyễn Thị Kim | L  | Nữ  | 62 | Châu Thành - TG |
| 123 | 183 | Trương Thị     | L  | Nữ  | 60 | Mỹ Tho - TG     |
| 124 | 229 | Nguyễn Thị Kim | L  | Nữ  | 62 | Tân Phước - TG  |
| 125 | 237 | Lê Thị         | L  | Nữ  | 63 | Tân Phước - TG  |
| 126 | 285 | Nguyễn Thị Kim | L  | Nữ  | 68 | Châu Thành - TG |
| 127 | 176 | Doãn Thị       | L  | Nữ  | 66 | Mỹ Tho - TG     |
| 128 | 142 | Nguyễn Thị     | L  | Nữ  | 61 | Chợ Gạo - TG    |
| 129 | 185 | Nguyễn Thị     | L  | Nữ  | 79 | Mỹ Tho - TG     |
| 130 | 221 | Nguyễn Thị     | L  | Nữ  | 62 | Tân Phước - TG  |
| 131 | 96  | Trần Thị Tuyết | L  | Nữ  | 66 | Châu Thành - TG |
| 132 | 203 | Huỳnh Thị      | L  | Nữ  | 60 | Tân Phước - TG  |
| 133 | 11  | Nguyễn Thị     | L  | Nữ  | 65 | Mỹ Tho - TG     |
| 134 | 152 | Võ Minh        | L  | Nam | 69 | Mỹ Tho - TG     |
| 135 | 12  | Võ Thị         | L  | Nữ  | 65 | Mỹ Tho - TG     |
| 136 | 223 | Phạm Công      | L  | Nam | 70 | Tân Phước - TG  |
| 137 | 168 | Nguyễn Thị     | L  | Nữ  | 68 | Mỹ Tho - TG     |
| 138 | 159 | Đỗ Thị         | M  | Nữ  | 65 | Mỹ Tho - TG     |
| 139 | 8   | Lê Thị         | M  | Nữ  | 60 | Mỹ Tho - TG     |
| 140 | 180 | Lê Văn         | M  | Nam | 70 | Mỹ Tho - TG     |
| 141 | 88  | Nguyễn Văn     | M  | Nam | 69 | Mỹ Tho - TG     |
| 142 | 131 | Trần Thị Lệ    | M  | Nữ  | 60 | Chợ Gạo - TG    |
| 143 | 244 | Lê Văn         | M  | Nam | 60 | Châu Thành - TG |
| 144 | 277 | Phạm Thị       | M  | Nữ  | 68 | Châu Thành - TG |
| 145 | 160 | Nguyễn Thị     | M  | Nữ  | 63 | Mỹ Tho - TG     |
| 146 | 288 | Trần Thị       | M  | Nữ  | 76 | Châu Thành - TG |
| 147 | 67  | Trần Thị       | M  | Nữ  | 64 | Chợ Gạo - TG    |
| 148 | 94  | Phan Thị Thanh | M  | Nữ  | 60 | Mỹ Tho - TG     |
| 149 | 182 | Nguyễn Thị     | N  | Nữ  | 63 | Mỹ Tho - TG     |
| 150 | 18  | Nguyễn Văn     | N  | Nam | 70 | Mỹ Tho - TG     |
| 151 | 24  | Lê Thị         | N  | Nữ  | 66 | Châu Thành - TG |
| 152 | 177 | Đặng Văn       | N  | Nam | 65 | Mỹ Tho - TG     |
| 153 | 250 | Nguyễn Thị     | N  | Nữ  | 78 | Châu Thành - TG |

|     |     |              |     |     |    |                 |
|-----|-----|--------------|-----|-----|----|-----------------|
| 154 | 272 | Nguyễn Văn   | N   | Nam | 68 | Châu Thành - TG |
| 155 | 315 | Lê Thị       | N   | Nữ  | 61 | Châu Thành - TG |
| 156 | 243 | Nguyễn Thị   | Ng  | Nữ  | 60 | Châu Thành - TG |
| 157 | 293 | Trần Thị     | Ng  | Nữ  | 70 | Châu Thành - TG |
| 158 | 99  | Lâm Thị      | Ng  | Nữ  | 61 | Châu Thành - TG |
| 159 | 175 | Phạm Thế     | Ng  | Nam | 64 | Mỹ Tho - TG     |
| 160 | 69  | Nguyễn Thị   | Ng  | Nữ  | 70 | Chợ Gạo - TG    |
| 161 | 169 | Lê Thị       | Ngh | Nữ  | 79 | Mỹ Tho - TG     |
| 162 | 62  | Phạm Văn     | Ngh | Nam | 70 | Chợ Gạo - TG    |
| 163 | 53  | Trần Thị Kim | Ng  | Nữ  | 66 | Mỹ Tho - TG     |
| 164 | 79  | Bùi Thị      | Ng  | Nữ  | 64 | Mỹ Tho - TG     |
| 165 | 123 | Nguyễn Kim   | Ng  | Nam | 61 | Châu Thành - TG |
| 166 | 81  | Võ Thị Thanh | Nh  | Nữ  | 67 | Mỹ Tho - TG     |
| 167 | 259 | Đỗ Văn       | Nh  | Nam | 66 | Châu Thành - TG |
| 168 | 63  | Nguyễn Thị   | Nh  | Nữ  | 72 | Chợ Gạo - TG    |
| 169 | 149 | Phạm Thị     | Nh  | Nữ  | 81 | Mỹ Tho - TG     |
| 170 | 287 | Huỳnh Kim    | Nh  | Nam | 61 | Châu Thành - TG |
| 171 | 190 | Lê Thị       | Nh  | Nữ  | 61 | Mỹ Tho - TG     |
| 172 | 275 | Nguyễn Văn   | Nh  | Nam | 61 | Châu Thành - TG |
| 173 | 298 | Lương Thị    | Nh  | Nữ  | 78 | Châu Thành - TG |
| 174 | 47  | Nguyễn Thị   | Nh  | Nữ  | 61 | Mỹ Tho - TG     |
| 175 | 207 | Phạm Thị     | Nh  | Nữ  | 76 | Tân Phước - TG  |
| 176 | 89  | Nguyễn Thị   | Nh  | Nữ  | 76 | Mỹ Tho - TG     |
| 177 | 184 | Đặng Thị     | Nh  | Nữ  | 64 | Mỹ Tho - TG     |
| 178 | 111 | Phạm Khắc    | O   | Nam | 62 | Châu Thành - TG |
| 179 | 133 | Nguyễn Thị   | O   | Nữ  | 65 | Chợ Gạo - TG    |
| 180 | 97  | Nguyễn Thị   | O   | Nam | 71 | Châu Thành - TG |
| 181 | 270 | Nguyễn Văn   | Ph  | Nam | 80 | Châu Thành - TG |
| 182 | 107 | Huỳnh Kim    | Ph  | Nam | 67 | Châu Thành - TG |
| 183 | 205 | Võ Văn       | Ph  | Nam | 68 | Tân Phước - TG  |
| 184 | 228 | Đoàn Văn     | Ph  | Nam | 73 | Tân Phước - TG  |
| 185 | 100 | Nguyễn Nhân  | Ph  | Nam | 71 | Châu Thành - TG |
| 186 | 138 | Nguyễn Thị   | Ph  | Nữ  | 61 | Chợ Gạo - TG    |
| 187 | 98  | Đoàn Văn     | Q   | Nam | 68 | Châu Thành - TG |
| 188 | 204 | Trần Côn     | Q   | Nam | 68 | Tân Phước - TG  |
| 189 | 307 | Võ Thị       | R   | Nữ  | 63 | Châu Thành - TG |
| 190 | 76  | Vũ Văn       | R   | Nam | 60 | Chợ Gạo - TG    |
| 191 | 65  | Nguyễn Thị   | R   | Nữ  | 61 | Chợ Gạo - TG    |
| 192 | 141 | Trần Thị     | S   | Nữ  | 65 | Chợ Gạo - TG    |
| 193 | 82  | Phan Thị     | S   | Nữ  | 71 | Mỹ Tho - TG     |

|     |     |                 |    |     |    |                 |
|-----|-----|-----------------|----|-----|----|-----------------|
| 194 | 202 | Nguyễn Văn      | S  | Nam | 74 | Tân Phước - TG  |
| 195 | 265 | Nguyễn Thị      | S  | Nữ  | 68 | Châu Thành - TG |
| 196 | 95  | Đỗ Văn          | S  | Nam | 70 | Mỹ Tho - TG     |
| 197 | 91  | Vương Thị Ngọc  | S  | Nữ  | 61 | Mỹ Tho - TG     |
| 198 | 246 | Trần Ngọc       | S  | Nữ  | 71 | Châu Thành - TG |
| 199 | 291 | Nguyễn Nhật     | T  | Nam | 65 | Châu Thành - TG |
| 200 | 10  | Nguyễn Văn      | T  | Nam | 64 | Mỹ Tho - TG     |
| 201 | 127 | Đặng Thị        | T  | Nữ  | 68 | Chợ Gạo - TG    |
| 202 | 271 | Lê Văn          | T  | Nam | 68 | Châu Thành - TG |
| 203 | 309 | Nguyễn Thị      | T  | Nữ  | 65 | Châu Thành - TG |
| 204 | 13  | Nguyễn Văn      | Th | Nam | 79 | Mỹ Tho - TG     |
| 205 | 181 | Trần Văn        | Th | Nam | 64 | Mỹ Tho - TG     |
| 206 | 248 | Nguyễn Thị      | Th | Nữ  | 64 | Châu Thành - TG |
| 207 | 261 | Nguyễn Thị Hồng | Th | Nữ  | 78 | Châu Thành - TG |
| 208 | 109 | Thăng Văn       | Th | Nam | 73 | Châu Thành - TG |
| 209 | 186 | Võ Đắc          | Th | Nam | 62 | Mỹ Tho - TG     |
| 210 | 146 | Nguyễn Văn      | Th | Nam | 66 | Mỹ Tho - TG     |
| 211 | 206 | Ung Thị         | Th | Nữ  | 74 | Tân Phước - TG  |
| 212 | 72  | Phạm Thị        | Th | Nữ  | 62 | Chợ Gạo - TG    |
| 213 | 253 | Đỗ Văn          | Th | Nam | 63 | Châu Thành - TG |
| 214 | 195 | Trịnh Văn       | Th | Nam | 61 | Tân Phước - TG  |
| 215 | 292 | Lê Quang        | Th | Nam | 75 | Châu Thành - TG |
| 216 | 120 | Trần Thị        | Th | Nữ  | 68 | Châu Thành - TG |
| 217 | 233 | Nguyễn Thị      | Th | Nữ  | 76 | Tân Phước - TG  |
| 218 | 274 | Nguyễn Thị      | Th | Nữ  | 63 | Châu Thành - TG |
| 219 | 77  | Lưu Văn         | Th | Nam | 65 | Mỹ Tho - TG     |
| 220 | 56  | Huỳnh Thị       | Th | Nữ  | 73 | Mỹ Tho - TG     |
| 221 | 263 | Võ Văn          | Th | Nam | 65 | Châu Thành - TG |
| 222 | 23  | Nguyễn Thị      | Th | Nữ  | 62 | Châu Thành - TG |
| 223 | 192 | Phạm Thị        | Th | Nữ  | 63 | Mỹ Tho - TG     |
| 224 | 200 | Lê Văn          | Th | Nam | 61 | Tân Phước - TG  |
| 225 | 219 | Trần Thị Lệ     | Th | Nữ  | 64 | Tân Phước - TG  |
| 226 | 242 | Nguyễn Thị      | Th | Nữ  | 60 | Châu Thành - TG |
| 227 | 58  | Vũ Văn          | Th | Nam | 65 | Mỹ Tho - TG     |
| 228 | 154 | Mai Thị         | T  | Nữ  | 86 | Mỹ Tho - TG     |
| 229 | 212 | Nguyễn Thị      | T  | Nữ  | 76 | Tân Phước - TG  |
| 230 | 17  | Lê Thanh        | T  | Nam | 65 | Mỹ Tho - TG     |
| 231 | 210 | Nguyễn Thanh    | T  | Nam | 68 | Tân Phước - TG  |
| 232 | 316 | Nguyễn Thị      | Tr | Nữ  | 80 | Châu Thành - TG |
| 233 | 20  | Đặng Thị        | Tr | Nữ  | 64 | Mỹ Tho - TG     |



|     |     |                 |    |     |    |                 |
|-----|-----|-----------------|----|-----|----|-----------------|
| 234 | 87  | Nguyễn Thị      | Tr | Nữ  | 62 | Mỹ Tho - TG     |
| 235 | 278 | Trần Thị Mỹ     | Tr | Nữ  | 66 | Châu Thành - TG |
| 236 | 52  | Huỳnh Thị       | T  | Nữ  | 60 | Mỹ Tho - TG     |
| 237 | 282 | Nguyễn Văn      | T  | Nam | 66 | Châu Thành - TG |
| 238 | 189 | Nguyễn Thị      | T  | Nữ  | 66 | Mỹ Tho - TG     |
| 239 | 297 | Châu Văn        | T  | Nam | 61 | Châu Thành - TG |
| 240 | 304 | Nguyễn Trọng    | T  | Nam | 71 | Châu Thành - TG |
| 241 | 103 | Lê Thị Bạch     | T  | Nữ  | 61 | Châu Thành - TG |
| 242 | 174 | Nguyễn Thị Ngọc | T  | Nữ  | 62 | Mỹ Tho - TG     |
| 243 | 269 | Hà Thị Ánh      | T  | Nữ  | 61 | Châu Thành - TG |
| 244 | 222 | Nguyễn Thị      | U  | Nữ  | 60 | Tân Phước - TG  |
| 245 | 153 | Nguyễn Thị      | U  | Nữ  | 67 | Mỹ Tho - TG     |
| 246 | 71  | Võ Thị Bích     | V  | Nữ  | 60 | Chợ Gạo - TG    |
| 247 | 106 | Trần Thị Kim    | V  | Nữ  | 60 | Châu Thành - TG |
| 248 | 137 | Võ Thị          | V  | Nữ  | 67 | Chợ Gạo - TG    |
| 249 | 201 | Trần Thị        | V  | Nữ  | 60 | Tân Phước - TG  |
| 250 | 231 | Lê Thị Minh     | V  | Nữ  | 70 | Tân Phước - TG  |
| 251 | 225 | Lê Văn          | V  | Nam | 60 | Tân Phước - TG  |
| 252 | 310 | Phạm Văn        | V  | Nam | 69 | Châu Thành - TG |
| 253 | 73  | Phạm Thị        | V  | Nữ  | 61 | Chợ Gạo - TG    |
| 254 | 15  | Đoàn Thành      | X  | Nam | 77 | Mỹ Tho - TG     |
| 255 | 151 | Trần Thị        | X  | Nữ  | 68 | Mỹ Tho - TG     |
| 256 | 140 | Lưu Thị Cẩm     | X  | Nữ  | 76 | Chợ Gạo - TG    |
| 257 | 238 | Nguyễn Thị      | Y  | Nữ  | 66 | Tân Phước - TG  |
| 258 | 1   | Trần Ngọc       | Y  | Nữ  | 61 | Mỹ Tho - TG     |
| 259 | 83  | Cao Kim         | Y  | Nữ  | 64 | Mỹ Tho - TG     |
| 260 | 125 | Phạm Thị        | Y  | Nữ  | 68 | Chợ Gạo - TG    |
| 261 | 217 | Châu Bạch       | Y  | Nữ  | 62 | Tân Phước - TG  |

Tiền Giang, ngày tháng năm 2018

*(Signature)*

BAN GIÁM ĐỐC

TRƯỞNG PHÒNG KHTH



*(Signature)*  
BS-CKI. VÕ VĂN HÙNG



## PHỤ LỤC HÌNH



*Hình phụ lục 1. Cân sức khỏe TZ 120*



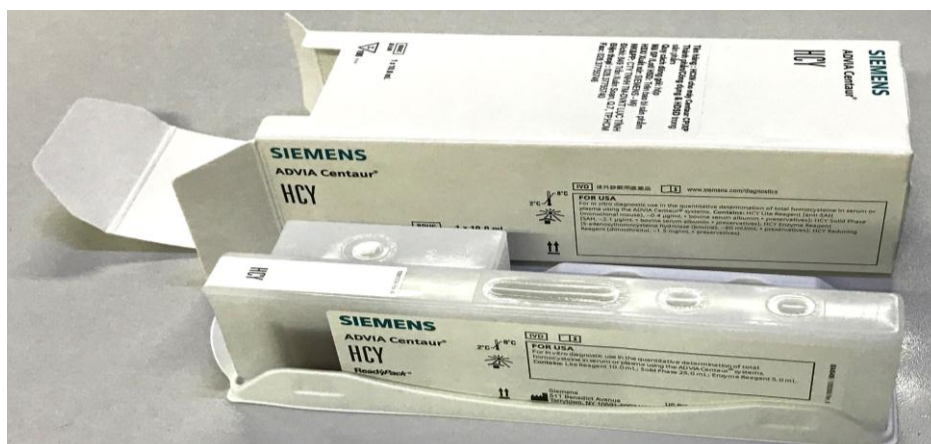
*Hình phụ lục 2. Máy đo điện tâm đồ CardioCare 2000*



*Hình phụ lục 3. Máy quay ly tâm hiệu Electronic Centrifuge*



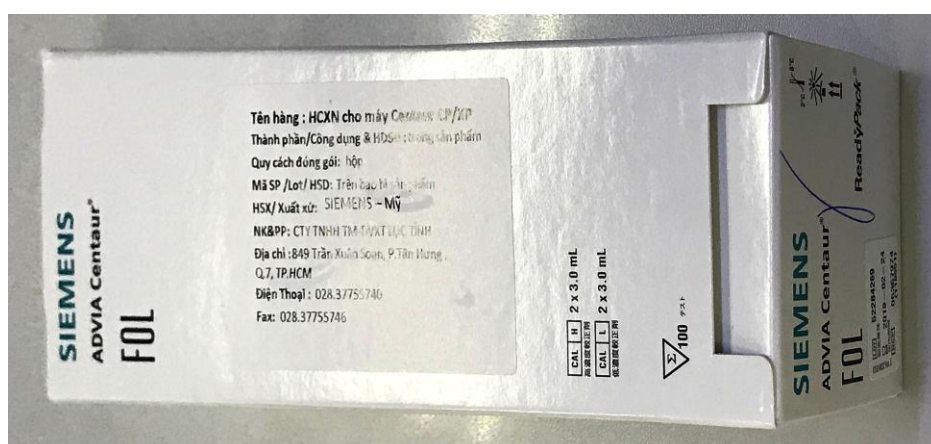
*Hình phụ lục 4. Hệ thống ADVIA Centaur của hãng SIEMENS*



**Hình phụ lục 5. Bộ thuốc thử homocystein của hãng SIEMENS**



**Hình phụ lục 6. Bộ thuốc thử vitamine B<sub>12</sub> của hãng SIEMENS**



**Hình phụ lục 7. Bộ thuốc thử acid folic của hãng SIEMENS**



**Hình phụ lục 8. Folacid 5mg  
CTCP DPDL PHARMEDIC**



**Hình phụ lục 9. Vitamin B6 50mg  
Công ty CPDP VINAPHARM**



**Hình phụ lục 10. Hasancob 500µg  
Công ty HASAN DERMAPHARM**

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

*Journal of Management Education* 36(8) 970-987  
© The Author(s) 2012  
Reprints and permissions: <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>

[illegible]