

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

**NGUYỄN NGỌC PHƯƠNG THƯ**

**TẦN SUẤT CỦA NGỪNG THỞ KHÍ NGỦ DO TẮC NGHẼN  
Ở BỆNH NHÂN TĂNG HUYẾT ÁP VÀ HIỆU QUẢ  
CỦA ĐIỀU TRỊ BẰNG CPAP LÊN HUYẾT ÁP**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**TP. HỒ CHÍ MINH, Năm 2019**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

**NGUYỄN NGỌC PHƯƠNG THƯ**

**TÀN SUẤT CỦA NGỪNG THỞ KHÍ NGỦ DO TẮC NGHẼN  
Ở BỆNH NHÂN TĂNG HUYẾT ÁP VÀ HIỆU QUẢ  
CỦA ĐIỀU TRỊ BẰNG CPAP LÊN HUYẾT ÁP**

**NGÀNH: NỘI TIM MẠCH**

**MÃ SỐ: 62720141**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:**

**PGS.TS. HOÀNG QUỐC HÒA**

**TP. HỒ CHÍ MINH, Năm 2019**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, các kết quả nghiên cứu được trình bày trong luận án là trung thực, khách quan và chưa từng được công bố ở bất kỳ nơi nào.

Tác giả luận án

Nguyễn Ngọc Phương Thu

## MỤC LỤC

	Trang
Danh mục các chữ viết tắt	iv
Danh mục đối chiếu thuật ngữ Anh – Việt	v
Danh mục các bảng	vi
Danh mục các hình, biểu đồ, sơ đồ	ix
MỞ ĐẦU	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN	4
1.1. Tổng quan về ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn	4
1.2. Mối liên quan giữa ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn và tăng huyết áp	21
1.3. Các nghiên cứu trên thế giới và trong nước có liên quan đến vấn đề nghiên cứu	30
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	41
2.1. Thiết kế nghiên cứu	41
2.2. Đối tượng nghiên cứu	41
2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu	41
2.4. Cỡ mẫu của nghiên cứu	42
2.5. Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc	45
2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu	47
2.7. Quy trình thực hiện nghiên cứu	56
2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu	65
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu	66
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ	68
3.1. Tần suất ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm buồn ngủ ban ngày quá mức	70
3.2. Mối liên quan giữa ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn với các đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm buồn ngủ ban ngày quá mức	79

3.3. Hiệu quả điều trị bằng thông khí áp lực dương liên tục (CPAP) lên huyết áp sau 12 tháng ở bệnh nhân tăng huyết áp và ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn	85
<b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN</b>	106
4.1. Tần suất ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm buồn ngủ ban ngày quá mức	106
4.2. Mối liên quan giữa ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn với các đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm buồn ngủ ban ngày quá mức	115
4.3. Hiệu quả điều trị bằng thông khí áp lực dương liên tục (CPAP) lên huyết áp sau 12 tháng ở bệnh nhân tăng huyết áp và ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn	122
<b>ĐIỂM MẠNH VÀ HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU</b>	143
<b>KẾT LUẬN</b>	144
<b>KIẾN NGHỊ</b>	146
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	
Phụ lục 1: Bệnh án nghiên cứu	
Bệnh án tái khám	
Phụ lục 2: Thông tin về nghiên cứu và Giấy chấp thuận tham gia nghiên cứu.	
Phụ lục 3: Hình ảnh kết quả đa ký giấc ngủ, hiệu quả CPAP lên AHI và kết quả theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ ở nhóm CPAP	
Hình ảnh kết quả đa ký giấc ngủ và kết quả theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ ở nhóm Không CPAP	
Phụ lục 4: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu	
Chấp thuận (cho phép) của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh	

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

<b>Chữ viết tắt</b>	<b>Nguyên chữ</b>
AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnea Hypopnea Index
Auto-CPAP	Auto Continuous Positive Airway Pressure
BiPAP	Bilevel Positive Airway Pressure
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
cs:	Cộng sự
ĐLC:	Độ lệch chuẩn
ESS	Epworth Sleepiness Scale
Fixed CPAP	Fixed Continuous Positive Airway Pressure
GERD	Gastro-Esophageal Reflux Disease
HA	Huyết áp
HALT	Huyết áp liên tục
HATT:	Huyết áp tâm thu
HATTr:	Huyết áp tâm trương
HATrB:	Huyết áp trung bình
KTC	Khoảng tin cậy
NTKNDTN:	Ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
T (0, 1, 2, 3, 4):	Lần khám (0, 1, 2, 3, 4)
THA:	Tăng huyết áp
TP. HCM:	Thành phố Hồ Chí Minh
UPPP	UvuloPalatoPharyngoPlasty

## DANH MỤC ĐỐI CHIẾU THUẬT NGỮ ANH – VIỆT

<b>Tiếng Anh</b>	<b>Tiếng Việt</b>
American Academy of Sleep Medicine	Viện Hàn Lâm Hoa Kỳ về y học giấc ngủ
Apnea Hypopnea Index	Chỉ số giảm – ngưng thở
Arousal	Vi thức giấc
Auto Continuous Positive Airway Pressure	Áp lực đường dẫn khí dương liên tục, tự điều chỉnh
Bilevel Positive Airway Pressure	Áp lực đường dẫn khí dương hai mức
Continuous Positive Airway Pressure	Thông khí áp lực dương liên tục
Epworth Sleepiness Scale	Thang đo mức độ buồn ngủ Epworth
Fixed Continuous Positive Airway Pressure	Áp lực đường dẫn khí dương liên tục, hằng định
Gastro-Esophageal Reflux Disease	Bệnh trào ngược dạ dày – thực quản
New York Heart Association	Hội tim mạch New York
Obstructive Sleep Apnea	Ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn
Odds Ratio	Tỷ số số chênh
Pneumograph	Phế động ký
Polygraphy	Đa ký hô hấp
Polysomnography	Đa ký giấc ngủ
Uvulopalatopharyngoplasty	Chỉnh hình vùng hầu – khẩu cái – lưỡi gà

## DANH MỤC CÁC BẢNG

	Trang
Bảng 1.1: Các yếu tố nguy cơ chính của NTKNDTN	5
Bảng 1.2: Thang đo Epworth để phát hiện triệu chứng buồn ngủ ban ngày quá mức	8
Bảng 1.3: Các triệu chứng gợi ý cho NTKNDTN	9
Bảng 1.4: Các đặc điểm của NTKNDTN trên đa ký giấc ngủ	13
Bảng 1.5: Tiêu chuẩn chẩn đoán NTKNDTN	14
Bảng 1.6: Độ nặng của NTKNDTN theo Viện Hàn Lâm Hoa Kỳ về y học giấc ngủ năm 2009	14
Bảng 1.7: Chỉ định CPAP của Viện Hàn Lâm Hoa Kỳ về y học giấc ngủ năm 2006	19
Bảng 1.8: Mối liên hệ giữa NTKNDTN và THA trong 4 nghiên cứu dịch tễ	23
Bảng 1.9: Tần suất NTKNDTN ở người bệnh THA trong các nghiên cứu nước ngoài	31
Bảng 1.10: Tần suất NTKNDTN ở người bệnh THA trong các nghiên cứu tại Việt Nam	32
Bảng 1.11: Mối liên quan giữa NTKNDTN với các đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng ở các nghiên cứu ngoài nước	33
Bảng 1.12: Mối liên quan giữa NTKNDTN với các đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng ở các nghiên cứu tại Việt Nam	34
Bảng 1.13: Hiệu quả CPAP lên huyết áp ở người bệnh THA và NTKNDTN	36
Bảng 1.14: Hiệu quả CPAP lên trung huyết áp ban đêm ở người bệnh THA và NTKNDTN	39
Bảng 2.1: Các biến số sử dụng trong nghiên cứu	45

Bảng 2.2: Phân loại ngáy theo Stanford	53
Bảng 2.3. Các loại máy CPAP thường dùng trong NTKNDTN	62
Bảng 2.4. Tác dụng không mong muốn của CPAP và cách giải quyết	62
Bảng 3.1: Đặc điểm chính về dân số học, nhân trắc học và lâm sàng ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm buồn ngủ ban ngày quá mức	70
Bảng 3.2: Tần suất NTKNDTN phân bố theo đặc điểm dân số học	73
Bảng 3.3: Tần suất NTKNDTN phân bố theo đặc điểm nhân trắc học	74
Bảng 3.4: Tần suất NTKNDTN phân bố theo đặc điểm lâm sàng	75
Bảng 3.5: Các thuốc hạ áp đang dùng ở nhóm NTKNDTN và nhóm không bị NTKNDTN	76
Bảng 3.6: Bệnh đồng mắc ở nhóm NTKNDTN và nhóm không bị NTKNDTN	78
Bảng 3.7: Mối liên quan giữa NTKNDTN với các đặc điểm dân số học và nhân trắc học	79
Bảng 3.8: Mối liên quan giữa NTKNDTN với các đặc điểm lâm sàng	80
Bảng 3.9: Phân tích hồi quy Logistic đa biến về mối liên quan giữa NTKNDTN với các đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng	82
Bảng 3.10: Mô hình tối ưu dự báo nguy cơ bị NTKNDTN ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm buồn ngủ ban ngày quá mức	83
Bảng 3.11: Một số đặc điểm chính về dân số học, nhân trắc học và lâm sàng của nhóm CPAP và Không CPAP ở thời điểm T0	85
Bảng 3.12: Tình trạng huyết áp ban đêm, huyết áp ban ngày và huyết áp 24 giờ của nhóm CPAP và Không CPAP ở thời điểm T0	86

Bảng 3.13: Trữ lượng huyết áp ban đêm của nhóm CPAP và Không CPAP ở thời điểm T0	87
Bảng 3.14: Thuốc điều trị bệnh tăng huyết áp và các bệnh đồng mắc ở nhóm CPAP và nhóm Không CPAP	87
Bảng 3.15: Một số đặc điểm chính về dân số học, nhân trắc học và lâm sàng của nhóm CPAP và Không CPAP ở thời điểm T4	89
Bảng 3.16: Tình trạng huyết áp ban đêm, huyết áp ban ngày và huyết áp 24 giờ của nhóm CPAP và Không CPAP ở thời điểm T4	90
Bảng 3.17: Tình trạng huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương ban ngày của nhóm CPAP và Không CPAP ở các thời điểm tái khám T1, T2 và T3	91
Bảng 3.18: Khác biệt huyết áp ban đêm giữa 2 nhóm CPAP và Không CPAP ở thời điểm T4	92
Bảng 3.19: Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến về hiệu quả của CPAP lên huyết áp ban đêm ở thời điểm T4	94
Bảng 3.20: Khác biệt huyết áp ban ngày giữa 2 nhóm CPAP và Không CPAP ở thời điểm T4	95
Bảng 3.21: Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến về hiệu quả của CPAP lên huyết áp ban ngày ở thời điểm T4	98
Bảng 3.22: Khác biệt huyết áp 24 giờ giữa 2 nhóm CPAP và Không CPAP ở thời điểm T4	99
Bảng 3.23: Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến về hiệu quả của CPAP lên huyết áp 24 giờ ở thời điểm T4	101
Bảng 3.24: Trữ lượng huyết áp ban đêm của nhóm CPAP và Không CPAP ở thời điểm T4	102
Bảng 3.25. Các loại máy CPAP ở nhóm CPAP	102
Bảng 3.26: Bình quân số giờ sử dụng CPAP ở nhóm CPAP	103

## DANH MỤC CÁC HÌNH, BIỂU ĐỒ, SƠ ĐỒ

	Trang
Hình 1.1: Cánh mũi xẹp	10
Hình 1.2: Phân độ hẹp vùng khẩu hầu theo thang điểm Mallampati	11
Hình 1.3: Phân độ to của amidan theo thang điểm Friedman	11
Hình 1.4: Quả bóng chống ngáy giúp duy trì tư thế nằm nghiêng lúc ngủ ở người bệnh NTKNDTN	17
Hình 1.5: Máy thông khí áp lực dương liên tục (CPAP)	18
Hình 1.6: Dụng cụ đưa hàm dưới ra trước	20
Hình 2.1: Máy đo đa ký giấc ngủ Somnolab 2, Weinmann	47
Hình 2.2: Máy theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ Spacelab Healthcare	48
Hình 2.3: Máy CPAP Resmed	48
Hình 2.4: Máy CPAP Philips Respironics	48
Hình 2.5: Mặt nạ mũi-miệng	48
Hình 2.6: Mặt nạ mũi	48
Hình 2.7: Mặt nạ gối-mũi	48

	Trang
Biểu đồ 3.1: Tần suất NTKNDTN ở bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức	72
Biểu đồ 3.2: Huyết áp ban đêm ở nhóm CPAP và nhóm Không CPAP đo ở thời điểm T0 và T4	93
Biểu đồ 3.3: Sự biến thiên huyết áp ban ngày của nhóm CPAP và nhóm Không CPAP ở các thời điểm tái khám	96
Biểu đồ 3.4: Huyết áp 24 giờ ở “nhóm CPAP” và nhóm “Không CPAP” đo ở thời điểm T0 và T4	100
Biểu đồ 3.5: Tỷ lệ tuân thủ CPAP qua các lần tái khám	103
Biểu đồ 3.6: Hiệu quả của CPAP lên AHI qua các lần tái khám	104
Biểu đồ 3.7: Các loại mặt nạ CPAP được sử dụng	104
Biểu đồ 3.8: Tác dụng không mong muốn của CPAP	105
Sơ đồ 1.1: Cơ chế gây THA ở người bệnh NTKNDTN	26
Sơ đồ 1.2: Tiếp cận chẩn đoán NTKNDTN ở người bệnh THA theo khuyến cáo của Hội tăng huyết áp và Hội hô hấp châu Âu năm 2013	28
Sơ đồ 2.1: Phác đồ điều trị CPAP ở người bệnh NTKNDTN	59
Sơ đồ 3.1: Quy trình thực hiện nghiên cứu	69

## MỞ ĐẦU

Tăng huyết áp (THA) là một vấn đề sức khỏe cộng đồng toàn cầu với hơn 1,3 tỷ người mắc bệnh [23]. Tần suất THA tại Anh [150], Mỹ [61] và Trung Quốc [169] lần lượt là 24%; 33% và 33,5%. Tại Việt Nam, thống kê năm 2015 của Hội tim mạch học quốc gia Việt Nam ở người từ 25 tuổi trở lên cho thấy tỷ lệ THA rất cao, vào khoảng 47,3% [11]. Hơn nữa, theo Tổ chức y tế thế giới, THA và các biến chứng của nó là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu [168], với 17,3 triệu ca tử vong hàng năm [109].

Ngoài tần suất mắc bệnh và tử vong cao, chi phí y tế liên quan đến THA cũng là vấn đề cần quan tâm. Tại Canada, chi phí y tế của THA chiếm 10,2% ngân sách y tế [33]. Tại Mỹ, chi phí y tế hàng năm của THA ngày càng cao, khoảng 87 triệu đô la vào những năm 1999 – 2000 [42] và hiện nay là 131 tỷ đô la [48]. Chi phí chăm sóc sức khỏe hàng năm của bệnh nhân THA tại Mỹ cao hơn người không bị THA là 2.000 đô la [48]. Ở bệnh nhân không kiểm soát tốt huyết áp, chi phí y tế còn cao hơn hai đến ba lần [19], do tăng chi phí liên quan đến các can thiệp hoặc phẫu thuật tim mạch và chi phí điều trị các biến chứng thận hoặc thần kinh của THA [19]. Vì vậy, tìm và điều trị nguyên nhân hoặc các yếu tố thúc đẩy của THA nhằm góp phần kiểm soát tốt huyết áp là cần thiết.

Mặc dù có nhiều tiến bộ về chẩn đoán và điều trị THA trong những năm gần đây nhưng dưới 50% bệnh nhân được kiểm soát tốt huyết áp [42], chủ yếu là do chưa kiểm soát tốt các bệnh đồng mắc. Ngưng thở khi ngủ như là bệnh đồng mắc điều trị được hàng đầu của THA đã được đề cập trong “Khuyến cáo lần 7 của Liên Ủy ban quốc gia về phòng ngừa, phát hiện, đánh giá và điều trị tăng huyết áp” [32]. Khoảng 35% - 84% [9] [68] người bệnh THA có ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn (NTKNDTN). Hội chứng này được đặc trưng bởi những đợt ngưng thở hoặc giảm thở kéo dài từ 10 giây trở lên,

lập đi lập lại trong lúc ngủ mặc dù các cơ hô hấp đã gắng sức [108]. Từ đó, làm giảm phân áp oxy và tăng phân áp carbonic trong máu động mạch; giảm áp lực trong lồng ngực quá mức để chống lại tình trạng tắc nghẽn đường hô hấp trên và gây ra nhiều đợt vi thức giấc thường xuyên trong lúc ngủ. Tất cả các yếu tố này lại góp phần gây THA hoặc làm nặng thêm tình trạng THA có sẵn thông qua nhiều cơ chế khác nhau như tăng hoạt hệ thần kinh giao cảm [38] [56]; tăng phản ứng viêm toàn thân [58] [138]; mất cân bằng oxy hóa [89] và tăng áp lực xuyên thành mạch [79]... Hơn nữa, NTKNDTN và THA tạo thành vòng luẩn quẩn mà nguy cơ bị đột quỵ tăng cao và tiên lượng xấu hơn khi kết hợp cả NTKNDTN và THA trên cùng một người bệnh [108]. Do đó, vấn đề NTKNDTN ở người bệnh THA cần được quan tâm.

Để kiểm soát tốt huyết áp ở bệnh nhân THA và NTKNDTN, chỉ điều trị bằng thuốc hạ áp theo các hướng dẫn hiện tại là chưa đủ và có thể đưa đến THA kháng trị [31] [131], mà cần phải điều trị tốt cả bệnh đồng mắc là NTKNDTN [32] [104].

Trên thế giới, ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn và tăng huyết áp rất được quan tâm với nhiều nghiên cứu về các vấn đề này [26] [68] [98] [152]. Tại Việt Nam, hiện tại, có hai nghiên cứu [9] [157] sử dụng đa ký giấc ngủ để tìm tần suất NTKNDTN ở bệnh nhân THA và một nghiên cứu các trường hợp bệnh [166] khảo sát hiệu quả của CPAP lên huyết áp. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu **“Tần suất của ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn ở bệnh nhân tăng huyết áp và hiệu quả của điều trị bằng CPAP lên huyết áp”** để có thể góp thêm thông tin dịch tễ học về tần suất NTKNDTN ở người bệnh THA và hiệu quả của điều trị bằng CPAP lên huyết áp ở người bệnh THA và NTKNDTN tại Việt Nam.

## MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Xác định tần suất ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm buồn ngủ ban ngày quá mức.
2. Khảo sát mối liên quan giữa ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn với các đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm buồn ngủ ban ngày quá mức.
3. Khảo sát hiệu quả điều trị bằng thông khí áp lực dương liên tục (CPAP) lên huyết áp sau 12 tháng ở bệnh nhân tăng huyết áp và ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn.

## CHƯƠNG 1

### TỔNG QUAN

#### 1.1. TỔNG QUAN VỀ NGỪNG THỞ KHI NGỦ DO TẮC NGHẼN (NTKNDTN)

Ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn (NTKNDTN) là một rối loạn được đặc trưng bởi những đợt ngưng hoặc giảm thở kéo dài từ 10 giây trở lên, lặp đi lặp lại trong lúc ngủ mặc dù các cơ hô hấp đã gắng sức [29] [108].

Ngưng thở và giảm thở có thể cùng xảy ra trong khi ngủ nhưng thuật ngữ “ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn” được sử dụng chung thay cho thuật ngữ cũ trước đây là “ngưng-giảm thở khi ngủ do tắc nghẽn” [108].

“Hội chứng NTKNDTN” là thuật ngữ dùng để chỉ sự kết hợp của NTKNDTN và triệu chứng buồn ngủ quá mức vào ban ngày [29] [108].

##### 1.1.1. Dịch tễ học

NTKNDTN là một tình trạng rối loạn nhịp thở khi ngủ thường gặp nhất. Ước tính khoảng 26% người lớn có nguy cơ cao bị NTKNDTN [29]. Các nghiên cứu dịch tễ tại Hoa Kỳ vào những năm 1990 trên dân số da trắng từ 30 đến 60 tuổi cho thấy tần suất NTKNDTN (dựa trên chỉ số AHI  $\geq 5$ ) là 24% ở nam và 9% ở nữ [29]. Nếu dùng tiêu chuẩn chẩn đoán là chỉ số AHI  $\geq 5$  kèm chứng buồn ngủ vào ban ngày (còn gọi là hội chứng NTKNDTN) thì tỷ lệ bệnh ở nam và nữ lần lượt là 4% và 2% [29] [108].

Tại Việt Nam, chưa có các nghiên cứu trên dân số chung. Theo Nguyễn Xuân Bích Huyền nghiên cứu trên 263 bệnh nhân Việt Nam đến khám tại bệnh viện Chợ Rẫy vì ngáy và ngộp thở trong đêm thì tỷ lệ NTKNDTN là 87,1% [5].

### 1.1.2. Các yếu tố nguy cơ [29]

Có nhiều yếu tố nguy cơ của NTKNĐTĐ. Các yếu tố nguy cơ chính được trình bày trong bảng 1.1 với béo phì và bất thường sọ mặt là thường gặp nhất. Yếu tố nguy cơ càng nhiều, khả năng bị NTKNĐTĐ càng cao.

**Bảng 1.1.** Các yếu tố nguy cơ chính của NTKNĐTĐ

“*Nguồn: Camey PR, 2005*” [29]

<b>Yếu tố nguy cơ</b>	<b>Cơ chế có thể</b>
Béo phì	Tích tụ mỡ quanh đường hô hấp trên
Bất thường sọ mặt và mô mềm đường hô hấp trên	Hàm trên bất thường hay kích thích xương hàm dưới ngắn, phì đại amidan... làm hẹp lòng đường hô hấp
Thuốc lá	Gây viêm và phù nề đường hô hấp
Tuổi cao	Giảm hoạt tính cơ làm giãn đường hô hấp
Rượu	Giảm hoạt tính cơ làm giãn đường hô hấp
Nam giới	Testosterone làm giảm hoạt tính cơ làm giãn đường hô hấp

### 1.1.3. Sinh lý bệnh [29]

NTKNĐTĐ xảy ra là do tăng sức cản đường hô hấp trên tại một hoặc nhiều vị trí của đường hô hấp. Vị trí hẹp có thể là ở mũi, vùng hầu hoặc ít gặp hơn là vùng đáy lưỡi. Các yếu tố chính góp phần vào bệnh sinh của NTKNĐTĐ được đề cập chi tiết ở bên dưới.

#### 1.1.3.1. Vai trò của đường dẫn khí trên trong bệnh sinh của NTKNĐTĐ [29]

Cấu trúc đường dẫn khí trên của người khá phức tạp để có thể đảm nhận nhiều chức năng quan trọng gồm nuốt, nói và thở. Đường dẫn khí trên ở người thường không có các cấu trúc xương hoặc sụn nâng đỡ, nhất là vùng hầu nên dễ bị xẹp và tắc nghẽn trong khi ngủ.

Ngoài ra, do không phải là một cấu trúc cứng nên đường kính đường hô hấp vùng hầu còn tùy thuộc vào sự cân bằng giữa các lực làm giãn và xẹp đường hô hấp trên. Lực làm giãn đường hô hấp vùng hầu chủ yếu là do sự co của các cơ vùng hầu (cơ cằm lưỡi, cơ căng màn hầu...), giúp đường hô hấp mở rộng. Lực làm xẹp đường hô hấp trên chủ yếu là do cơ hoành và hoạt động của các cơ làm giãn nở lồng ngực thì hít vào. Mất cân bằng giữa các lực này sẽ gây hẹp đường hô hấp trên. Khi ngủ, lực làm giãn đường hô hấp trên của các cơ vùng hầu yếu hơn cơ hoành. Các cơ cằm-lưỡi và cằm-móng bị ảnh hưởng nhiều nhất, có hoạt tính bất thường ở người NTKNDTN, với tăng co vào ban ngày và giảm co khi ngủ. Sự thay đổi sinh lý này gây ra bất thường sức cản đường thở trên thì hít vào trong khi ngủ, làm hẹp đường hô hấp một phần hoặc hoàn toàn. Nếu kèm theo các bất thường khác về giải phẫu, sinh lý hoặc thần kinh của đường dẫn khí trên sẽ làm giảm thêm kích thước đường dẫn khí trên, gây xẹp đường hô hấp trong lúc ngủ.

### **1.1.3.2. Vai trò của các yếu tố thuộc về xương trong bệnh sinh của NTKNDTN [29]**

Bất thường của các yếu tố thuộc về xương góp phần quan trọng trong bệnh sinh NTKNDTN do làm đường hô hấp hẹp nhiều hơn. Thường gặp nhất là bất thường xương hàm dưới. Vị trí tương đối của xương hàm dưới so với xương hàm trên quyết định mức độ nhô ra sau của lưỡi. Do cơ cằm lưỡi bám vào xương hàm dưới nên khi có bất thường xương hàm dưới như hàm đưa ra sau hoặc hàm nhỏ làm tăng nguy cơ tắc nghẽn vùng hạ hầu. Vị trí của xương móng cũng là một yếu tố nguy cơ của NTKNDTN nếu nằm thấp xuống phía dưới. Xương móng được xem là mỏ neo trung tâm của các cơ lưỡi và quyết định phần nào vị trí của lưỡi. Xương móng ở người NTKNDTN bị kéo thấp xuống phía dưới so với người bình thường. Điều này thường kèm theo sự di chuyển xuống dưới của lưỡi vào vùng hạ hầu, gây xẹp đường hô hấp.

### **1.1.3.3. Vai trò của các yếu tố thuộc về mô mềm trong bệnh sinh của NTKNDTN [29]**

Mô mềm của vùng hầu họng (amidan, thành bên của hầu, lưỡi gà, khẩu cái mềm và lưỡi) cũng góp phần làm hẹp đường hô hấp trên. Phì đại lưỡi và khẩu cái mềm làm hẹp đường hô hấp ở mặt phẳng trước-sau, trong khi dày thành bên vùng hầu làm hẹp đường hô hấp ở mặt phẳng ngang. Hình ảnh trên chụp cắt lớp điện toán và cộng hưởng từ cho thấy dày thành bên vùng hầu là vị trí chính của hẹp đường hô hấp. Thông khí áp lực dương liên tục, giảm cân hoặc chỉnh hình hàm dưới giúp làm tăng kích thước vùng hầu bên.

### **1.1.4. Triệu chứng cơ năng [29] [108]**

#### **1.1.4.1. Các triệu chứng ban đêm**

Triệu chứng thường gặp của NTKNDTN là ngáy, thở hỗn hển và ngưng thở về đêm. Các triệu chứng ban đêm đặc hiệu cho NTKNDTN hơn là triệu chứng ban ngày, bởi vì buồn ngủ ban ngày quá mức là hậu quả của rối loạn giấc ngủ do nhiều nguyên nhân khác nhau. Bệnh nhân NTKNDTN có thể than phiền mệt, muốn ngủ, ngủ gà, ngủ gật hơn là buồn ngủ ban ngày.

Khoảng một nửa người bệnh NTKNDTN cảm nhận họ không nằm yên trong lúc ngủ và vã mồ hôi, thường ở cổ và vùng ngực trên. Các triệu chứng này thường là do người bệnh gắng sức thở trong những đợt tắc nghẽn đường hô hấp trên. Ban ngủ chung giường luôn than phiền về cử động quá mức của người bệnh trong lúc ngủ và đôi khi làm tổn thương người ngủ chung. Ngoài ra, người bệnh có thể có tiểu đêm nhiều lần, có các triệu chứng của trào ngược dạ dày-thực quản, khô miệng, chảy nước dãi và nghiến răng về đêm.

#### **1.1.4.2. Các triệu chứng ban ngày**

Buồn ngủ hoặc mệt mỏi mỗi ban ngày là than phiền thường gặp nhất. Người bệnh có thể than phiền bị nhức đầu buổi sáng hoặc ban đêm. Một bảng câu hỏi đơn giản - thang đo Epworth, là một công cụ tầm soát nhanh để phát hiện

triệu chứng buồn ngủ ban ngày của người bệnh. Trong lúc phỏng vấn bảng câu hỏi này, sự tham gia của người ngủ chung với người bệnh hoặc thành viên trong gia đình là cần thiết. Thang đo này gồm tám tình huống (bảng 1.2). Mỗi tình huống được cho điểm từ 0 đến 3, với 0 điểm là không buồn ngủ; 1 điểm là ngủ gà mức độ nhẹ; 2 điểm là ngủ gà mức độ trung bình và 3 điểm là ngủ gà mức độ nặng. Khi Epworth > 10 điểm, gợi ý người bệnh có buồn ngủ ban ngày nhiều. Ngưỡng này có được từ một nghiên cứu quan sát trên 180 người lớn. Thang đo Epworth có điểm tổng cộng từ 0 đến 24 điểm, với số điểm càng cao thì mức độ ngủ gà càng nhiều.

**Bảng 1.2.** Thang đo Epworth để phát hiện triệu chứng buồn ngủ ban ngày quá mức

“*Nguồn: Meir HK, 2017*” [108]

<b>TÌNH HUỐNG</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Ngồi đọc sách				
Ngồi xem truyền hình				
Ngồi yên ở một nơi công cộng (xem phim, kịch, phòng họp)				
Làm khách trong một chiếc xe hơi (hoặc xe bus, xe đò, xe tốc hành) chạy liên tục trong vòng hơn 1 giờ				
Nằm nghỉ buổi trưa khi hoàn cảnh cho phép				
Ngồi nói chuyện với người khác				
Ngồi yên sau bữa ăn trưa (không uống rượu bia)				
Ngồi lái xe khi xe hơi ngừng trong vài phút trên đường (đèn đỏ, kẹt xe)				
<b>Tổng điểm:</b>	<b>.....điểm</b>			

Tất cả các triệu chứng trên hiếm khi xảy ra trên cùng một người bệnh và độ đặc hiệu còn kém. Các triệu chứng này cũng trùng lặp với nhiều rối loạn khác như trầm cảm hoặc suy giáp.

Các triệu chứng gợi ý cho NTKNĐTĐ được thể hiện trong bảng 1.3.

**Bảng 1.3.** Các triệu chứng gợi ý cho NTKNĐTĐ

“*Nguồn: Camey PR, 2005*” [29]

- Buồn ngủ vào ban ngày	- Béo phì
- Không cảm thấy sáng khoái sau khi ngủ dậy	- Chu vi vòng cổ to
- Ngưng thở (được người ngủ chung nhận thấy)	- Tăng huyết áp
- Thức giấc vì nghẹt thở	- Tăng khí carbonic trong máu
- Thao thức suốt đêm	- Bệnh lý tim mạch
- Buồn ngủ vì thức giấc thường xuyên suốt đêm	- Bệnh lý mạch máu não
- Giảm tập trung	- Rối loạn nhịp tim
- Nhận thức kém	- Hẹp đường hô hấp trên
- Thay đổi tính tình	- Tăng áp phổi
- Nhức đầu vào buổi sáng	- Đa hồng cầu
- Giấc mơ lạ kỳ, gây lo sợ	- Trào ngược dạ dày-thực quản

#### 1.1.5. Triệu chứng thực thể [108]

Thăm khám thực thể cẩn thận là cần thiết để đánh giá người bệnh NTKNĐTĐ. Nên tầm soát các bệnh kèm theo khác như THA và suy tim.

- **Béo phì và tăng chu vi vòng cổ:** Nên đo chiều cao, cân nặng, chỉ số khối cơ thể và chu vi vòng cổ của người bệnh. Chu vi vòng cổ trên 43 cm ở nam và trên 41 cm ở nữ được xem là có nguy cơ cao bị NTKNĐTĐ [108].

- **Khám đường hô hấp trên:** Mục đích khám đường hô hấp trên là nhận dạng các cấu trúc hoặc bất thường làm hẹp đường hô hấp trên và tăng sức cản đường thở trong lúc ngủ. Một vài dấu hiệu gợi ý cho NTKNĐTĐ là hàm dưới đưa ra sau, vẹo vách ngăn, cánh mũi xẹp (hình 1.1)... Nên khám ở cả hai tư thế ngồi và nằm ngửa vì nằm ngửa phản ánh tốt hơn giải phẫu đường hô hấp trong lúc ngủ.



**Hình 1.1.** Cánh mũi xẹp

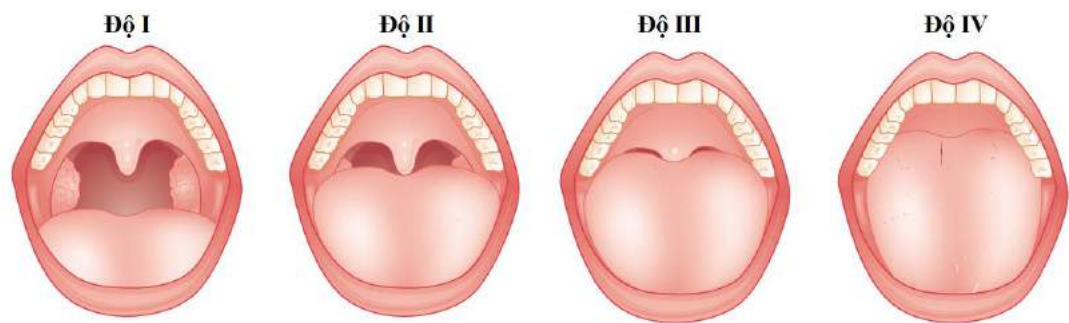
“*Nguồn: Meir HK, 2017*” [108]

**Khám hầu họng** để xem các bất thường về lưỡi như lưỡi to, đánh giá khoảng không giữa phần sau của lưỡi và thành hầu sau vì vùng sau lưỡi là vị trí thường gặp của tắc nghẽn đường hô hấp trên trong lúc ngủ.

**Phù lưỡi gà** có thể là dấu hiệu gợi ý của chấn thương vật lý do rung động lặp đi lặp lại vì ngáy mạn tính. Để đánh giá chính xác vùng này, cần nội soi mũi hầu. Khi thực hiện nội soi lúc người bệnh thức, cơ học của tắc nghẽn đường hô hấp trên có thể khác hoàn toàn lúc người bệnh ngủ. Tuy nhiên, nội soi mũi hầu giúp đánh giá kích thước đường hô hấp trên ở tư thế nằm ngửa (khi người bệnh thức) và giúp đánh giá tiền phẫu các vị trí có thể là nguyên nhân của tắc nghẽn trước khi tiến hành các phẫu thuật cho người bệnh NTKNDTN như chỉnh hình khẩu cái-vòm hầu, chỉnh hình răng hô móm.

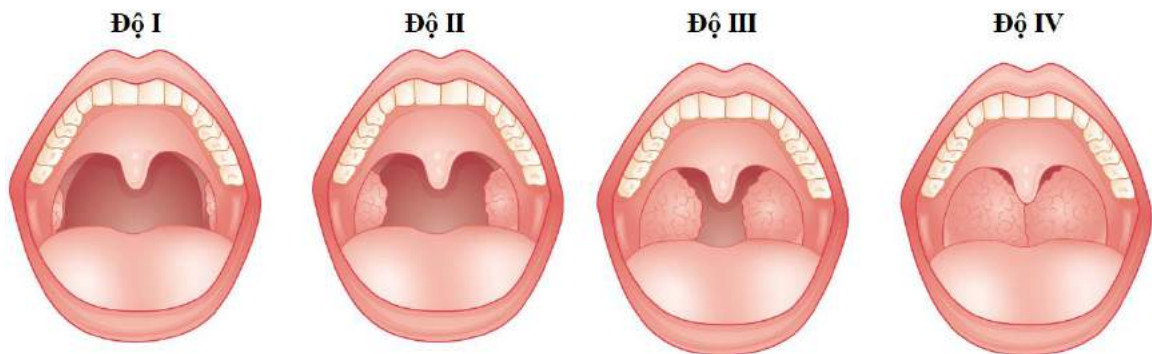
**Thang điểm Mallampati** thường được sử dụng trong đánh giá lâm sàng vùng hầu họng, với người bệnh ở tư thế ngồi, cổ ngửa thẳng, há miệng, thè lưỡi, phát âm “A” và chia làm 4 mức độ hẹp vùng khẩu hầu, với độ I là không bị hẹp, cụ thể như sau (hình 1.2):

- Độ I: Thấy khẩu cái cứng, khẩu cái mềm, lưỡi gà, thành sau họng, trụ trước và trụ sau Amidan.
- Độ II: Thấy khẩu cái cứng, khẩu cái mềm, một phần lưỡi gà và thành sau họng.
- Độ III: Thấy khẩu cái cứng, khẩu cái mềm và góc của lưỡi gà.
- Độ IV: Chỉ thấy khẩu cái cứng.



**Hình 1.2.** Phân độ hẹp vùng khẩu hầu theo thang điểm Mallampati

“Nguồn: Meir HK, 2017” [108]



**Hình 1.3.** Phân độ to của amidan theo thang điểm Friedman

“Nguồn: Meir HK, 2017” [108]

**Thang điểm Friedman** được dùng để đánh giá độ to của amidan từ I đến IV (hình 1.3) với độ I là hai amidan không to và độ IV là hai amidan to che gần kín khẩu hầu. Phì đại amidan thường gặp ở trẻ em bị NTKNDTN và hiếm gặp ở người lớn.

**Khám mũi** để tìm dấu suy các van mũi, kích thước và sự không đối xứng của các lỗ mũi, vẹo vách ngăn, bằng chứng của chấn thương hoặc phì đại của xương xoắn mũi dưới, có thể gây tắc nghẽn vùng mũi và làm tăng sức cản đường thở trên.

- **Suy giáp:** Nên tìm các triệu chứng của suy giáp ở người bệnh NTKNDTN. Điều trị thay thế bằng hormon giáp có lợi do giúp cải thiện chức năng đường hô hấp trên trong lúc ngủ.

#### 1.1.6. Chẩn đoán xác định [73] [108]

Hiện tại, có hai phương tiện thường dùng để chẩn đoán NTKNDTN là đa ký hô hấp và đa ký giấc ngủ. Đa ký giấc ngủ là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán NTKNDTN, giúp xác định mức độ nặng và đánh giá các rối loạn giấc ngủ khác có thể cùng hiện diện với NTKNDTN. Đa ký giấc ngủ giúp ghi đồng thời nhiều tham số sinh lý liên quan đến trạng thái thức và ngủ. Đa ký giấc ngủ thông thường có những kênh sau [108]:

- Kênh với điện trở nhiệt gắn ở mũi giúp theo dõi luồng khí thở.
- Các kênh điện não giúp đánh giá giai đoạn giấc ngủ.
- Các kênh điện mắt giúp theo dõi cử động mắt ngang và dọc.
- Các kênh điện cơ giúp đánh giá trương lực cơ, chứng nghiến răng, cử động chân trong lúc ngủ.
- Phế động ký (pneumograph) ghi lại cử động thở ở ngực và bụng. Các thông số khác được theo dõi trong khi thực hiện đa ký giấc ngủ là: điện tâm đồ, độ bão hòa oxy theo mạch nẫy và cường độ ngáy.

Các đặc điểm của NTKNDTN trên đa ký giấc ngủ được thể hiện trong bảng 1.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán NTKNDTN được trình bày trong bảng 1.5.

Với tần suất bị NTKNDTN ngày càng cao trong cộng đồng, cùng nền kinh tế gia đình đã cải thiện thì việc triển khai đa ký giấc ngủ - tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán NTKNDTN tại các đơn vị y tế từ tuyến tỉnh trở lên là

khả thi. Tuy nhiên, ở các tình kinh tế có phân hạn chế thì có thể triển khai đa ký hô hấp [73]. Đa ký hô hấp là một phương pháp thay thế đa ký giấc ngủ để chẩn đoán NTKNDTN ở người lớn, chi phí thấp hơn và hiệu quả hơn ở dân số có nguy cơ trung bình đến cao bị NTKNDTN và không kèm bệnh đồng mắc nặng [73]. Đa ký hô hấp gồm các kênh theo dõi về hô hấp (luồng khí thở, cử động ngực và bụng), độ bão hòa oxy theo mạch náy và kênh điện tim [73]. Do không có các kênh điện não, điện mắt và điện cơ cằm nên đa ký hô hấp không xác định được các giai đoạn giấc ngủ.

**Bảng 1.4.** Các đặc điểm của NTKNDTN trên đa ký giấc ngủ

“*Nguồn: Meir HK, 2017*” [108]

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thời gian thức giấc tăng sau khi đã khởi phát giấc ngủ</li> <li>- Giảm thời gian của giấc ngủ sâu (giai đoạn 3)</li> <li>- Giảm thời gian của giấc ngủ cử động mắt nhanh (Rapid Eye Movement: REM)</li> <li>- Tăng số lần vi thức giấc hô hấp</li> <li>- Ngáy</li> <li>- Chỉ số giảm-ngưng thở bất thường và lúc nằm ngửa lớn hơn lúc nằm nghiêng</li> <li>- Chỉ số giảm-ngưng thở trong giai đoạn cử động mắt nhanh lớn hơn giai đoạn không có cử động mắt nhanh</li> <li>- Giảm bão hòa oxy máu động mạch do ngưng thở lặp đi lặp lại</li> <li>- Độ bão hòa oxy máu thấp nhất trong giai đoạn cử động mắt nhanh</li> </ul> |
|---|

**Bảng 1.5.** Tiêu chuẩn chẩn đoán NTKNĐTĐN

“Nguồn: Meir HK, 2017” [108]

**NTKNĐTĐN được chẩn đoán dựa trên các tiêu chuẩn sau:**

A: Buồn ngủ ban ngày nhiều không giải thích được

B: Có  $\geq 2$  yếu tố sau không giải thích được:

Ngáy to ( $\geq 3$  lần/tuần)

Thức giấc vì nghẹt thở, thở hỗn hển

Không cảm thấy sáng khoái sau khi ngủ dậy

Khó tập trung

Mệt mỗi ban ngày

Tiểu đêm ( $> 1$  lần/đêm)

C: Chỉ số giảm-ngưng thở (AHI)  $\geq 5$

Chẩn đoán xác định khi có tiêu chuẩn A hay B kết hợp tiêu chuẩn C hoặc trị số AHI  $\geq 15$ .

**1.1.7. Chẩn đoán độ nặng**

Độ nặng của NTKNĐTĐN được xác định dựa trên chỉ số giảm-ngưng thở (AHI) (bảng 1.6).

**Bảng 1.6.** Độ nặng của NTKNĐTĐN theo Viện Hàn Lâm Hoa Kỳ về y học giấc ngủ năm 2009 [51]

“Nguồn: Epstein LJ, 2009” [51]

<b>Bình thường:</b>	AHI $< 5$ lần giảm-ngưng thở/giờ ngủ
<b>Nhẹ:</b>	AHI từ 5 đến 14,9 lần giảm-ngưng thở/giờ ngủ
<b>Trung bình:</b>	AHI từ 15 đến 30 lần giảm-ngưng thở/giờ ngủ
<b>Nặng:</b>	AHI $> 30$ lần giảm-ngưng thở/giờ ngủ

### 1.1.8. Biến chứng

- **Tử vong:** Ở người bệnh NTKNĐTĐ, các bệnh đồng mắc như THA và béo phì làm giảm tuổi thọ của người bệnh [29]. Nghiên cứu sức khỏe tim mạch giấc ngủ (The Sleep Heart Health Study) [146] cho thấy người bệnh NTKNĐTĐ có nguy cơ cao bị bệnh lý tim mạch, kể cả khi bệnh ở mức độ nhẹ.
- **Tai nạn giao thông:** Các nghiên cứu cho thấy nguy cơ tai nạn giao thông tăng gấp 2 đến 3 lần ở người bệnh NTKNĐTĐ không được điều trị [29] [108]. Tiền căn bị tai nạn giao thông ở người bệnh NTKNĐTĐ làm gia tăng nguy cơ này [29].
- **Tăng huyết áp:** Nghiên cứu đoàn hệ Wisconsin [127] cho thấy, ngay cả NTKNĐTĐ mức độ nhẹ cũng làm tăng nguy cơ bị THA, sau khi đã điều chỉnh cho các yếu tố gây nhiễu như béo phì, tuổi cao và hút thuốc lá. Nghiên cứu sức khỏe tim mạch giấc ngủ [146] cũng nhận thấy nguy cơ bị THA tăng lên, ngay cả ở người bệnh NTKNĐTĐ mức độ nhẹ.
- **Tăng áp phổi:** Giảm oxy máu gây co thắt động mạch phổi. Những đợt tăng áp phổi thường xảy ra trong lúc ngủ ở người bệnh NTKNĐTĐ [29].
- **Rối loạn nhịp tim** [29]: Ở người bệnh NTKNĐTĐ, tần số tim thay đổi theo chu kỳ: chậm vào lúc khởi phát ngưng thở, tăng lên nhẹ trong lúc ngưng thở và tăng đáng kể sau khi ngưng thở. Các rối loạn nhịp có thể gặp ở người bệnh NTKNĐTĐ là ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất không dai dẳng, nhịp chậm xoang, ngưng xoang, chậm dẫn truyền nhĩ-thất...
- **Bệnh lý mạch vành và xơ vữa động mạch:** Nghiên cứu sức khỏe tim mạch giấc ngủ [146] trên một mẫu lớn cho thấy nguy cơ mắc bệnh mạch vành tăng trung bình ngay cả khi NTKNĐTĐ mức độ nhẹ.
- **Suy tim sung huyết:** Các nghiên cứu cho thấy, rối loạn nhịp thở trong khi ngủ thường gặp ở người bệnh suy tim sung huyết. Sin và cộng sự [148] hỏi

cứu lại trên một nhóm người bệnh suy tim trái nặng và nhận thấy các yếu tố nguy cơ của NTKNDTN là tăng chỉ số khối cơ thể ở nam và tuổi cao ở nữ. Điều trị bằng CPAP giúp cải thiện phân suất tổng máu và triệu chứng [29].

- **Đột quy:** Một số nghiên cứu ghi nhận, tần suất rối loạn nhịp thở trong khi ngủ tăng cao ở bệnh nhân ngay sau nhồi máu não [17] [46]. Nghiên cứu sức khỏe tim mạch giấc ngủ [146] cho thấy nguy cơ đột quy tăng cao ở người bệnh NTKNDTN. Sự hiện diện của NTKNDTN ở người bệnh đột quy là một dấu hiệu tiên lượng xấu, bất kể NTKNDTN có trước hoặc sau đột quy [29].

### 1.1.9. Điều trị

Lựa chọn biện pháp điều trị đặc hiệu cho NTKNDTN tùy thuộc vào tần suất, độ nặng của các biến cố hô hấp và mức giảm bão hòa oxy trong lúc ngủ cũng như độ nặng của các biến chứng. Điều trị chính cho NTKNDTN là thông khí áp lực dương liên tục (Continuous Positive Airway Pressure: CPAP) qua mũi hoặc mũi-miệng. Các dụng cụ đẩy hàm dưới ra trước cũng có ích cho một nhóm bệnh nhân chọn lọc - những người không dung nạp với thông khí áp lực dương liên tục [29] [108].

#### 1.1.9.1. Thay đổi lối sống

Được chỉ định cho mọi người bệnh. Điều trị nội khoa có thể là biện pháp thêm vào cho điều trị đặc hiệu hoặc là biện pháp điều trị đơn độc khi người bệnh không dung nạp cả thông khí áp lực dương liên tục và dụng cụ đẩy hàm dưới ra trước.

- **Giảm cân:** làm giảm đáng kể NTKNDTN. Peppard và cộng sự [126] nhận thấy giảm 10% trọng lượng giúp làm giảm 26% chỉ số AHI.

- **Ngưng hút thuốc lá:** Người nghiện thuốc lá gặp nhiều khó khăn hơn trong việc khởi đầu và duy trì giấc ngủ nên buồn ngủ vào ban ngày [29] [108]. Thuốc lá còn làm rối loạn chức năng đường hô hấp trên trong lúc ngủ do làm tăng phù nề niêm mạc và làm tăng sức cản đường thở trên [29] [108].

- **Tư thế lúc ngủ:** Nằm nghiêng là một trong những điều trị đã có từ lâu cho ngáy và NTKNDTN. Nằm ngửa làm tăng tắc nghẽn đường hô hấp trên do tác dụng của trọng lực trên lưỡi, gây hẹp thành hầu sau [29] [108].

- **Quả bóng “chống ngáy”:** thực hiện bằng cách may một cái túi, bên trong có một hoặc nhiều quả bóng nhỏ, đặt ở lưng áo ngủ của người bệnh (hình 1.4) hoặc những kỹ thuật tương tự giúp duy trì tư thế nằm nghiêng trong lúc ngủ [29] [108]. Người bệnh dần dần sẽ quen với tư thế ngủ nghiêng.



**Hình 1.4.** Quả bóng chống ngáy giúp duy trì tư thế nằm nghiêng lúc ngủ ở người bệnh NTKNDTN

- **Ngưng uống rượu:** Rượu có ảnh hưởng xấu đến việc duy trì sự thức tỉnh vào ban ngày ở người bệnh NTKNDTN [29] [108].

- **Nên tránh dùng một số thuốc** [29] [108]: Các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương như benzodiazepine, barbiturate và đồng vận của nó, các thuốc chống động kinh, các thuốc chống trầm cảm, kháng histamine và các thuốc giảm đau, gây nghiện nên được dùng thận trọng ở người bệnh NTKNDTN. Không nên dùng các thuốc chống trầm cảm làm tăng cân như mirtazapine. Khi sử dụng các thuốc này, cần theo dõi sát và chỉnh liều cẩn thận.

#### **1.1.9.2. Điều trị dùng oxy hoặc thuốc** [29] [108]

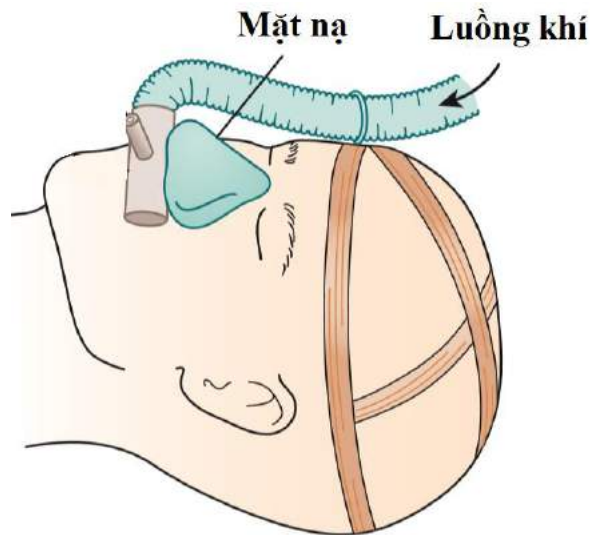
- **Oxy:** Nhiều bằng chứng cho thấy điều trị oxy trong khi ngủ không có hiệu quả làm giảm tần số ngưng thở và không làm tăng tỉnh táo vào ban ngày.

- **Các thuốc chống trầm cảm:** chưa đủ bằng chứng về hiệu quả của các thuốc này ở người bệnh NTKNDTN.

### 1.1.9.3. Điều trị đặc hiệu

Các điều trị đặc hiệu cho NTKNDTN gồm thông khí áp lực dương liên tục (CPAP), dụng cụ đẩy hàm dưới ra trước và phẫu thuật đường hô hấp trên.

- **Thông khí áp lực dương liên tục (CPAP):** Mặc dù có nhiều tiến bộ gần đây về các biện pháp điều trị phẫu thuật và không phẫu thuật, CPAP vẫn là điều trị được ưa thích và sử dụng rộng rãi nhất cho NTKNDTN [29] [108].



**Hình 1.5.** Máy thông khí áp lực dương liên tục (CPAP)

“Nguồn: Meir HK, 2017” [108]

#### + Chỉ định và chống chỉ định CPAP ở người bệnh NTKNDTN

Điều trị bằng CPAP là điều trị chuẩn cho NTKNDTN mức độ trung bình đến nặng. Hội thầy thuốc Hoa Kỳ năm 2013 [129] khuyến cáo CPAP nên là điều trị khởi đầu cho người bệnh NTKNDTN (khuyến cáo mạnh, mức bằng chứng trung bình). Chỉ định điều trị CPAP tại bệnh viện Đại học y dược Thành phố Hồ Chí Minh tuân theo hướng dẫn về sử dụng CPAP của Viện Hàn Lâm Hoa Kỳ về y học giấc ngủ năm 2006 [88] (bảng 1.7).

**Bảng 1.7.** Chỉ định CPAP của Viện Hàn Lâm Hoa Kỳ về y học giấc ngủ năm 2006 [88]

“*Nguồn: Kushida CA, 2006*” [88]

- NTKNĐTĐTN mức độ trung bình đến nặng (bắt buộc)
- Cải thiện buồn ngủ ở người bệnh NTKNĐTĐTN (bắt buộc)
- NTKNĐTĐTN mức độ nhẹ (tùy chọn)
- Cải thiện chất lượng cuộc sống ở người bệnh NTKNĐTĐTN (tùy chọn)
- Điều trị hỗ trợ để làm giảm huyết áp ở người bệnh THA và NTKNĐTĐTN (tùy chọn)

CPAP là một biện pháp điều trị an toàn, hiệu quả và rất ít khi gây biến chứng. Không có chống chỉ định tuyệt đối với CPAP nhưng cần thận trọng trong những tình huống bị chống chỉ định tương đối như tràn khí màng phổi tái phát hoặc chưa được điều trị, chảy máu mũi chưa ổn định, gãy xương mặt chưa ổn định, phẫu thuật hoặc phồng rộp ở vùng mặt ...

- ***Dụng cụ đưa hàm dưới ra trước*** [108] (hình 1.6)

Ngày càng có nhiều dụng cụ đặt trong miệng nhằm đưa hàm dưới ra phía trước hoặc giữ cho lưỡi đưa ra trước nhiều hơn. Một dạng khác là giữ cho mô mềm vùng khẩu hầu cách xa vùng hầu bên, duy trì sự thông thoáng của đường hô hấp. Các dụng cụ này giúp làm giảm các biến cố hô hấp, vi thức giấc, giảm bão hòa oxy trong máu động mạch, giảm buồn ngủ vào ban ngày, cải thiện chất lượng cuộc sống và cải thiện chức năng nhận thức so với giả dược. Cần đánh giá người bệnh cẩn thận để chọn loại dụng cụ, kích cỡ dụng cụ thích hợp và nên hướng dẫn người bệnh theo dõi các tác dụng phụ.



**Hình 1.6.** Dụng cụ đưa hàm dưới ra trước

“Nguồn: Meir HK, 2017” [108]

- **Các biện pháp phẫu thuật đường hô hấp trên** [29] [108]: Điều trị bằng phẫu thuật đường hô hấp trên hiệu quả khi bệnh nhân có sang thương tắc nghẽn nặng, có thể điều chỉnh được bằng phẫu thuật như phi đại amidan. Vẫn chưa có đồng thuận về vai trò của phẫu thuật khi không có sang thương giải phẫu gây hẹp rõ. Chính hình vùng hầu - khẩu cái - lưỡi gà là một trong những biện pháp thường được dùng nhất. Phẫu thuật này gồm cắt bỏ lưỡi gà, mô dư thừa phía sau lưỡi và vòng hạnh nhân khẩu cái (Uvulopalatopharyngoplasty: UPPP). UPPP đơn độc không được khuyến cáo cho bệnh nhân NTKNDTN có bệnh ở mức trung bình đến nặng. Cắt đốt bằng tần số vô tuyến có laser hỗ trợ là biện pháp chỉnh hình vùng hầu - khẩu cái - lưỡi gà ít xâm lấn hơn. Các biện pháp phẫu thuật khác là chỉnh hình vách, tạo hình mũi, cắt bớt xương xoắn mũi, cắt polyp mũi, cắt giảm thể tích lưỡi, phẫu thuật đưa xương hàm dưới ra trước, phẫu thuật đưa cơ cằm lưỡi ra trước...UPPP chữa khỏi NTKNDTN với tỷ lệ rất thấp, nhiều hậu quả xấu (đau đớn, nuốt sặc, tỷ lệ tái phát cao) và làm giảm hiệu quả của CPAP vì gây hở ở miệng và giảm mức áp lực tối đa mà bệnh nhân dung nạp được khi điều trị bằng CPAP.

## **1.2. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NTKNDTN VÀ THA**

### **1.2.1. Các yếu tố nguy cơ chung của NTKNDTN và THA**

Các nghiên cứu trên cộng đồng đã nhận diện những yếu tố nguy cơ chính cho NTKNDTN là tuổi cao, giới nam và béo phì [108]. Đây cũng là các yếu tố nguy cơ của THA.

#### **1.2.1.1. Tuổi cao**

Tần suất NTKNDTN tăng khi tuổi cao [22] [107]. Ở người từ 65 tuổi trở lên, tần suất bệnh cao hơn 2 đến 3 lần so với tuổi trung niên [175]. Tuy nhiên, ý nghĩa lâm sàng và tiên lượng của NTKNDTN ở người lớn tuổi có vẻ ít nghiêm trọng hơn dân số bệnh nhân trẻ tuổi và tuổi trung niên [29] [108]. Một số nghiên cứu đã được thực hiện nhằm nhận diện nguyên nhân của mối liên hệ giữa tuổi và NTKNDTN nhưng chưa có được bất kỳ đồng thuận nào [175]. Eikermann và cộng sự [47] cho thấy tuổi cao làm tăng nguy cơ xẹp vùng hầu và tăng kháng lực vùng hầu trong lúc ngủ, độc lập với chỉ số khối cơ thể và giới tính. Vì vậy, tần suất tăng cao của NTKNDTN ở người lớn tuổi có thể là do rối loạn chức năng của các cơ xung quanh vùng hầu. Tần suất THA cũng tăng với tuổi [60]. Tuy nhiên, chưa có một giải thích nào về ảnh hưởng của tuổi trên THA và NTKNDTN.

#### **1.2.1.2. Béo phì**

Trong vài thập kỷ qua, béo phì đã trở thành một vấn đề sức khỏe cộng đồng. Các nghiên cứu dịch tễ học ở châu Âu và Bắc Mỹ cho thấy trọng lượng cơ thể như là yếu tố nguy cơ mạnh nhất của NTKNDTN [108]. Rõ ràng là chức năng hô hấp bị ảnh hưởng bởi béo phì và béo phì có thể gây xẹp đường hô hấp trên trong lúc ngủ [52]. Ngoài ra, tần suất của các biến cố hô hấp cũng tăng lên trong lúc ngủ khi trọng lượng cơ thể tăng lên. Một báo cáo gần đây cho thấy béo phì chiếm hơn 60% ở người bệnh NTKNDTN [154]. Nghiên cứu đoàn hệ Wisconsin [126] cho thấy, tăng cân 10% làm tăng 32% chỉ số

AHI và nguy cơ bị NTKNĐTĐN tăng lên 6 lần. Ngược lại, giảm cân 10% làm giảm 26% AHI [126]. Điều đó cho thấy tần suất NTKNĐTĐN gia tăng cùng với béo phì.

Tần suất THA cũng tăng cao cùng với sự gia tăng béo phì. Điều này xảy ra ở các nước phương Tây lẫn các nước Châu Á như Trung Quốc và Ấn Độ [16]. Mặc dù béo phì rõ ràng là một yếu tố nguy cơ của THA và NTKNĐTĐN nhưng thiếu bằng chứng thực nghiệm và lâm sàng về ảnh hưởng của béo phì lên cả THA và NTKNĐTĐN.

### **1.2.1.3. Nam giới**

Nam giới tuổi trung niên có nguy cơ bị THA nhiều hơn nữ giới [32]. Tương tự, NTKNĐTĐN thường gặp ở nam nhiều hơn nữ với tỷ số nam/nữ là 2-3/1 [133] [173].

### **1.2.2. Bằng chứng về vai trò của NTKNĐTĐN trong bệnh sinh của THA**

Bằng chứng thực nghiệm và lâm sàng đã cho thấy NTKNĐTĐN là nguyên nhân gây THA. Brooks và cộng sự [25] đã là những người đầu tiên chứng minh giả thuyết này bằng cách làm tắc nghẽn khí quản của chó từng cơn trong khi ngủ. Kết quả là chó thực nghiệm bị THA cả ban ngày lẫn ban đêm. Trong vòng 1 – 3 tuần sau khi tình trạng tắc nghẽn khí quản từng cơn được loại bỏ, huyết áp của chó trở về mức bình thường. Sau đó, Troncoso và cộng sự [162] cũng làm một thử nghiệm NTKNĐTĐN trên chuột và ghi nhận chuột cũng bị THA. Fletcher và cộng sự [56] đã tiến hành một mô hình thực nghiệm trên chuột bằng cách gây giảm oxy máu từng cơn và nhận thấy chuột bị THA so với nhóm chứng. Các mô hình này tương tự như NTKNĐTĐN trên người nhưng điểm khác biệt chính là không bị ảnh hưởng của các yếu tố gây nhiễu.

Mối liên hệ giữa NTKNĐTĐN và THA trên người được ghi nhận trước tiên vào đầu những năm 70 [128] thông qua quan sát trên lâm sàng là có tình

trạng giảm huyết áp ở người bệnh NTKNDTN mức độ nặng được điều trị bằng mở khí quản [128]. Tuy nhiên, quan sát lâm sàng này đã không được chú trọng cho đến khi CPAP được sử dụng để điều trị NTKNDTN vào đầu những năm 80 [128] [156]. Việc áp dụng CPAP - một phương pháp điều trị hiệu quả, không xâm lấn vào NTKNDTN là động lực cho việc xuất hiện các nghiên cứu về hậu quả tim mạch của NTKNDTN mà trong đó, THA thường được chú trọng [128]. Khởi đầu, một số nghiên cứu cho thấy tần suất cao của THA ở người bệnh NTKNDTN và ngược lại nhưng chưa rõ bản chất của mối liên hệ này do bị ảnh hưởng của các yếu tố gây nhiễu như tuổi, chỉ số khối cơ thể, rượu và hút thuốc lá [55]. Nhiều nghiên cứu sau đó đã ghi nhận NTKNDTN là nguyên nhân của THA, độc lập với các yếu tố gây nhiễu [90] [98] [127].

**Bảng 1.8.** Mối liên hệ giữa NTKNDTN và THA trong 4 nghiên cứu dịch tễ  
 “Nguồn: Meir HK, 2017” [108]

Thiết kế nghiên cứu	n	Nguy cơ bị THA ứng với các giá trị AHI khác nhau OR (Khoảng tin cậy 95%)				
		< 1	1 – 4,9	5 – 14,9	15 – 30	≥ 30
Đoàn hệ tiến cứu Wisconsin [127], viên chức, 30 – 65 tuổi, theo dõi 4 – 8 năm	709	1	1,2 (1,1-1,8)	2 (1,3-3,2)	2,9 (1,5-5,6)	
Sleep Heart Health Study, đa trung tâm, 40 – 97 tuổi a. Cắt ngang [114]	6.132	1	1,1 (0,9-1,3)	1,2 (1-1,4)	1,3 (1,6-1,9)	1,4 (1-1,8)
	b. Theo dõi sau 2 và 5 năm [118]	2.470		1	0,9 (0,7-1,2)	1,1 (0,8-1,5)
Southern Pennsylvania [21], 20 - 100 tuổi, chọn mẫu ngẫu nhiên, cắt ngang	1.741	1		2,3 (1,4-3,6)	6,9 (2-26,4)	
Victoria-Gasteiz [45], Tây Ban Nha, cắt ngang, chọn mẫu ngẫu nhiên, 30-70 tuổi	552	1	2,5 (1,1-5,8)	1,3 (0,5-4,1)	2,3 (0,9-5,7)	

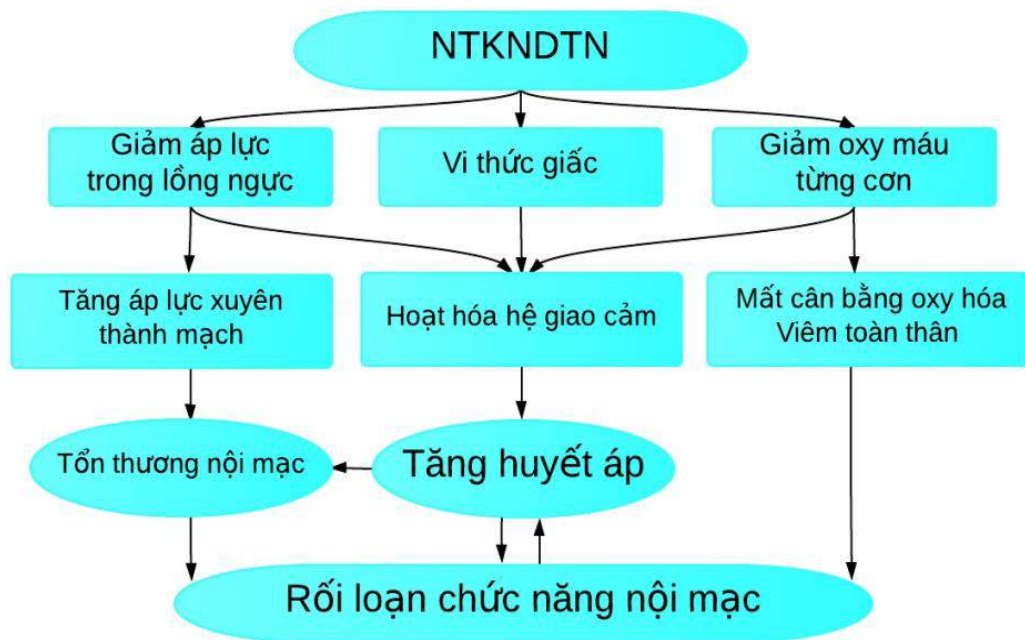
Ngay cả ở giai đoạn sớm, NTKNĐTĐ cũng liên quan đến tăng huyết áp. Đầu những năm 1980, mối liên hệ giữa ngáy và THA lần đầu tiên được đề cập bởi Lugaresi và cộng sự [100]. Vài năm sau, một nghiên cứu dịch tễ học cho thấy nguy cơ bị THA ở người ngáy cao hơn dân số chung từ 2 đến 3 lần [81]. Các nghiên cứu dịch tễ học [114] [118] [127] với thiết kế đúng chuẩn được trình bày trong bảng 1.8 cũng ghi nhận NTKNĐTĐ là nguyên nhân gây THA, sau khi đã điều chỉnh các yếu tố gây nhiễu. Bằng chứng sớm nhất về mối liên hệ này là từ các nghiên cứu đoàn hệ giấc ngủ [62] [172]. Trong các nghiên cứu nền tảng này, 1.060 người không có triệu chứng được thực hiện đa ký giấc ngủ tại cơ sở y tế để đánh giá NTKNĐTĐ và kết quả cho thấy có sự liên quan giữa NTKNĐTĐ và THA, sau khi đã điều chỉnh các yếu tố gây nhiễu. Sau đó, nghiên cứu sức khỏe tim mạch giấc ngủ [114] (Sleep Heart Health Study) là nghiên cứu cắt ngang lớn nhất đã xác định NTKNĐTĐ như là một yếu tố nguy cơ độc lập của THA. Trong nghiên cứu đa trung tâm này [114] về khảo sát các yếu tố nguy cơ tim mạch, 6.424 người bệnh được đánh giá rối loạn giấc ngủ bằng đa ký giấc ngủ tại nhà và ghi nhận có mối liên hệ tuyến tính giữa độ nặng của NTKNĐTĐ và nguy cơ bị THA. Bằng chứng dịch tễ học thuyết phục nhất về mối liên hệ nhân quả giữa NTKNĐTĐ và THA được rút ra từ nghiên cứu đoàn hệ giấc ngủ của Peppard PE và cộng sự [127], khởi đầu vào năm 1989. Các dữ liệu về rối loạn nhịp thở trong khi ngủ, huyết áp, thói quen, bệnh sử, đa ký giấc ngủ trước khi tham gia nghiên cứu và 4 năm sau đó ở 709 viên chức tuổi trung niên của bang Wisconsin [127] được ghi nhận. Nguy cơ THA được nhận thấy là tăng gấp 2 và 3 lần so với người không bị NTKNĐTĐ, ứng với AHI từ 5 đến 15 và trên 15, sau khi đã hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu như tuổi, giới tính, cân nặng, lượng rượu uống và nicotine.

Các phân tích cắt ngang [21] [45] và nghiên cứu đa trung tâm tại Hoa Kỳ Sleep Heart Health Study [114] [118] sử dụng những định nghĩa, đo lường và phương pháp thống kê tương tự nghiên cứu Wisconsin [127] cũng ghi nhận NTKNĐTĐN là một yếu tố nguy cơ của THA.

Tần suất cao đáng báo động của NTKNĐTĐN cũng được ghi nhận ở người bệnh THA kháng trị [98], cho thấy đây là một trong những nguyên nhân quan trọng nhất của THA kháng trị. Vì vậy, cần nghĩ đến NTKNĐTĐN ở người bệnh THA đáp ứng kém với điều trị. Khuyến cáo lần 6 [147] của Liên Ủy ban quốc gia (Joint National Committee - JNC) về phòng ngừa, phát hiện, đánh giá và điều trị THA đề nghị nên xem xét NTKNĐTĐN như là một nguyên nhân của THA kháng trị. Khuyến cáo lần 7 [32] vài năm sau đó cho rằng NTKNĐTĐN là một trong những nguyên nhân có thể điều trị được hàng đầu của THA. Khuyến cáo điều trị THA gần đây hơn của châu Âu năm 2013 [122] đã nhấn mạnh vai trò của NTKNĐTĐN như là một nguyên nhân quan trọng của THA.

### **1.2.3. Cơ chế gây THA của NTKNĐTĐN**

Chu kỳ lặp đi lặp lại của giảm oxy máu từng cơn (giảm độ bão hòa oxy-tái hồi phục độ bão hòa oxy) trong máu động mạch; giảm áp lực trong lồng ngực và vi thức giấc ở người bệnh NTKNĐTĐN đã kích hoạt hàng loạt các cơ chế trung gian như hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm [38] [56]; mất cân bằng oxy hóa [89]; tăng phản ứng viêm toàn thân [58] [138] và tăng áp lực xuyên thành mạch [79]... Tất cả những thay đổi này phối hợp đã gây ra rối loạn chức năng nội mạc, làm THA dài hạn ở người bệnh NTKNĐTĐN (sơ đồ 1.1).



Sơ đồ 1.1. Cơ chế gây THA ở người bệnh NTKNĐTĐ

“Nguồn: Kohler M, 2010” [80]

### 1.2.3.1. Giảm oxy máu từng cơn

Giảm oxy máu từng cơn gây THA dài hạn thông qua nhiều cơ chế khác nhau như hoạt hóa hệ giao cảm [38] [56]; tăng phản ứng viêm toàn thân [58] [138] và mất cân bằng oxy hóa [89].

### 1.2.3.2. Vi thức giấc lặp đi lặp lại và hoạt hóa hệ giao cảm

Ở người bệnh NTKNĐTĐ, có sự gắng sức thở để chống lại tình trạng hẹp đường dẫn khí trên trong cơn ngưng thở. Sự gắng sức thở tiếp tục duy trì đến khi bệnh nhân thức giấc và bắt đầu thở trở lại. Vi thức giấc làm tăng luồng thần kinh giao cảm đến động mạch ngoại biên và từ đó, làm huyết áp tăng cao lặp đi lặp lại [149].

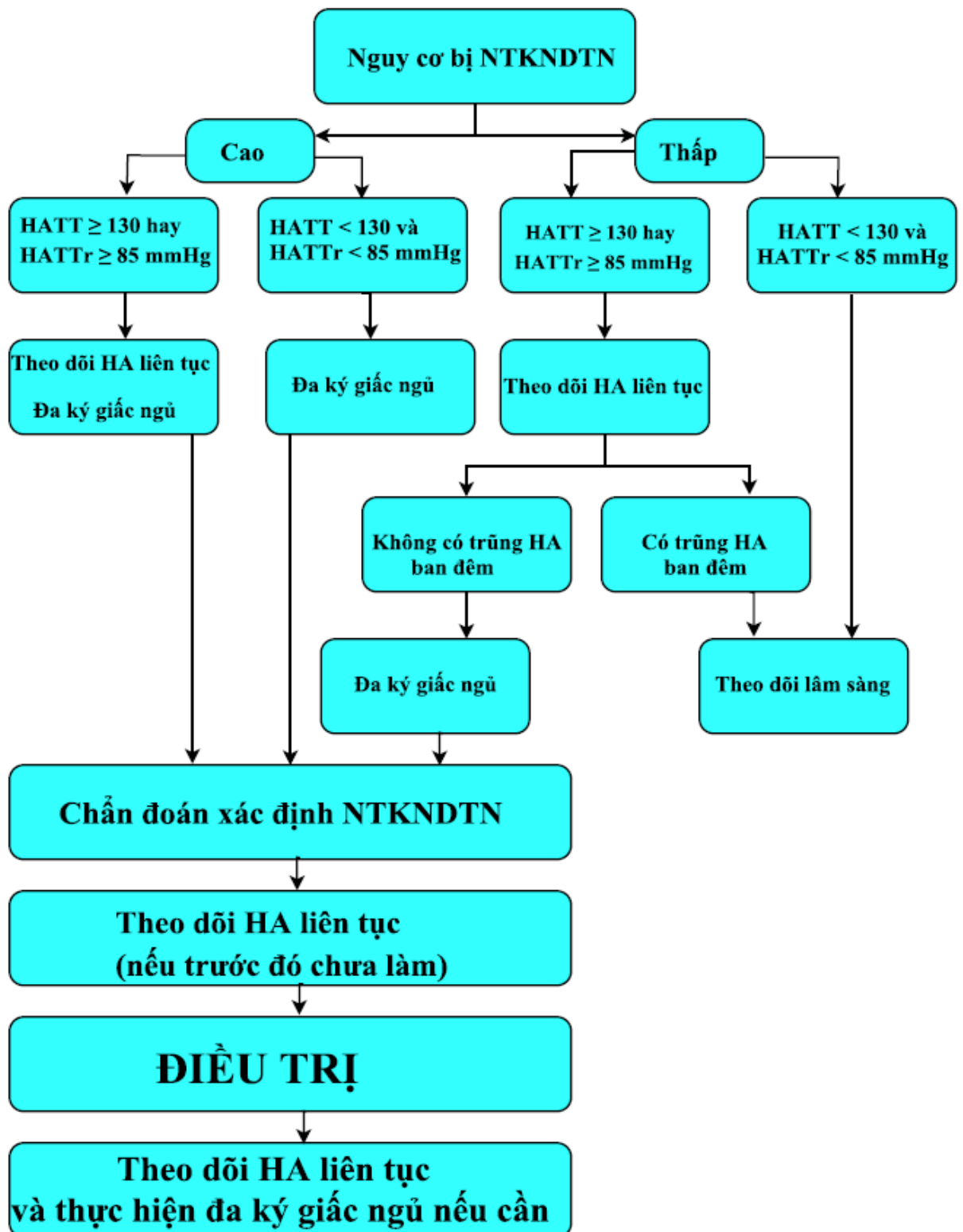
### 1.2.3.3. Giảm áp lực trong lồng ngực và rối loạn chức năng nội mạc

NTKNĐTĐ xảy ra khi có xẹp một phần hoặc hoàn toàn đường dẫn khí trên trong khi ngủ. Gắng sức hít vào nhằm chống lại sự tắc nghẽn đường dẫn khí trên làm giảm áp lực trong lồng ngực đáng kể, có thể là âm 60 hoặc âm 80

mmHg, gây tăng áp lực xuyên thành của các mạch máu trong lồng ngực và cuối cùng là rối loạn chức năng nội mạc [108].

#### **1.2.4. Chẩn đoán NTKNDTN ở người bệnh THA**

Hiện tại, các hướng dẫn chẩn đoán NTKNDTN ở người bệnh THA còn rất hạn chế. Gần đây, một nhóm chuyên gia về hô hấp, giấc ngủ và tim mạch học đã đưa ra khuyến cáo về chẩn đoán NTKNDTN ở dân số THA [122], được sự đồng thuận của cả Hội Tăng huyết áp và Hội Hô hấp Châu Âu năm 2013 (sơ đồ 1.2). Theo khuyến cáo này [122], NTKNDTN được chẩn đoán dựa vào nguy cơ mắc bệnh trên lâm sàng và mức độ THA.



Sơ đồ 1.2. Tiếp cận chẩn đoán NTKNDTN ở người bệnh THA theo khuyến cáo của Hội tăng huyết áp và Hội hô hấp châu Âu năm 2013 [122].

“Nguồn: Parati G, 2013” [122]

Đánh giá nguy cơ mắc bệnh trên lâm sàng bằng thang đo Epworth (bảng 1.2):

- Khi nguy cơ bị NTKNĐTĐTĐN cao, nên thực hiện đa ký giấc ngủ.
- Khi nguy cơ bị NTKNĐTĐTĐN thấp nhưng huyết áp bình thường cao hoặc cao ( $HATT \geq 130$  mmHg hay  $HATTr \geq 85$  mmHg), cần theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ trước khi xem xét thực hiện đa ký giấc ngủ hoặc chỉ theo dõi lâm sàng tiếp theo.

+ Nếu kết quả theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ ghi nhận không có trùng huyết áp ban đêm (còn gọi là non-dipper), cần thực hiện đa ký giấc ngủ.

+ Nếu kết quả theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ ghi nhận có trùng huyết áp ban đêm, nên theo dõi lâm sàng.

### **1.2.5. Điều trị người bệnh THA và NTKNĐTĐTĐN**

Biện pháp thích hợp để điều trị NTKNĐTĐTĐN được lựa chọn dựa vào độ nặng của NTKNĐTĐTĐN và sự chấp nhận của người bệnh. Các biện pháp điều trị NTKNĐTĐTĐN đã được nói rõ ở phần tổng quan về NTKNĐTĐTĐN ở mục 1.1.9. Phần này đề cập đến việc lựa chọn thuốc hạ áp ở người bệnh THA và NTKNĐTĐTĐN.

Chọn thuốc hạ áp ở người bệnh THA và NTKNĐTĐTĐN có ý nghĩa quan trọng cho việc kiểm soát huyết áp tối ưu. Hiệu quả của các thuốc hạ áp trên dân số NTKNĐTĐTĐN không giống nhau [122]. Chỉ có vài nghiên cứu so sánh những tác nhân hạ áp khác nhau bằng thiết kế nhóm song song hoặc chéo đôi (crossover) [121]. Tuy nhiên, ý nghĩa thống kê của các nghiên cứu này thường thấp do cỡ mẫu nhỏ [122]. Mặc dù giảm độ nặng của NTKNĐTĐTĐN có thể liên quan với giảm huyết áp nhưng sự giảm huyết áp này cũng có thể liên quan đến tác dụng trực tiếp của thuốc [122]. Nói chung, cho đến hiện tại, không có một nhóm thuốc hạ áp nào cho thấy có hiệu quả hạ áp ưu việt hơn ở người bệnh NTKNĐTĐTĐN. Vì vậy, cần có thêm các nghiên cứu lâm sàng để xác

định nhóm thuốc nào giúp kiểm soát tốt huyết áp trong nhóm bệnh nhân nguy cơ cao này [122].

### **1.2.6. Ảnh hưởng của các biện pháp điều trị NTKNDTN khác lên huyết áp**

Bằng chứng về ảnh hưởng của các biện pháp điều trị NTKNDTN khác (phẫu thuật, dụng cụ đặt trong miệng) lên huyết áp rất hạn chế và cần được nghiên cứu nhiều hơn nữa trong tương lai [122].

## **1.3. CÁC NGHIÊN CỨU TRÊN THẾ GIỚI VÀ TRONG NƯỚC CÓ LIÊN QUAN ĐẾN VẤN ĐỀ NGHIÊN CỨU**

### **1.3.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới và trong nước về tần suất NTKNDTN ở người bệnh THA**

NTKNDTN và THA là hai vấn đề sức khỏe quan trọng và thường gặp, với tần suất cao trong dân số và gây nhiều biến chứng lên hệ tim mạch [108]. Nhiều người bệnh có cùng lúc cả hai tình trạng này [29] [108]. Cả hai bệnh lý này đều có thể được chẩn đoán sớm và điều trị hiệu quả [29] [108]. Những y văn trong và ngoài nước liên quan đến tần suất NTKNDTN ở người bệnh THA được trình bày tóm tắt ở bảng 1.9 và 1.10.

Nhìn chung, tần suất NTKNDTN ở bệnh nhân THA cao hơn nhiều so với dân số chung và dao động khá rộng, từ 34,8 đến 84% [9] [68] (bảng 1.9 và 1.10). Hai phương pháp chính được sử dụng để chẩn đoán NTKNDTN là đa ký giác ngủ (9 nghiên cứu) và đa ký hô hấp (4 nghiên cứu). Cỡ mẫu của các nghiên cứu dao động từ 16 [91] đến 971 [28] bệnh nhân.

Tất cả các nghiên cứu đều tiến hành trên dân số bệnh nhân THA nói chung ngoại trừ Logan [98] và Võ Thị Kim Anh [166] chọn nhóm THA kháng trị, Asha'ari chọn nhóm THA [15] người trẻ. Tần suất NTKNDTN ở người bệnh THA trong các nghiên cứu trên thế giới được trình bày tóm tắt ở bảng 1.9.

**Bảng 1.9.** Tần suất NTKNĐTĐN ở người bệnh THA  
trong các nghiên cứu nước ngoài

STT	Tác giả	n	Tiêu chuẩn chọn mẫu	Phương pháp chẩn đoán NTKNĐTĐN	Tần suất (%)
1	Lavie và cs (1984) [91]	16	THA kèm $\geq 3$ triệu chứng của NTKNĐTĐN	Đa ký giấc ngủ	68,8
2	Stoohs và cs (1996) [152]	140	THA Nam giới lớn tuổi	Đa ký hô hấp	80
3	Ip M.và cs (1999) [68]	46	THA	Đa ký giấc ngủ	34,8
4	Logan và cs (2001) [98]	41	THA kháng trị	Đa ký giấc ngủ	83
5	Drager và cs (2010) [43]	99	THA	Đa ký giấc ngủ	56
6	Brostrom và cs (2012) [26]	394	THA	Đa ký hô hấp	59
7	Asha'ari ZA và cs (2012) [15]	120	THA từ 18 đến 40 tuổi	Đa ký giấc ngủ	78,3
8	Cai A và cs (2017) [28]	971	THA	Đa ký giấc ngủ	70,5

Trong những năm gần đây, cùng với sự phát triển của các phương tiện giúp chẩn đoán xác định các rối loạn hô hấp liên quan đến giấc ngủ (đa ký giấc ngủ và đa ký hô hấp), NTKNĐTĐN bắt đầu được sự quan tâm của thầy thuốc lẫn người bệnh tại Việt Nam. Các nghiên cứu về NTKNĐTĐN trên dân số Việt Nam ngày càng nhiều. Bảng 1.10 trình bày tần suất NTKNĐTĐN ở người bệnh THA trong các nghiên cứu tại Việt Nam.

**Bảng 1.10.** Tần suất NTKNĐTĐN ở người bệnh THA trong các nghiên cứu tại Việt Nam

STT	Tác giả	n	Tiêu chuẩn chọn mẫu	Phương pháp chẩn đoán NTKNĐTĐN	Tần suất (%)
1	Dương Quý Sỹ (2013) [9]	62	THA mới chẩn đoán	Đa ký giấc ngủ	84
2	Nguyễn Thanh Bình (2014) [3]	44	THA $\geq$ 16 tuổi, nguy cơ NTKNĐTĐN trung bình-cao	Đa ký hô hấp	75
3	Hoàng Anh Tiến, Huỳnh Văn Minh (2014) [10]	134	THA kèm ngáy to hoặc bằng chứng ngưng thở khi ngủ	Đa ký hô hấp	83,6
4	Dương Quý Sỹ và cộng sự (2016) [157]	186	THA chưa điều trị	Đa ký giấc ngủ	81,7
5	Võ Thị Kim Anh và cộng sự (2017) [166]	48	THA kháng trị Có triệu chứng NTKNĐTĐN	Đa ký giấc ngủ	81,2

### 1.3.2. Tình hình nghiên cứu trên thế giới và trong nước về mối liên quan giữa NTKNĐTĐN với các đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng

Hiện tại, đa ký giấc ngủ vẫn được xem là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán NTKNĐTĐN [73] [108]. Tuy nhiên, trong điều kiện Việt Nam, nhiều người bệnh chưa thể tiếp cận được kỹ thuật này vì kỹ thuật này có giá thành cao và chỉ được trang bị ở một số cơ sở y tế tuyến trên. Vì vậy, tìm hiểu mối liên quan giữa NTKNĐTĐN với các đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng nhằm sàng lọc người bệnh có nguy cơ cao bị NTKNĐTĐN để khuyến cáo thực hiện đa ký giấc ngủ là rất cần thiết. Bảng 1.11 và bảng 1.12 trình bày mối liên quan giữa NTKNĐTĐN với đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng ở các nghiên cứu trong và ngoài nước.

Nhìn chung, tần suất NTKNĐTĐN ở giới nam được ghi nhận cao hơn ở giới nữ [3] [68] [91]. Nhóm bệnh nhân có triệu chứng ngáy to, có triệu chứng ngưng thở được chứng kiến, có chỉ số khối cơ thể, chu vi vòng cổ hoặc chu vi vòng eo và chu vi vòng bụng càng cao thì nguy cơ bị NTKNĐTĐN nhiều hơn nhóm không có các đặc điểm này [9] [43] [152].

**Bảng 1.11.** Mối liên quan giữa NTKNĐTĐN với các đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng ở các nghiên cứu ngoài nước

STT	Tác giả	n	Mối liên quan giữa NTKNĐTĐN với đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng
1	Lavie và cs (1984) [91]	16	- Tần suất NTKNĐTĐN ở nam và nữ là 43,7% và 25% - Tần suất NTKNĐTĐN ở nhóm ngáy và không ngáy là 56,3% và 12,5%
2	Stoohs và cs (1996) [152]	140	- Không có sự khác biệt về tuổi giữa nhóm NTKNĐTĐN và nhóm không bị NTKNĐTĐN ( $p > 0,05$ ) - Nhóm NTKNĐTĐN có chỉ số khối cơ thể (BMI) và chu vi vòng cổ cao hơn nhóm không bị NTKNĐTĐN ( $p < 0,05$ )
3	Ip M.và cs (1999) [68]	46	- Tần suất NTKNĐTĐN ở nam và nữ là 64,7% và 17,2% ( $p = 0,001$ ) - Nhóm NTKNĐTĐN có triệu chứng ngưng thở được chứng kiến nhiều hơn nhóm không bị NTKNĐTĐN ( $p = 0,008$ )
4	Drager và cs (2010) [43]	99	- Tần suất NTKNĐTĐN ở nam và nữ là 30,3% và 25,3% - Chu vi vòng cổ và vòng bụng ở nhóm NTKNĐTĐN cao hơn nhóm không bị NTKNĐTĐN ( $p < 0,05$ )

**Bảng 1.12.** Mối liên quan giữa NTKNĐTĐN với các đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng ở các nghiên cứu tại Việt Nam

STT	Tác giả	n	Mối liên quan giữa NTKNĐTĐN với đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng
1	Dương Quý Sỹ (2013) [9]	62	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chu vi vòng cổ và vòng bụng ở nhóm NTKNĐTĐN cao hơn nhóm không bị NTKNĐTĐN (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> <li>- Nhóm NTKNĐTĐN có triệu chứng ngáy nhiều hơn nhóm không bị NTKNĐTĐN (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> <li>- Không có sự khác biệt về tiểu đêm, nhức đầu ở nhóm NTKNĐTĐN và nhóm không bị NTKNĐTĐN (<math>p &gt; 0,05</math>)</li> </ul>
2	Nguyễn Thanh Bình (2014) [3]	44	- Tần suất NTKNĐTĐN ở nam và nữ là 59,1% và 40,9%

### 1.3.3. Các nghiên cứu về hiệu quả của CPAP lên huyết áp ở bệnh nhân THA và NTKNĐTĐN

Thông khí áp lực dương liên tục hay CPAP là điều trị thường được lựa chọn cho NTKNĐTĐN có triệu chứng, giúp mở đường dẫn khí bằng cách duy trì áp lực đường thở dương, ổn định suốt chu chuyển hô hấp. Các nghiên cứu về hiệu quả của CPAP lên huyết áp được trình bày trong bảng 1.13 và gồm những điểm chính sau:

**Về cỡ mẫu:** phần lớn nghiên cứu có cỡ mẫu nhỏ. Trong 11 nghiên cứu được trình bày ở bảng 1.13, chỉ nghiên cứu của Dhillon [36] là có cỡ mẫu bằng 50. Riêng nghiên cứu SAVE [106] có cỡ mẫu rất lớn (2.717 bệnh nhân) nhưng kết cục tiên phát của nghiên cứu này không phải là hiệu quả của CPAP lên huyết áp, mà là hiệu quả của CPAP lên các biến cố tim mạch nặng (tử vong do nguyên nhân tim mạch như nhồi máu cơ tim, đột quỵ, hoặc nhập viện vì cơn đau thắt ngực không ổn định, suy tim hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua).

**Về tiêu chuẩn chọn mẫu:** có sự khác biệt đáng kể trong tiêu chuẩn chọn mẫu của các nghiên cứu. Lima và cộng sự [95] chọn vào nghiên cứu các bệnh nhân có AHI > 5. Dhillon và cộng sự [36], cũng như Rodriguez [137] chọn bệnh nhân có AHI  $\geq$  10. Trong khi đó, Pankow và cộng sự [120] chọn bệnh nhân có AHI > 10 kèm buồn ngủ ngày. Norman [115], Kasiakogia [76] và Kartali [75] chọn đối tượng nghiên cứu có AHI > 15. Đối tượng chọn mẫu của Võ Thị Kim Anh [166] là bệnh nhân THA kháng trị kèm AHI > 30.

**Về phương thức đo huyết áp trong nghiên cứu:** trong các y văn ở bảng 1.13, có hai nghiên cứu dùng huyết áp kế cơ [36] [106] và hai nghiên cứu dùng huyết áp kế thủy ngân [76] [166]. Các nghiên cứu còn lại [35] [75] [95] [115] [120] [136] [137] đều đánh giá huyết áp dựa trên theo dõi huyết áp liên tục 24 hoặc 48 giờ. Điều này đã được Hội hô hấp và Hội tăng huyết áp Châu Âu năm 2013 [122] khuyến cáo.

**Về thời gian sử dụng CPAP:** thời gian sử dụng CPAP trong các nghiên cứu dao động từ 1-3 ngày [120] cho đến 6-89 tháng [76], đa phần là dưới 12 tháng (bảng 1.13). Chỉ có tác giả Deleanu [35] theo dõi trong 30 tháng, tác giả Kasiakogia [76] theo dõi trong 6 - 89 tháng và McEvoy [106] theo dõi trong 3,7 năm.

**Về hiệu quả của CPAP lên trị số huyết áp:** hiệu quả của CPAP lên huyết áp còn khác biệt giữa các nghiên cứu, có thể là do cỡ mẫu của các nghiên cứu chưa đủ mạnh và sự khác nhau trong phương thức theo dõi huyết áp (theo dõi bằng đo huyết áp liên tục [115] [120], huyết áp kế cơ [36] [106] hay huyết áp kế thủy ngân [76] [166]).

**Về hiệu quả của CPAP lên trung huyết áp ban đêm:** còn ít nghiên cứu về vấn đề này và kết quả chưa đồng nhất [49] [103]. Điều này có thể là do sự khác biệt của tiêu chuẩn xác định trung huyết áp ban đêm, định nghĩa thời gian ban đêm và thời gian ban ngày khi theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ...

**Bảng 1.13.** Hiệu quả CPAP lên huyết áp ở người bệnh THA và NTKNDTN

STT	Tác giả	n	Tiêu chuẩn chọn mẫu	Thời gian điều trị	Phương thức theo dõi HA	Kết quả
1	Pankow và cs (2003) [120]	32	- AHI > 10 - Buồn ngủ ngày - Dùng CPAP ít nhất 4 giờ/đêm và 5 ngày/tuần	1-3 ngày	HALT 24 giờ	- HATT và HATTr ban đêm giảm 7 mmHg (p = 0,001) và 5 mmHg (p = 0,005) - HATT và HATTr ban ngày giảm 5 mmHg (p = 0,02) và 4 mmHg (p = 0,002) - HATT và HATTr 24 giờ giảm 5 mmHg (p = 0,004) và 2 mmHg (p = 0,001)
2	Pankow và cs (2003) [120]	19	- AHI > 10 - Buồn ngủ ngày - Dùng CPAP ít nhất 4 giờ/đêm và 5 ngày/tuần	4-6 tháng	HALT 24 giờ	- HATT và HATTr ban đêm giảm 3 mmHg (p = 0,012) và 8 mmHg (p = 0,005) - HATT và HATTr ban ngày giảm 10 mmHg (p = 0,008) và 6 mmHg (p = 0,001) - HATT và HATTr 24 giờ giảm 9 mmHg (p = 0,014) và 4 mmHg (p = 0,002)
3	Dhillon và cs (2005) [36]	50	- AHI $\geq$ 10	12,1 tháng	HA kế cơ	- HATT và HATTr ban ngày giảm 11,2 mmHg (p < 0,001) và 5,9 mmHg (p < 0,001).
4	Norman và cs (2006) [115]	18	- AHI > 15	2 tuần	HALT 24 giờ	- Thời gian dùng CPAP trung bình: 6,7 $\pm$ 1,2 giờ/đêm - HATT; HATTr và HATrB ban đêm giảm tương ứng 6; 4 và 5 mmHg (p < 0,05) - HATTr và HATrB ban ngày đều giảm 3 mmHg (p < 0,05)

STT	Tác giả	n	Tiêu chuẩn chọn mẫu	Thời gian điều trị	Phương thức theo dõi HA	Kết quả
5	Rodriguez và cs (2006) [137]	34	- AHI $\geq$ 10	4 tuần	HALT 24 giờ	- Thời gian dùng CPAP trung bình: 4,7 giờ/đêm (thay đổi từ 1 đến 9,6 giờ/đêm) - Tỷ lệ tuân thủ CPAP thấp (49%) - HATT và HATTr ban đêm giảm không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) - HATT và HATTr ban ngày giảm không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) - HATrB 24 giờ giảm không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,57$ )
6	Robinson và cs (2006) [136]	16	- NTKNDTN và THA - ESS < 10	1 tháng	HALT 24 giờ	- HATT, HATTr và HATrB 24 giờ giảm tương ứng 3,3 mmHg ( $p = 0,87$ ); 1,1 mmHg ( $p = 0,59$ ) và 2,1 mmHg ( $p = 0,71$ )
7	Kasia-kogias và cs (2013) [76]	41	- AHI > 15 - ESS $\leq$ 10	6-89 tháng	- Huyết áp ké thùy ngân	- HATT và HATTr ban ngày thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ )
8	Kartali và cs (2014) [75]	38	- AHI > 15 - Dùng CPAP ít nhất 5 giờ/đêm	3 tháng	HALT 24 giờ	- HATT, HATTr và HATrB đêm giảm tương ứng 8 mmHg ( $p = 0,03$ ), 6,2 mmHg ( $p = 0,007$ ) và 6,2 mmHg ( $p = 0,01$ ) - HATT, HATTr và HATrB ngày giảm tương ứng 5,4 mmHg ( $p = 0,08$ ), 4,3 mmHg

STT	Tác giả	n	Tiêu chuẩn chọn mẫu	Thời gian điều trị	Phương thức theo dõi HA	Kết quả
						(p = 0,02) và 4,7 mmHg (p = 0,01) - HATT, HATTr và HATrB 24 giờ giảm tương ứng là 8 mmHg (p = 0,007), 4,8 mmHg (p = 0,004) và 5,7 mmHg (p = 0,001)
9	Deleanu và cs (2016) [35]	7	- NTKNDTN trung bình và nặng	30 tháng	HALT 48 giờ	- ESS trước CPAP: 10,28 - AHI trước CPAP: 55,4 - Điểm ESS giảm từ 16 xuống 10 - HATT và HATTr 48 giờ giảm tương ứng là 26,71 mmHg và 12,43 mmHg (p < 0,05).
10	Lima và cs (2016) [95]	36	- THA đã kiểm soát - AHI > 5	5 ngày	HALT 24 giờ	- HATT và HATTr 24 giờ giảm tương ứng là 2,4 mmHg và 2,1 mmHg (p < 0,001)
11	McEvoy và cs (2016) [106]	2.717	- NTKNDTN trung bình hoặc nặng - Có bệnh mạch vành hoặc bệnh mạch máu não	3,7 năm	HA kế cơ	- HATT và HATTr ban ngày thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p ≥ 0,05) - Tỷ lệ tuân thủ CPAP: 42% - ESS < 15

STT	Tác giả	n	Tiêu chuẩn chọn mẫu	Thời gian điều trị	Phương thức theo dõi HA	Kết quả
12	Võ Thị Kim Anh và cs (2017) [166]	48	- THA kháng trị - AHI > 30	3 tháng	HA kế thủy ngân	- ESS trước CPAP: $16 \pm 4$ - AHI trước CPAP: $37 \pm 5$ - HATT và HATTr ban ngày giảm 25 mmHg ( $p < 0,01$ ) và 20 mmHg ( $p < 0,01$ )

**Bảng 1.14.** Hiệu quả CPAP lên trũng huyết áp ban đêm ở người bệnh THA và NTKNDTN

STT	Tác giả	n	Tiêu chuẩn chọn mẫu Định nghĩa trũng huyết áp ban đêm	Thời gian điều trị	Cách xác định thời gian ban ngày và ban đêm	Kết quả
1	Martínez-García (2007) [103]	33	- THA khó kiểm soát - Có trũng huyết áp ban đêm: huyết áp tâm thu ban đêm giảm ít nhất 10% so với huyết áp tâm thu ban ngày	3 tháng	Dựa vào thời gian thức và ngủ	CPAP làm cải thiện trũng huyết áp ban đêm (trước nghiên cứu: 9,1% có trũng huyết áp ban đêm, sau nghiên cứu: 36,4% có trũng huyết áp ban đêm).
2	Elizabeth S (2015) [49]	57	- THA kháng trị - Không đề cập định nghĩa trũng huyết áp ban đêm	6 tháng	Không đề cập	CPAP không làm cải thiện trũng huyết áp ban đêm ( $p > 0,05$ )

Tóm lại, một số điểm chính về tần suất NTKNDTN ở người bệnh THA và hiệu quả của điều trị bằng CPAP lên huyết áp trong các nghiên cứu trên là:

- **Tần suất NTKNDTN ở người bệnh THA:** được ghi nhận là cao hơn trong dân số chung, dao động từ 34,8% đến 84% [9] [68].

- **Hiệu quả của CPAP lên huyết áp:** có sự khác biệt về hiệu quả ngắn hạn lẫn dài hạn của CPAP lên huyết áp. Một số tác giả ghi nhận CPAP làm giảm huyết áp đáng kể [35] [36] [115] [120] [166] nhưng một số nghiên cứu cho thấy CPAP không làm cải thiện trị số huyết áp [76] [136] [137].

- **Thời gian điều trị CPAP:** thời gian điều trị CPAP trong các nghiên cứu dao động từ ít nhất là 1 đến 3 ngày [120] cho đến nhiều nhất là 89 tháng [76]. Trong các nghiên cứu được trình bày ở bảng 1.13, có ba nghiên cứu có thời gian theo dõi CPAP là trên 12 tháng [35] [36] [106]. Riêng nghiên cứu của Kasiakogias và cộng sự [76] có thời gian theo dõi là từ 6 đến 89 tháng. Phần lớn các nghiên cứu còn lại [75] [95] [115] [120] [136] [137] [166] có thời gian theo dõi CPAP ngắn (từ 1 đến 3 tháng).

## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Thiết kế nghiên cứu

Đây là một nghiên cứu có thiết kế cắt ngang giai đoạn đầu (khảo sát mục tiêu 1 và 2), tiếp theo là thiết kế đoàn hệ tiến cứu (khảo sát mục tiêu 3).

#### 2.2. Đối tượng nghiên cứu

##### - Với thiết kế cắt ngang

+ **Dân số chọn mẫu:** Bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức đến khám tại Phòng khám Khoa tim mạch tổng quát - Bệnh viện Nhân Dân 115.

+ **Mẫu nghiên cứu:** Bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức đến khám tại Phòng khám Khoa tim mạch tổng quát - Bệnh viện Nhân Dân 115, thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, được giải thích và mời tham gia nghiên cứu này. Những bệnh nhân đồng ý và ký giấy chấp thuận tham gia nghiên cứu đã được tiến hành nghiên cứu tại Đơn vị Rối loạn Giấc ngủ, Khoa Thăm dò Chức năng Hô hấp, Bệnh viện đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh.

##### - Với thiết kế đoàn hệ tiến cứu

+ **Dân số chọn mẫu và mẫu nghiên cứu:** Bệnh nhân THA và NTKNDTN mức độ trung bình đến nặng, đã tham gia trong nghiên cứu cắt ngang trước đó của cùng nghiên cứu viên, đồng ý tham gia thiết kế đoàn hệ tiến cứu, trong thời gian từ tháng 1/2014 đến tháng 1/2017.

#### 2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu này được thực hiện từ tháng 1/2014 đến tháng 1/2017, tại Đơn vị Rối loạn Giấc ngủ, Khoa thăm dò chức năng Hô hấp Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

## 2.4. Cỡ mẫu của nghiên cứu

- **Với thiết kế cắt ngang:** Để khảo sát tần suất NTKNDTN ở người bệnh THA, nghiên cứu này áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu ước lượng một tỷ lệ trong dân số, đó là:

$$n = [z^2_{(1-\alpha/2)} \times p \times (1 - p)]/d^2$$

Với: n là cỡ mẫu; z = 1,96 ở độ tin cậy 95%; p là tỷ lệ của bệnh và d là độ chính xác tuyệt đối.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn d = 0,07 (so với 0,09 trong kết quả nghiên cứu trước đây của Dương Quý Sỹ và cộng sự tại Việt Nam [9] có kết quả p = 0,84 với khoảng tin cậy 95% là 0,75 đến 0,93). Do ước lượng khả năng có thể đạt được khoảng tin cậy 95% trong giới hạn nhỏ hơn 0,09, nhưng khó bằng 0,05 nên chúng tôi chọn d = 0,07.

$$\Rightarrow n = [1,96^2 \times 0,84 \times (1 - 0,84)] / (0,07)^2 = 105,3$$

$$\Rightarrow n \# 106 \text{ người bệnh.}$$

**Vậy cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu cắt ngang là: 106 (người bệnh).**

- **Với thiết kế đoàn hệ tiến cứu:** Để tiến hành thiết kế đoàn hệ tiến cứu, nghiên cứu này áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu đoàn hệ với kết cục là biến số liên tục, đó là:

$$n = \frac{(z_{(1-\alpha/2)} + z_{(1-\beta)})^2 \times 2\sigma^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Với  $\alpha = 0,05$ ;  $\beta = 0,2$ ; theo nghiên cứu của Becker HF và cộng sự [18], thì  $\sigma = 11,4$ ;  $\mu_1 - \mu_2 = 9,9$  (với  $\mu_1$  là huyết áp trung bình của nhóm trước khi can thiệp (100,5 mmHg) và  $\mu_2$  là huyết áp trung bình của nhóm sau khi can thiệp (90,6 mmHg);  $\sigma = 11,4$  mmHg là độ lệch chuẩn của số trung bình hiệu ( $\mu_1 - \mu_2$ ) này, thì

$$n = \frac{(1.96 + 0.841)^2 \times 2(11.4)^2}{(9.9)^2}$$

$n = 20,8 \approx 21$  (người bệnh).

Dự trừ bỏ cuộc trong quá trình theo dõi là 20% thì cỡ mẫu tối thiểu với  $\alpha = 0,05$  và  $\beta = 0,2$  là:  $21 + (0,2 \times 21) = 25,2 \approx 26$  (người bệnh).

**Vậy cỡ mẫu tối thiểu cho thiết kế đoàn hệ tiến cứu là:**

**26 người bệnh (cho mỗi nhóm).**

### **- Phương pháp chọn mẫu**

#### **Với thiết kế cắt ngang**

Người bệnh đủ tiêu chuẩn thu nhận và không có tiêu chuẩn loại trừ, đồng ý tham gia nghiên cứu và ký giấy chấp thuận tham gia được chọn vào nghiên cứu cho đến khi đủ cỡ mẫu cần thiết.

#### **Tiêu chuẩn thu nhận**

- + Từ 18 tuổi trở lên.
- + Đồng ý tham gia nghiên cứu.
- + Đã được chẩn đoán THA và điều trị ít nhất một thuốc hạ áp trong thời gian  $\geq 3$  tháng.
- + Đã được bác sĩ điều trị chỉnh liều thuốc phù hợp với tình trạng bệnh nhân.
- + Không có thay đổi thuốc điều trị THA trong vòng một tháng trước khi tham gia nghiên cứu.
- + Buồn ngủ ban ngày quá mức: Buồn ngủ ban ngày được đánh giá bằng thang đo Epworth. Chi tiết về thang đo này được đề cập ở bảng 1.2. Khi điểm Epworth  $> 10$ , được xem là có buồn ngủ ban ngày quá mức.
- + Chấp nhận đo đa ký giấc ngủ và thực hiện nghiên cứu tại Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh sau khi được bác sĩ điều trị tư vấn.

### **Tiêu chuẩn loại trừ**

- + Tiền căn không tuân thủ với điều trị THA.
- + Huyết áp tâm thu  $\geq 160$  mmHg và hoặc Huyết áp tâm trương  $\geq 100$  mmHg.
- + Có bệnh lý ác tính kèm theo.
- + Có đột quy trong vòng sáu tháng trước.
- + Bệnh tâm thần, sa sút trí tuệ.
- + Suy tim độ 3 trở lên theo phân độ suy tim của Hội tim mạch New York (New York Heart Association – NYHA).
- + Suy hô hấp chưa ổn định.
- + Bệnh thận mạn giai đoạn 3b trở lên (độ lọc cầu thận  $< 45$  ml/phút).
- + Tăng huyết áp thứ phát đã xác định được nguyên nhân không phải là do NTKNDTN (do suy thận mạn, hẹp động mạch thận, u tủy thượng thận, hội chứng Cushing, hẹp eo động mạch chủ...).
- + Nghiện rượu.
- + Phụ nữ đang mang thai.
- + Đang tham gia vào một nghiên cứu khác.
- + Đang điều trị bằng máy thông khí áp lực dương liên tục (CPAP).
- + Có chỉ định dùng corticoid hoặc kháng viêm không corticoid dài hạn.

### **Với thiết kế đoàn hệ tiến cứu**

Tất cả những bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định là NTKNDTN mức độ trung bình đến nặng trong nghiên cứu cắt ngang trước đó ( $AHI \geq 15$ ) của cùng tác giả, đều được mời tham gia nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu.

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu đều được tư vấn giống nhau về các biện pháp điều trị hiện có [được tư vấn các điều trị không dùng thuốc (giảm cân nếu béo phì, ngưng hút thuốc lá, ngưng uống rượu bia, hướng dẫn tư thế ngủ nằm nghiêng và những lời khuyên về vệ sinh giấc

ngủ); kiểm soát huyết áp bằng thuốc hạ áp; được tư vấn các biện pháp điều trị đặc hiệu (thông khí áp lực dương liên tục - CPAP, phẫu thuật đường hô hấp trên, dụng cụ đẩy hàm dưới ra trước...)].

Sau khi được tư vấn các biện pháp điều trị đặc hiệu cho NTKNDTN, bệnh nhân sẽ tự quyết định biện pháp điều trị cho bản thân. Nhóm bệnh nhân chọn biện pháp điều trị với CPAP được đưa vào nhóm có CPAP (nhóm CPAP), và nhóm bệnh nhân không đồng ý điều trị với CPAP được đưa vào nhóm không có CPAP (nhóm Không CPAP). Như vậy, nghiên cứu này có hai nhóm bệnh nhân (nhóm CPAP và nhóm Không CPAP) để khảo sát hiệu quả của điều trị bằng CPAP lên huyết áp ở người bệnh THA và NTKNDTN.

**2.5. Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc:** các biến số độc lập và phụ thuộc trong nghiên cứu này được trình bày trong bảng 2.1.

**Bảng 2.1.** Các biến số sử dụng trong nghiên cứu

Tên biến số	Loại biến số	Đo lường
Tuổi	Liên tục	Xác định bằng số năm dương lịch, tính ở thời điểm bệnh nhân được thu nhận vào nghiên cứu.
Giới tính	Định danh	Nam, Nữ
Nghề nghiệp	Định danh	Xác định dựa vào nghề đem lại thu nhập chính cho bệnh nhân, chia thành ba nhóm là lao động chân tay, lao động trí óc và các nghề khác.
Nơi cư trú	Định danh	Xác định dựa vào nơi sinh sống hiện tại của bệnh nhân, chia thành bốn nhóm là thành phố Hồ Chí Minh, các tỉnh thành phía nam, các tỉnh miền trung và các nơi khác.
Cân nặng (kg)	Liên tục	Tính bằng kilogram, xác định vào thời điểm thực hiện đa ký giấc ngủ.
Chiều cao (m)	Liên tục	Tính bằng mét, xác định vào thời điểm thực hiện đa ký giấc ngủ.

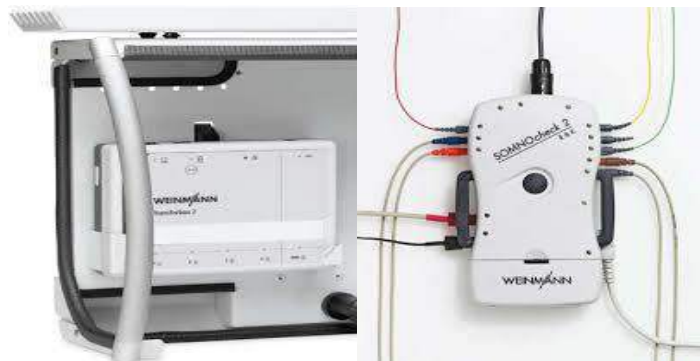
Tên biến số	Loại biến số	Đo lường
Chỉ số khối cơ thể (kg/m <sup>2</sup> ).	Liên tục	Xác định dựa vào công thức cân nặng (đơn vị là kg) chia bình phương chiều cao (đơn vị là m <sup>2</sup> ).
Tình trạng dinh dưỡng	Thứ tự	Dựa trên phân loại của Tổ chức y tế thế giới dành cho vùng châu Á-Thái Bình Dương [67] và chia thành 2 nhóm: “Dư cân hoặc béo phì” (BMI ≥ 23) và “Nhẹ cân hoặc bình thường” (BMI < 23).
Phân nhóm chu vi vòng cổ	Thứ tự	Nguy cơ cao: > 43 cm ở nam và > 41 cm ở nữ. Nguy cơ thấp: ≤ 43 cm ở nam và ≤ 41 cm ở nữ [108].
Phân nhóm chu vi vòng eo	Thứ tự	Nguy cơ cao: ≥ 102 cm ở nam và ≥ 88 cm ở nữ. Nguy cơ thấp: < 102 cm ở nam và < 88 cm ở nữ [108].
Tình trạng hút thuốc lá	Định danh	Chia thành 2 nhóm: “Đang hút” và “Không hút hoặc đã ngưng hút” [30].
Tình trạng uống rượu, bia	Thứ tự	Chia thành 2 nhóm [7]: - Không uống hoặc uống ít: chưa bao giờ uống rượu, bia hoặc chỉ từ 1-4 lần/tháng. - Uống nhiều hoặc rất nhiều: uống rượu, bia ≥ 2 lần/tuần.
Điểm buồn ngủ ban ngày Epworth	Liên tục	Xác định dựa vào thang đo Epworth tại thời điểm nghiên cứu [108].
Các triệu chứng của NTKNDTN	Định danh	Có, Không.
Số thuốc huyết áp đang dùng	Thứ tự	Chia thành 2 nhóm: Dùng ≥ 3 thuốc và Dùng < 3 thuốc.
Tỷ lệ kiểm soát huyết áp	Định danh	Chia thành 2 nhóm: Tốt và Không tốt, theo tiêu chuẩn của Hội tim mạch học quốc gia Việt Nam [8].
Bệnh đòng mắc (đái tháo đường,	Định danh	Có, Không

Tên biến số	Loại biến số	Đo lường
bệnh tim thiếu máu cục bộ, rung nhĩ...)		
Tổng số ngày sử dụng CPAP $\geq 4$ giờ mỗi ngày	Rời	- Dữ liệu xuất từ thẻ nhớ của máy CPAP
Chỉ số giảm-ngưng thở (AHI)	Thứ tự	- Dữ liệu xuất từ thẻ nhớ của máy CPAP, là số lần giảm-ngưng thở trong một giờ ngủ, chia thành 2 nhóm (Không NTKNDTN và NTKNDTN)
Mức độ tuân thủ CPAP	Rời	- Dữ liệu xuất từ thẻ nhớ của máy CPAP
Tác dụng không mong muốn của CPAP	Định danh	- Thu thập bằng cách hỏi người bệnh
Huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, huyết áp trung bình	Liên tục	- Ở T0 (lúc bắt đầu nghiên cứu) và T4 (tái khám lúc kết thúc nghiên cứu): dùng huyết áp liên tục 24 giờ - Ở T1, T2 và T3 (lần tái khám 1, 2 và 3): dùng máy đo huyết áp điện tử

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

### 2.6.1. Trang thiết bị sử dụng trong nghiên cứu

- Máy đo đa ký giấc ngủ Somnolab 2, Weinmann, do Đức sản xuất.



**Hình 2.1:** Máy đo đa ký giấc ngủ Somnolab 2, Weinmann

- Máy Spacelab Healthcare để theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ tại nhà



**Hình 2.2:** Máy theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ Spacelab Healthcare

- Máy thông khí áp lực dương liên tục (CPAP Resmed - hình 2.3), CPAP Philips Respironics - hình 2.4).



**Hình 2.3:** Máy CPAP Resmed



**Hình 2.4:** Máy CPAP Philips Respironics

- Các loại mặt nạ CPAP dùng trong nghiên cứu (hình 2.5 - 2.7):



**Hình 2.5:** mặt nạ mũi-miệng



**Hình 2.6:** mặt nạ mũi



**Hình 2.7:** mặt nạ gói-mũi

## 2.6.2. Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

- **Tăng huyết áp:** được chẩn đoán khi có một trong các tiêu chuẩn sau [8]:

\* Đang dùng thuốc điều trị THA.

\* Có bằng chứng của THA ở các lần thăm khám (huyết áp tâm thu  $\geq 140$  mm Hg và hoặc huyết áp tâm trương  $\geq 90$  mm Hg) và huyết áp được đo đúng quy trình [8].

- **Trũng huyết áp ban đêm:** được xác định dựa vào công thức sau [165]:

$$\frac{(\text{Huyết áp trung bình ban ngày} - \text{Huyết áp trung bình ban đêm}) \times 100}{\text{Huyết áp trung bình ban ngày}}$$

Được xem là có trũng huyết áp ban đêm khi tỷ số trên  $\geq 10\%$  và nếu tỷ số trên  $< 10\%$ , được xem là không có trũng huyết áp ban đêm.

- **Thời gian ban ngày:** được quy ước là từ 6 giờ sáng đến 10 giờ tối.

- **Thời gian ban đêm:** được quy ước là từ 10 giờ tối đến 6 giờ sáng hôm sau.

- **Tiêu chuẩn cho điểm giai đoạn giấc ngủ:** Các tiêu chuẩn cho điểm giai đoạn giấc ngủ, vi thức giấc, cử động cơ thể, biến cố hô hấp... dựa trên khuyến cáo của Viện Hàn Lâm Hoa Kỳ về y học giấc ngủ năm 2012 (AASM 2012) [135].

- **Tiêu chuẩn chẩn đoán NTKNDTN [108]:** có triệu chứng buồn ngủ ban ngày quá mức (điểm Epworth  $> 10$ ) và chỉ số giảm thở-ngưng thở từ 5 lần trở lên trong một giờ ngủ (AHI  $\geq 5$ ).

- **Tiêu chuẩn phân độ nặng của NTKNDTN [51]:** độ nặng của NTKNDTN được xác định dựa trên chỉ số giảm-ngưng thở (AHI) như sau:

Bình thường: AHI  $< 5$  lần giảm-ngưng thở trong 1 giờ ngủ

Nhẹ: AHI từ 5 đến 14,9 lần giảm-ngưng thở trong 1 giờ ngủ

Trung bình: AHI từ 15 đến 30 lần giảm-ngưng thở trong 1 giờ ngủ

Nặng: AHI  $> 30$  lần giảm-ngưng thở trong 1 giờ ngủ

**- Tiêu chuẩn kiểm soát tốt huyết áp [8]:**

+ Dựa trên theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ: khi có cả ba tiêu chuẩn sau:

Bình quân huyết áp ban ngày < 135/85 mmHg

Bình quân huyết áp ban đêm < 120/70 mmHg

Bình quân huyết áp 24 giờ < 130/80 mmHg

+ Dựa trên đo huyết áp tại phòng khám: khi huyết áp tâm thu < 140 mmHg và huyết áp tâm trương < 90 mmHg.

**- Tiêu chuẩn tuân thủ thở CPAP:** sử dụng CPAP ít nhất 4 giờ mỗi đêm và ít nhất 70% thời gian [83] [167].

**2.6.3. Định nghĩa các biến số trong nghiên cứu**

Các biến số được định nghĩa dựa trên định nghĩa của các hướng dẫn điều trị hiện có và các yếu tố dữ liệu căn bản được sử dụng thường xuyên trong các nghiên cứu có liên quan đến NTKNDTN và THA. Phương pháp đo lường các biến số được trình bày ở bảng 2.1.

**- Các đặc điểm dân số học, gồm**

+ Tuổi.

+ Giới tính.

+ Nghề nghiệp.

+ Nơi cư trú.

**- Các đặc điểm nhân trắc học, gồm**

+ Cân nặng.

+ Chiều cao.

Cân nặng và chiều cao của bệnh nhân được đo trên cùng một cân, và một thước đo hiệu Shanghai China, do tác giả của nghiên cứu này thực hiện. Người bệnh được yêu cầu mặc đồ nhẹ và đứng tư thế thẳng, không mang giày dép.

+ Chỉ số khối cơ thể (BMI).

Tình trạng dinh dưỡng: được đánh giá dựa trên chỉ số khối cơ thể (BMI), theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới dành cho vùng châu Á-Thái Bình Dương [67] như sau:

Nhẹ cân:	$BMI < 18,5$ .
Bình thường:	$18,5 \leq BMI < 23$ .
Dư cân:	$23 \leq BMI < 25$ .
Béo phì:	$BMI \geq 25$ .

+ Chu vi vòng cổ: được đo ngang mức sụn giáp và người bệnh ở tư thế ngồi ghế dựa. Chu vi vòng cổ trên 43 cm ở nam và trên 41 cm ở nữ được xem là có nguy cơ cao bị NTKNDTN [108].

+ Chu vi vòng eo: được đo vào cuối thì thở ra bình thường. Vị trí đo là mặt phẳng ngang, giữa bờ dưới xương sườn thấp nhất và mào chậu cùng bên [13]. Chu vi vòng eo  $\geq 102$  cm ở nam và  $\geq 88$  cm ở nữ được xem là có nguy cơ cao bị NTKNDTN [108].

**- Các đặc điểm lâm sàng, gồm**

**Tình trạng hút thuốc lá** được phân chia thành các loại sau [30]:

+ Đang hút (current smoker): đã có hút ít nhất 100 điếu thuốc lá suốt cuộc đời và đang hút thuốc lá tại thời điểm nghiên cứu.

+ Ngưng hút (former smoker): đã có hút ít nhất 100 điếu thuốc lá suốt cuộc đời và không hút thuốc lá tại thời điểm nghiên cứu.

+ Không bao giờ hút (never smoker): không bao giờ hút thuốc hoặc hút dưới 100 điếu thuốc lá suốt cuộc đời và không hút thuốc lào hay xì gà.

+ Số gói-năm (Pack-Year), tính bằng công thức:

(số điếu thuốc lá hút trong một ngày X số năm hút thuốc lá)/20.

**Tình trạng uống rượu, bia:** được khảo sát bằng cách hỏi mức độ uống rượu, bia của bệnh nhân trong bốn tháng vừa qua và phân chia thành các mức độ sau [7]:

- + Chưa bao giờ uống rượu, bia.
- + Uống rượu, bia  $\leq 1$  lần/tháng.
- + Uống rượu, bia 2 - 4 lần/tháng.
- + Uống rượu, bia 2 - 3 lần/tuần.
- + Uống rượu, bia  $\geq 4$  lần/tuần.

Nhóm chưa bao giờ uống rượu, bia hoặc uống rượu, bia từ 1-4 lần/tháng được xếp vào nhóm “không uống rượu, bia hoặc uống rượu, bia ít”.

Nhóm uống rượu, bia 2 - 3 lần/tuần hoặc uống rượu, bia  $\geq 4$  lần/tuần được xếp vào nhóm uống rượu, bia nhiều hoặc rất nhiều.

**Điểm buồn ngủ ban ngày Epworth:** được đánh giá dựa vào thang đo Epworth tại thời điểm nghiên cứu (đã đề cập ở bảng 1.2).

**Các triệu chứng gợi ý NTKNDTN:** được ghi nhận trong nghiên cứu là “có triệu chứng” khi tần suất xuất hiện từ ba ngày (hoặc đêm) trở lên trong một tuần [113]:

- + Ngáy to: triệu chứng ngáy được xác định bằng cách hỏi người ngủ chung hoặc một thành viên sống chung với người bệnh. Trong trường hợp người bệnh đến khám một mình, tác giả nghiên cứu sẽ thu thập thông tin này từ người ngủ chung hoặc một thành viên sống chung với người bệnh qua điện thoại. Mức độ ngáy được phân loại theo thang đánh giá của Stanford [161] (bảng 2.2). Trong nghiên cứu này, ngáy to được quy ước là từ 7 điểm trở lên theo thang đánh giá ngáy của Stanford [161].

**Bảng 2.2.** Phân loại ngáy theo Stanford [161]

“*Nguồn: Thuler E R, 2002*” [161]

<b>Điểm</b>	<b>0</b>	<b>1 – 3</b>	<b>4 – 6</b>	<b>7 – 9</b>	<b>10</b>
<b>Phân loại</b>	<b>Không ngáy</b>	<b>Ngáy nhẹ</b>	<b>Ngáy trung bình</b>	<b>Ngáy nặng</b>	<b>Ngáy rất nặng</b>
<p>- 0 điểm: không ngáy</p> <p>- 1 – 3 điểm: ngáy nhẹ (không làm phiền người ngủ chung phòng)</p> <p>- 4 – 6 điểm: ngáy trung bình (làm phiền người ngủ chung phòng)</p> <p>- 7 – 9 điểm: ngáy nặng (làm phiền người ngủ ở phòng khác)</p> <p>- 10 điểm: ngáy rất nặng (người ngủ chung phòng phải qua ngủ ở phòng khác)</p>					

+ Ngưng thở được chứng kiến: được xác định bằng cách hỏi người ngủ chung với người bệnh. Trong trường hợp người bệnh đến khám một mình, tác giả nghiên cứu sẽ thu thập thông tin này từ người ngủ chung với người bệnh qua điện thoại.

+ Các triệu chứng khác (Tiểu đêm ít nhất một lần mỗi đêm, Khô miệng khi thức dậy, Ngộp thở về đêm, Nhức đầu buổi sáng): được thu thập bằng cách hỏi người bệnh.

#### **Đặc điểm huyết áp trước điều trị:**

+ Số thuốc hạ áp người bệnh sử dụng trong vòng 1 tháng qua được thu thập dựa vào hồ sơ của người bệnh và hoặc hỏi người bệnh.

+ Các loại thuốc hạ áp người bệnh đang sử dụng được thu thập dựa vào hồ sơ của người bệnh và hoặc hỏi người bệnh.

+ Tình trạng kiểm soát tốt huyết áp: được thu thập dựa trên số đo huyết áp tại thời điểm T0, T1, T2, T3 và T4. Tiêu chuẩn kiểm soát tốt huyết

áp dựa theo khuyến cáo về chẩn đoán, điều trị và dự phòng tăng huyết áp năm 2018 của Hội tim mạch học quốc gia Việt Nam [8].

**Bệnh đồng mắc:** được định nghĩa là bệnh lý xảy ra đồng thời với NTKNDTN, có thể có hay không có mối liên quan nhân quả với NTKNDTN. Bệnh đồng mắc được thu thập bằng cách ghi nhận tất cả các bệnh đồng mắc được liệt kê trong hồ sơ y khoa của bệnh nhân. Việc chẩn đoán một bệnh đồng mắc được xác nhận bằng cách rà soát các loại thuốc bệnh nhân đang sử dụng, hoặc từ các xét nghiệm xác định có sẵn từ hồ sơ y khoa của bệnh nhân và loại trừ những bệnh đã hoàn toàn hồi phục.

+ Đái tháo đường: được chẩn đoán khi có một trong các tiêu chuẩn sau: Có tiền sử đái tháo đường, dù có đang điều trị hay không đang điều trị bằng thuốc hạ đường huyết.

Thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ [105], như sau: (1) HbA1c  $\geq$  6,5%. Xét nghiệm này phải được thực hiện ở phòng thí nghiệm được chuẩn hóa theo tiêu chuẩn quốc tế. (2) Đường huyết tương lúc đói  $\geq$  126 mg/dL (7 mmol/L) sau một đêm nhịn đói ít nhất 8 giờ. (3) Đường huyết tương bất kỳ  $\geq$  200mg/dL (11,1 mmol/L) kèm triệu chứng tăng đường huyết. (4) Đường huyết tương 2 giờ sau uống 75g Glucose  $\geq$  200mg/dL. Các xét nghiệm chẩn đoán đái tháo đường nên được lập lại để xác định chẩn đoán, trừ trường hợp đã quá rõ như có triệu chứng tăng đường huyết kinh điển.

+ Bệnh tim thiếu máu cục bộ: được chẩn đoán khi có một trong các tiêu chuẩn sau [53]:

Cơn đau thắt ngực điển hình.

Nhồi máu cơ tim đã được chẩn đoán.

Hẹp  $\geq 70\%$  động mạch vành thượng tâm mạc hoặc hẹp  $\geq 50\%$  thân chung động mạch vành.

Nghiệm pháp gắng sức dương tính.

+ Rung nhĩ: được chẩn đoán dựa vào các đặc điểm trên điện tâm đồ, như sau [6]:

Sóng P biến mất được thay thế bởi những sóng lặn tẩn gọi là sóng f.

Tần số sóng f không đều, từ 300 - 600 chu kỳ/phút.

Các sóng f rất khác nhau về hình dạng, biên độ, thời gian.

Nhịp thất rất không đều về tần số (các khoảng RR dài ngắn khác nhau), và rất không đều về biên độ (biên độ sóng R thay đổi cao thấp khác nhau).

+ Rối loạn lipid máu: khi có một trong các tiêu chuẩn sau [151]:

(1) cholesterol toàn phần  $\geq 200$  mg/dL (5,18 mmol/l); (2) LDL-C  $\geq 100$  mg/dL (2,6 mmol/l); (3) HDL-C  $< 40$  mg/dL (1,03 mmol/l) ở nam và  $< 50$  mg/dL (1,29 mmol/l) ở nữ; (4) triglyceride  $\geq 150$  mg/dL (1,7 mmol/l) hoặc hiện đang điều trị thuốc hạ lipid máu.

+ Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản: được chẩn đoán khi có một trong các tiêu chuẩn sau [66]:

Triệu chứng lâm sàng điển hình và đáp ứng với điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton.

Có biến chứng của trào ngược dạ dày-thực quản qua nội soi dạ dày-thực quản (chợt thực quản, Barette thực quản).

- **Mất theo dõi:** bệnh nhân được xem là bị mất theo dõi khi tác giả nghiên cứu đã 3 lần gọi điện thoại, nhắn tin hoặc email nhưng không trả lời.

#### 2.6.4. Các biện pháp hạn chế sai số

Nghiên cứu này đã hạn chế sai số bằng những cách sau:

- Định nghĩa rõ ràng, cụ thể các biến số nghiên cứu và phương pháp đo lường các biến số.
- Định nghĩa rõ ràng tiêu chuẩn chẩn đoán.
- Quy trình hỏi bệnh sử, thăm khám, thu thập thông tin theo mẫu bệnh án thống nhất.
- Tuân thủ tiêu chuẩn chọn bệnh, tiêu chuẩn loại trừ và quy trình nghiên cứu.
- Kết quả đa ký giấc ngủ được diễn giải bởi các bác sĩ đã được huấn luyện về y học giấc ngủ, đồng thời Đơn vị rối loạn giấc ngủ Khoa thăm dò chức năng Hô hấp Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đã thực hiện quy trình kiểm soát sai lệch kết quả đa ký giấc ngủ bằng cách Trưởng Đơn vị rối loạn giấc ngủ sẽ kiểm tra ngẫu nhiên 5 ca đa ký giấc ngủ mỗi tháng và kết quả không được khác biệt hơn 10%.
- Kiểm soát các yếu tố gây nhiễu bằng cách sử dụng hồi quy Logistic đa biến và hồi quy tuyến tính đa biến trong giai đoạn phân tích.

## **2.7. Quy trình thực hiện nghiên cứu**

- Bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh, không có tiêu chuẩn loại trừ và đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được giải thích kỹ giấy chấp thuận tham gia nghiên cứu.
- Nghiên cứu viên hiện diện vào đêm thực hiện đa ký giấc ngủ để thu thập các thông tin về dân số học, nhân trắc học và các đặc điểm lâm sàng theo phiếu thu thập số liệu (phụ lục 1).
- Thực hiện đa ký giấc ngủ: Người bệnh được thực hiện đa ký giấc ngủ bởi các kỹ thuật viên của Đơn vị rối loạn giấc ngủ Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh bằng hệ thống SOMNolab 2, WEINMANN, do Đức sản xuất. Hệ thống này được xếp vào nhóm 1 theo tiêu chuẩn của Viện Hàn Lâm Hoa Kỳ về y học giấc ngủ (AASM) [135]. Máy loại này không thể mang xách tay. Để chẩn đoán, người bệnh cần ngủ lại một đêm ở Đơn vị Rối loạn

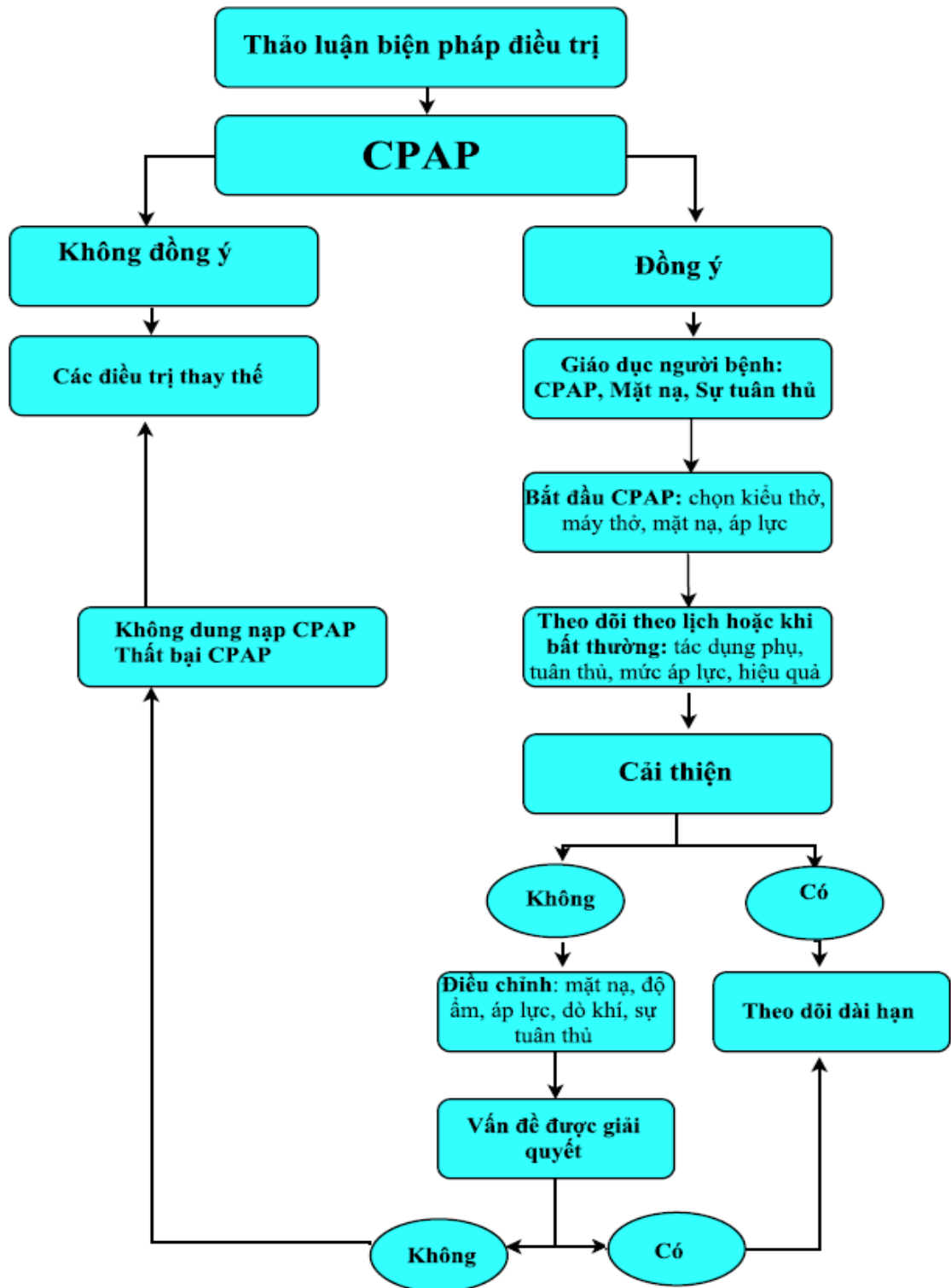
giác ngủ của Bệnh viện Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh, dưới sự theo dõi của kỹ thuật viên. Tất cả các thông số theo dõi đều được hiển thị trên màn hình theo thời gian thực và được lưu trữ vào ổ cứng của máy tính.

- Nghiên cứu viên sẽ giải thích kết quả đa ký giấc ngủ và các biện pháp điều trị cho người bệnh vào buổi sáng ngày hôm sau (sau đêm thực hiện đa ký giấc ngủ). Các thông tin về biến chứng của NTKNĐTĐN nếu không được điều trị, các biện pháp điều trị không dùng thuốc cho NTKNĐTĐN (giảm cân nếu béo phì, ngưng hút thuốc lá, ngưng uống rượu bia và những lời khuyên về vệ sinh giấc ngủ) và các phương pháp điều trị đặc hiệu cho NTKNĐTĐN (dụng cụ đẩy hàm dưới ra trước, CPAP, phẫu thuật đường hô hấp trên), ưu điểm, hạn chế và chi phí... của từng phương pháp cũng được nghiên cứu viên cung cấp cho người bệnh. Việc lựa chọn biện pháp điều trị đặc hiệu cho NTKNĐTĐN sẽ do chính bệnh nhân tự quyết định.

- Tất cả bệnh nhân NTKNĐTĐN mức độ trung bình đến nặng ( $AHI \geq 15$ ) được mời tham gia vào nghiên cứu đoàn hệ của cùng tác giả. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu đoàn hệ được kiểm soát huyết áp bằng thuốc hạ áp. Thuốc điều trị bệnh THA và các bệnh đồng mắc được điều chỉnh dựa trên phác đồ điều trị của Bệnh viện Nhân dân 115 [1]. Tùy vào lựa chọn và ưa thích của bệnh nhân về biện pháp điều trị cho NTKNĐTĐN, nghiên cứu viên sẽ có các hướng dẫn phù hợp cho bệnh nhân. Ở người bệnh NTKNĐTĐN không dung nạp CPAP hoặc không lựa chọn liệu pháp CPAP, nghiên cứu viên sẽ tư vấn cho người bệnh các biện pháp điều trị thay thế như dụng cụ đẩy hàm dưới ra trước hoặc phẫu thuật đường hô hấp trên ...

- Người bệnh NTKNĐTĐN mức độ trung bình đến nặng ( $AHI \geq 15$ ), đồng ý tham gia thiết kế đoàn hệ và lựa chọn điều trị đặc hiệu với CPAP được đưa vào nhóm CPAP.

- Người bệnh NTKNDTN mức độ trung bình đến nặng ( $AHI \geq 15$ ), đồng ý tham gia thiết kế đoàn hệ và không chọn biện pháp điều trị đặc hiệu nào, được đưa vào nhóm Không CPAP.
- Điều trị CPAP trong nghiên cứu này tuân theo hướng dẫn của Phác đồ điều trị CPAP tại Đơn vị rối loạn giấc ngủ - Bệnh viện Đại Học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh. Quy trình điều trị CPAP tại Bệnh viện Đại Học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh dựa trên khuyến cáo của Viện Hàn Lâm Hoa Kỳ về y học giấc ngủ năm 2009 [51] và được thể hiện ở sơ đồ 2.1. Trong đó, giáo dục người bệnh về những vấn đề liên quan đến điều trị CPAP có vai trò rất quan trọng.



Sơ đồ 2.1. Phác đồ điều trị CPAP ở người bệnh NTKNDTN  
 “Nguồn: Epstein LJ, 2009” [51]

- Định mức áp lực CPAP:

Các kiểu thở áp lực dương thường được sử dụng trong điều trị NTKNĐTĐN là (1) áp lực đường dẫn khí dương liên tục, hằng định (Fixed CPAP); (2) áp lực đường dẫn khí dương liên tục, tự điều chỉnh (Auto-CPAP) và (3) áp lực đường dẫn khí dương hai mức (BiPAP). Kiểu thở áp lực dương liên tục, hằng định cung cấp một mức áp lực dương như nhau trong cả thì hít vào và thở ra, hằng định suốt đêm nên làm bệnh nhân khó dung nạp. Kiểu thở áp lực dương liên tục, tự điều chỉnh cung cấp một áp lực dương như nhau trong cả thì hít vào và thở ra nhưng khác với fixed CPAP, mức áp lực được điều chỉnh liên tục suốt đêm, tùy thuộc vào mức độ hẹp đường dẫn khí trên của người bệnh để có mức áp lực thấp nhất mà vẫn duy trì được trạng thái mở của đường dẫn khí nhằm làm cho người bệnh dễ chịu hơn và tăng sự tuân thủ với điều trị [27]. Không có bằng chứng nào cho thấy BiPAP tốt hơn CPAP trong điều trị NTKNĐTĐN nhưng giá thành lại cao hơn nhiều [134].

Mức áp lực CPAP phù hợp cho từng người bệnh NTKNĐTĐN được xác định bằng cách định áp lực. Định mức áp lực CPAP nhằm xác định mức áp lực có hiệu quả nhất trên chỉ số giảm-ngưng thở, trên các triệu chứng của NTKNĐTĐN (buồn ngủ ban ngày quá mức, ngáy...) và không gây khó chịu cho người bệnh nhằm giúp bệnh nhân tuân thủ tốt. Tại Đơn vị rối loạn giấc ngủ Bệnh viện Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh, việc định mức áp lực CPAP được thực hiện tại nhà bệnh nhân với máy Auto-CPAP. Người bệnh đồng ý điều trị bằng máy Auto-CPAP hoặc Fixed CPAP đều được định mức áp lực tại nhà bằng Auto-CPAP nhằm làm giảm chi phí do người bệnh không phải đến bệnh viện ngủ đêm thứ hai. Thông tin có được từ máy Auto-CPAP được dùng để cài đặt áp lực cho người bệnh dùng máy fixed-CPAP. Nghiên cứu sinh tham gia trực tiếp vào quá trình định mức áp lực CPAP và tư vấn lựa chọn mặt nạ CPAP cho bệnh nhân. Thời gian định chuẩn từ 7 đến 14

ngày. Mức áp lực có hiệu quả được xác định dựa vào chỉ số P95 (đối với máy CPAP Resmed) hoặc P90 (đối với máy CPAP Philips Respironics) được ghi nhận trong phần mềm của máy. Đây là áp lực có hiệu quả trong khoảng 90-95% thời gian ngủ của bệnh nhân [97]. Mục đích định áp lực CPAP là [87]:

+ **Giảm trị số AHI:**

Tối ưu:  $AHI < 5$  lần/giờ.

Tốt:  $AHI < 10$  lần/giờ hay  $AHI < 50\%$  AHI cơ bản khi AHI cơ bản  $< 15$  lần/giờ.

Đủ:  $AHI > 10$  lần/giờ nhưng dưới 75% AHI cơ bản.

+ **Cải thiện triệu chứng** của ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn: buồn ngủ ban ngày, ngáy to, ngộp thở đêm...

+ **Bệnh nhân tuân thủ điều trị:** bệnh nhân sử dụng CPAP ít nhất 4 giờ mỗi đêm và ít nhất 70% thời gian.

- Hướng dẫn bệnh nhân chọn máy CPAP: Hiện tại, trên thị trường có nhiều loại máy CPAP khác nhau, với giá thành từ 30 đến 49 triệu. Khi người bệnh lựa chọn liệu pháp CPAP, nghiên cứu viên sẽ tư vấn cho người bệnh về tác dụng và hiệu quả của CPAP trong NTKNDTN, các loại máy CPAP thường dùng (bảng 2.3) và giá thành, các loại mặt nạ CPAP, chế độ bảo hành, sự cần thiết phải điều trị CPAP dài hạn, các tác dụng không mong muốn của CPAP và cách giải quyết (bảng 2.4). Trước khi mua máy, tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu này đều được dùng thử CPAP của Resmed hoặc Philips Respironics từ một tuần đến một tháng (chi phí năm trăm ngàn đồng) nhằm chọn được máy CPAP và mặt nạ phù hợp nhất cho việc sử dụng dài hạn. Trên cơ sở đó, bệnh nhân sẽ chọn máy CPAP phù hợp với điều kiện kinh tế và sở thích của họ.

**Bảng 2.3.** Các loại máy CPAP thường dùng trong NTKNDTN

Nhà sản xuất	Resmed	Philips Respironics	DeVibiss	Fisher and Paykel
Trọng lượng	2 – 3kg	2 – 3kg	2 – 3kg	2kg
Áp lực (cm nước)	4 – 20	4 – 20	4 – 20	4 – 20
Tiếng ồn	27 dbA	26 dbA	26 dbA	28 dbA
Thời gian bảo hành	2 năm	2 năm	5 năm	2 năm
Giá thành (từ 30 đến 49 triệu)	Tùy fixed hay auto-CPAP	Tùy fixed hay auto-CPAP	Tùy fixed hay auto-CPAP	Tùy fixed hay auto-CPAP
Văn phòng tại Việt Nam	Có	Có	Chưa có	Chưa có

**Bảng 2.4.** Tác dụng không mong muốn của CPAP và cách giải quyết

“Nguồn: Dany B, 2010” [4]

Tác dụng không mong muốn	Cách giải quyết
Nghẹt mũi, khô mũi, sổ mũi, chảy máu mũi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bật bộ phận tạo ẩm, tăng mức ẩm để làm ẩm không khí</li> <li>- Rửa mũi bằng nước muối sinh lý</li> <li>- Dùng kháng histamin nếu cần</li> </ul>
Dò khí do mặt nạ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Xem lại loại và kích cỡ mặt nạ</li> <li>- Hướng dẫn lại người bệnh cách đeo mặt nạ</li> </ul>
Dò khí qua miệng	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Điều trị sung huyết mũi nếu có</li> <li>- Làm ẩm luồng khí hít vào</li> <li>- Sử dụng mặt nạ mũi-miệng hoặc dây cố định cằm</li> </ul>

<b>Tác dụng không mong muốn</b>	<b>Cách giải quyết</b>
Tổn thương da do mặt nạ	- Giảm độ siết của dây nịt đầu - Đổi loại mặt nạ khác
Khô miệng	- Sử dụng bộ phận làm ẩm và ẩm luồng khí hít vào - Sử dụng mặt nạ mũi-miệng
Khô hoặc khó chịu ở mắt	- Mặt nạ bị dò khí hoặc quá chặt: chỉnh lại dây nịt đầu, thay mặt nạ nếu cần
Khó chịu do áp lực máy CPAP	- Sử dụng chế độ tăng dần áp lực (áp lực máy bơm vào đường thở tăng dần, từ áp lực thấp đến áp lực mong muốn trong một thời gian định trước (thường là 20 phút))
Hội chứng sợ chụp kín	- Sử dụng mặt nạ mũi hoặc gối mũi - Tư vấn kỹ cho người bệnh
Chứng nuốt hơi	- Điều chỉnh lại mức áp lực

- Lịch theo dõi: Người bệnh tham gia thiết kế đoàn hệ tiến cứu được theo dõi 4 lần theo lịch bên dưới hoặc khi có bất thường:

**T1:** 1 tháng sau T0 (lúc bắt đầu nghiên cứu);

**T2:** 3 tháng sau T1  $\pm$  2 tuần;

**T3:** 4 tháng sau T2  $\pm$  2 tuần;

**T4:** 4 tháng sau T3  $\pm$  2 tuần.

- Các thông số được đánh giá ở mỗi lần tái khám:

**Theo dõi huyết áp:**

+ Ở thời điểm T0 (lúc bắt đầu nghiên cứu) và thời điểm T4 (tái khám lúc kết thúc nghiên cứu): huyết áp được theo dõi bằng huyết áp liên tục 24 giờ.

Người bệnh được theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ tại nhà bằng máy Spacelab Healthcare. Nghiên cứu viên là người gắn, tháo máy và đọc kết quả theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ. Máy được gắn ở cánh tay không thuận, được cài đặt để đo mỗi 30 phút vào ban ngày (từ 6 giờ sáng đến 10 giờ tối) và mỗi 60 phút vào ban đêm (từ 10 giờ tối đến 6 giờ sáng hôm sau). Các trị số được đánh giá là bình quân huyết áp tâm thu, bình quân huyết áp tâm trương và bình quân huyết áp trung bình 24 giờ, ban ngày và ban đêm. Các tiêu chuẩn theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ trong nghiên cứu này tuân theo khuyến cáo của Hội tăng huyết áp Châu Âu năm 2013 [116].

+ Ở các thời điểm tái khám T1, T2 và T3: huyết áp được theo dõi bằng đo huyết áp tại bệnh viện với máy đo huyết áp điện tử (ở bắp tay) hiệu Microlife BP 3NZ1-1P bởi chính nghiên cứu viên. Trong mỗi lần khám, sau khi được ngồi nghỉ ít nhất là 5 phút, người bệnh được đo huyết áp 3 lần ở tư thế ngồi ghé tựa, mỗi lần cách nhau 5 phút. Kết quả cuối cùng là trung bình cộng của cả ba lần đo.

**Điều chỉnh thuốc hạ áp:** Trong quá trình nghiên cứu, nếu bệnh nhân có HATT ban ngày  $\geq 160$  mmHg và hoặc HATTr ban ngày  $\geq 100$  mmHg hoặc bệnh nhân có các triệu chứng của tụt huyết áp thì nghiên cứu viên sẽ đánh giá lại về mức độ thay đổi lối sống và tuân thủ điều trị dùng thuốc của bệnh nhân, đồng thời xem xét thay đổi phác đồ điều trị thuốc hạ áp phù hợp với tình trạng bệnh.

**Số thuốc hạ áp đang sử dụng.**

**Các điều trị khác.**

**Các thông tin liên quan đến điều trị CPAP ở nhóm CPAP:**

+ Loại mặt nạ CPAP được sử dụng.

+ Số ngày sử dụng CPAP  $\geq 4$  giờ: trích từ thẻ nhớ của máy CPAP.

- + Tổng số ngày sử dụng CPAP: trích từ thẻ nhớ của máy CPAP.
- + Bình quân số giờ sử dụng CPAP mỗi ngày: trích từ thẻ nhớ của máy CPAP.
- + Mức độ tuân thủ CPAP: đánh giá dựa vào thiết bị đo thời gian sử dụng được gắn trong máy CPAP của người bệnh.
- + Trị số giảm-ngưng thở (AHI): trích từ thẻ nhớ của máy CPAP.
- + Tác dụng không mong muốn của CPAP: thu thập bằng cách hỏi người bệnh.

**Ở thời điểm T4 (tái khám lúc kết thúc nghiên cứu),** bệnh nhân được thu thập thêm các thông tin sau:

+ **Các đặc điểm nhân trắc học**

Cân nặng, chiều cao

Chu vi vòng cổ

Chu vi vòng eo

+ **Các đặc điểm lâm sàng:**

Tình trạng hút thuốc lá

Tình trạng uống rượu, bia

Điểm buồn ngủ ban ngày EPWORTH

Sự cải thiện của trũng huyết áp ban đêm

Số lượng thuốc hạ áp đang dùng

Mức độ tuân thủ với điều trị THA: được định nghĩa là khi người bệnh sử dụng > 80% liều thuốc kê đơn [57].

## **2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu**

- Số liệu được xử lý và phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0, và được trình bày trong các bảng, biểu và đồ thị.
- Phân phối bình thường của các biến được xác định bằng test Shapiro-Wilk.

- Số liệu được tóm tắt và trình bày dưới dạng tỉ lệ (đối với các biến số rời/định tính); số trung bình toán học và độ lệch chuẩn (đối với các biến số liên tục có phân phối bình thường); số trung vị đối với các biến số liên tục có phân phối không bình thường.
- Sử dụng phép kiểm Chi bình phương ( $\chi^2$ ) để kiểm định mối liên hệ giữa các biến số rời hoặc định tính và tính OR để xác định sức mạnh mối liên quan.
- Sử dụng phép kiểm Student (t-test) để so sánh trung bình của 2 dân số (trường hợp biến số liên tục và phân phối bình thường).
- Sử dụng phép kiểm số trung vị (Median test) để so sánh số trung vị của 2 dân số (trường hợp biến số liên tục và có phân phối không bình thường).
- Phân tích hồi quy Logistic đa biến được thực hiện với phần mềm SPSS 22.0 để kiểm soát các yếu tố có khả năng gây nhiễu trong mối liên quan giữa NTKNĐTĐN với các đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng. Phân tích được tiến hành với các biến số thuộc các đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng mà trong phân tích đơn biến về mối liên quan với tình trạng NTKNĐTĐN có  $p < 0,2$ .
- Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến được sử dụng để kiểm soát các yếu tố có khả năng gây nhiễu đến hiệu quả của CPAP lên các hiệu số huyết áp ban đêm, hiệu số huyết áp ban ngày và hiệu số huyết áp 24 giờ ở thời điểm T4.
- Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## **2.9. Đạo đức trong nghiên cứu**

Nghiên cứu này đã được chấp thuận (cho phép) của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh, số 198/ĐHYD-HĐ ngày 16 tháng 12 năm 2013.

Đây là một nghiên cứu quan sát, không làm tổn hại tinh thần, thể xác đối tượng nghiên cứu. Tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được giải thích về sự cần thiết và mục đích của nghiên cứu, lợi ích của việc tham gia

ngiên cứu, quy trình nghiên cứu, và tự nguyện ký giấy đồng ý tham gia nghiên cứu. Các thông tin liên quan đến người bệnh đều được bảo mật và chỉ dùng cho mục đích nghiên cứu. Bệnh nhân có quyền tham gia hoặc từ chối tham gia nghiên cứu mà không ảnh hưởng đến việc điều trị của họ.

Tác giả nghiên cứu đã tuân thủ chặt chẽ quy trình nghiên cứu. Các chỉ định cận lâm sàng đều cần thiết cho việc theo dõi và điều trị bệnh nhân theo đúng chỉ định điều trị. Chi phí đo đa ký giấc ngủ và điều trị bằng CPAP là do bệnh nhân chi trả. Chi phí theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ là do nghiên cứu viên chi trả.

### CHƯƠNG 3

#### KẾT QUẢ

Trong thời gian từ 1/2014 đến tháng 1/2017, nghiên cứu này chọn được 167 bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức. Có 13 bệnh nhân rút lại sự đồng ý tham gia nghiên cứu vì các lý do sau:

- Chưa đủ điều kiện kinh tế để thực hiện đa ký giấc ngủ (7 bệnh nhân).
- Có công việc đột xuất vào ngày hẹn thực hiện đa ký giấc ngủ (4 bệnh nhân).
- Lý do khác (2 bệnh nhân).

Như vậy, còn lại 154 người bệnh đồng ý thực hiện đa ký giấc ngủ và tham gia vào nghiên cứu cắt ngang, với kết quả như sau:

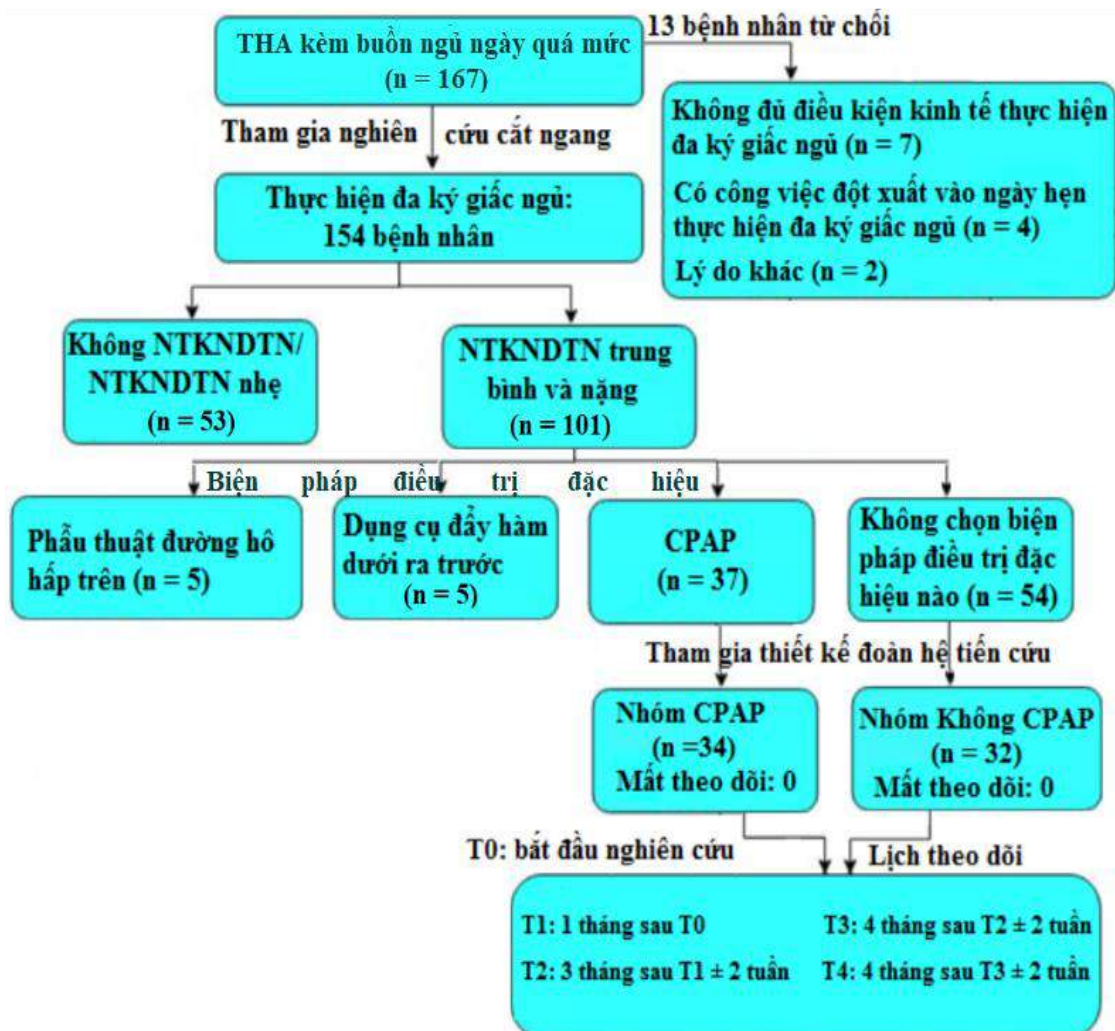
- 53 người bệnh không bị ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn (NTKNDTN) hoặc bị NTKNDTN mức độ nhẹ.
- 101 người bệnh bị ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn (NTKNDTN) mức độ trung bình hoặc nặng.

Ở thiết kế đoàn hệ tiến cứu: từ 101 người bệnh bị ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn (NTKNDTN) mức độ trung bình hoặc nặng tham gia vào nghiên cứu cắt ngang trước đó, sau khi được tư vấn các biện pháp điều trị NTKNDTN và mời tham gia nghiên cứu đoàn hệ, kết quả thu được như sau:

- 5 bệnh nhân không tham gia nghiên cứu đoàn hệ và chọn điều trị đặc hiệu cho NTKNDTN bằng phương pháp phẫu thuật đường hô hấp trên.
- 5 bệnh nhân không tham gia nghiên cứu đoàn hệ và chọn điều trị đặc hiệu cho NTKNDTN bằng dùng dụng cụ đẩy hàm dưới ra trước.

- 37 bệnh nhân chọn biện pháp điều trị đặc hiệu bằng CPAP, trong đó có 34 bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu đoàn hệ và được đưa vào “Nhóm CPAP”.
- 54 bệnh nhân không chọn biện pháp điều trị đặc hiệu nào cho NTKNDTN, trong đó có 32 bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu đoàn hệ và được đưa vào nhóm “Không CPAP”

Quy trình thực hiện nghiên cứu được thể hiện ở sơ đồ 3.1. Kết quả nghiên cứu sẽ được trình bày theo thứ tự của các mục tiêu chuyên biệt.



**Sơ đồ 3.1.** Quy trình thực hiện nghiên cứu

Ở nhóm tham gia thiết kế đoàn hệ tiến cứu, người bệnh được đo huyết áp liên tục 24 giờ tại 2 thời điểm: Lần 1 là sau khi được chẩn đoán NTKNDTN và lần 2 là ở thời điểm T4.

### 3.1. TẦN SUẤT NTKNDTN Ở BỆNH NHÂN TĂNG HUYẾT ÁP KÈM BUỒN NGỦ BAN NGÀY QUÁ MỨC

#### 3.1.1. Đặc điểm chính về dân số học, nhân trắc học và lâm sàng ở bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức

**Bảng 3.1.** Đặc điểm chính về dân số học, nhân trắc học và lâm sàng ở bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức

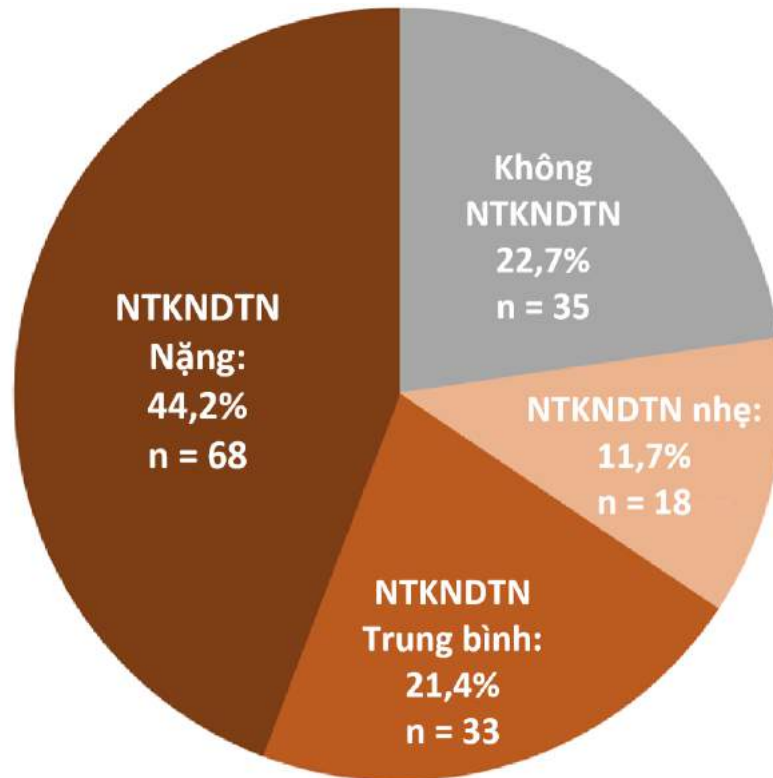
	Cả hai nhóm (n = 154) (Tần số, %)	NTKNDTN (n <sub>1</sub> = 119) (Tần số, %)	Không NTKNDTN (n <sub>2</sub> = 35) (Tần số, %)	P
- Tuổi trung bình (năm) ± ĐLC	51,5 ± 11,7	51,9 ± 11,8	50 ± 11,6	0,4 <sup>(1)</sup>
- Nam	111 (72,1)	93 (78,2)	18 (51,4)	<b>0,002</b> <sup>(2)</sup>
- Nữ	43 (27,9)	26 (21,8)	17 (48,6)	
- Nghề lao động trí óc	61 (39,6)	49 (41,2)	12 (34,3)	0,5 <sup>(2)</sup>
- Nghề khác	93 (60,4)	70 (58,8)	23 (65,7)	
- Sống ở thành phố Hồ Chí Minh	98 (63,6)	76 (63,9)	22 (62,9)	0,9 <sup>(2)</sup>
- Sống ngoài Thành phố Hồ Chí Minh	56 (36,4)	43 (36,1)	13 (37,1)	
- Chỉ số khối cơ thể (BMI) trung bình ± ĐLC (kg/m <sup>2</sup> )	26,6 ± 3,9	26,9 ± 3,8	25,3 ± 4,2	<b>0,03</b> <sup>(1)</sup>
- Chu vi vòng cổ trung bình ± ĐLC (cm)	40,1 ± 3,7	40,8 ± 3,6	37,9 ± 3,3	< <b>0,05</b> <sup>(1)</sup>
- Chu vi vòng eo trung bình ± ĐLC (cm)	95,3 ± 9,8	96,7 ± 8,8	90,7 ± 11,4	<b>0,001</b> <sup>(1)</sup>
- Đang hút thuốc lá	23 (14,9)	17 (14,3)	6 (17,1)	0,7 <sup>(2)</sup>
- Không hút hoặc đã ngưng hút thuốc lá	131 (85,1)	102 (85,7)	29 (82,9)	
- Uống nhiều hoặc rất nhiều rượu, bia	86 (55,8)	73 (61,3)	13 (37,1)	<b>0,01</b> <sup>(2)</sup>
- Không uống hoặc uống ít rượu, bia	68 (44,2)	46 (38,7)	22 (62,9)	
- Tần số tim trung bình ± ĐLC (nhịp/phút)	70,1 ± 10,1	70,6 ± 10,5	68,7 ± 8,7	0,3 <sup>(1)</sup>
- Huyết áp tâm thu trung bình (mmHg) ± ĐLC	138,6 ± 10,3	139,3 ± 9,8	136 ± 11,4	0,09 <sup>(1)</sup>
- Huyết áp tâm trương trung bình (mmHg) ± ĐLC	86,1 ± 7,4	86,9 ± 7,2	83,5 ± 7,6	<b>0,02</b> <sup>(1)</sup>
- Số thuốc huyết áp trung bình ± ĐLC	2,6 ± 0,9	2,8 ± 0,9	1,8 ± 0,6	<b>0,02</b> <sup>(1)</sup>
- Số bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị (Tần số)	44	43	1	< <b>0,05</b> <sup>(2)</sup>
- Điểm buồn ngủ ban ngày trung bình (Epworth) ± ĐLC	15,8 ± 2,4	15,6 ± 2,4	16,3 ± 2,3	0,2 <sup>(1)</sup>
- AHI trung bình ± ĐLC	31,3 ± 27,9	40,2 ± 25,8	1,1 ± 1,4	< <b>0,05</b> <sup>(1)</sup>
- Độ bão hòa oxy theo mạch này trung bình ± ĐLC (%)	93,4 ± 3,5	92,7 ± 3,7	95,6 ± 1,5	< <b>0,05</b> <sup>(1)</sup>

(1): p được xác định dựa vào phép kiểm t test

(2): p được xác định dựa vào phép kiểm chi bình phương

- Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 51,5 tuổi. Gần ¾ nhóm nghiên cứu là nam giới và hơn 60% sinh sống tại Thành phố Hồ Chí Minh.
- Chỉ số khối cơ thể trung bình của nhóm nghiên cứu khá cao: 26,6 kg/m<sup>2</sup> (tương ứng với dư cân hoặc béo phì theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới dành cho vùng Châu Á-Thái Bình Dương) [67]. Chỉ số khối cơ thể trung bình của nhóm NTKNDTN cao hơn nhóm Không NTKNDTN.
- Chu vi vòng cổ và vòng eo trung bình của nhóm nghiên cứu là 40,1 cm và 95,3 cm. Chu vi vòng cổ và vòng eo trung bình của nhóm NTKNDTN cao hơn nhóm Không NTKNDTN.
- Gần 15% nhóm nghiên cứu đang hút thuốc lá và 55,8% uống rượu, bia nhiều hoặc rất nhiều. Nhóm NTKNDTN có thói quen uống rượu, bia nhiều hơn nhóm Không NTKNDTN.
- Tần số tim trung bình của nhóm nghiên cứu là 70,1 nhịp/phút (trong giới hạn bình thường).
- Huyết áp tâm thu và tâm trương trung bình của nhóm nghiên cứu là 138,6 mmHg và 86,1 mmHg (trong giới hạn bình thường). Huyết áp tâm trương trung bình ở nhóm NTKNDTN cao hơn nhóm Không NTKNDTN.
- Số thuốc huyết áp trung bình nhóm nghiên cứu đang sử dụng khá cao (2,6 thuốc) và ở nhóm NTKNDTN cao hơn nhóm Không NTKNDTN.
- 28,6% (44/154) bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có THA kháng trị, với gần 98% (43/44) là ở nhóm NTKNDTN.
- Điểm buồn ngủ ban ngày theo thang đo Epworth của nhóm nghiên cứu tương đối cao (15,8 điểm) và không khác biệt nhiều giữa nhóm NTKNDTN và nhóm Không NTKNDTN.
- AHI trung bình của nhóm nghiên cứu là 31,3, tương ứng với NTKNDTN mức độ nặng. AHI trung bình của nhóm NTKNDTN cao hơn nhiều so với nhóm Không NTKNDTN.
- Trung bình độ bão hòa oxy theo mạch nẫy của nhóm nghiên cứu là 93,4%, và giá trị này ở nhóm Không NTKNDTN cao hơn nhóm NTKNDTN.

### 3.1.2. Tần suất NTKNĐTĐN ở bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức



**Biểu đồ 3.1.** Tần suất NTKNĐTĐN ở bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức (n = 154)

- Tần suất NTKNĐTĐN ở bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức trong nghiên cứu này là **77,3%** (KTC 95% là 70,7% đến 83,9%).
- Tần suất NTKNĐTĐN mức độ nhẹ, trung bình và nặng trong nghiên cứu này lần lượt là 11,7%; 21,4% và 44,2%.

### 3.1.3. Tần suất NTKNĐTĐN phân bố theo đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng ở bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức

**Bảng 3.2.** Tần suất NTKNĐTĐN phân bố theo đặc điểm dân số học

	<b>Cả hai nhóm (n = 154) (Tần số, %)</b>	<b>NTKNĐTĐN (n<sub>1</sub> = 119) (Tần số, %)</b>	<b>Không NTKNĐTĐN (n<sub>2</sub> = 35) (Tần số, %)</b>
<b>Tuổi (năm):</b> - Trung bình ± ĐLC	51,5 ± 11,7	51,9 ± 11,8	50 ± 11,6
<b>Nhóm tuổi:</b> - < 35 tuổi - ≥ 35 tuổi	12 (7,8) 142 (92,2)	10 (8,4) 109 (91,6)	2 (5,7) 33 (94,3)
<b>Độ tuổi làm việc:</b> - Độ tuổi hưu (Nam > 60; Nữ > 55) - Độ tuổi lao động	40 (25,9) 114 (74,1)	32 (26,9) 87 (73,1)	8 (22,9) 27 (77,1)
<b>Giới tính:</b> - Nam - Nữ	111 (72,1) 43 (27,9)	93 (78,2) 26 (21,8)	18 (51,4) 17 (48,6)
<b>Nghề nghiệp:</b> - Lao động trí óc - Nghề khác	61 (39,6) 93 (60,4)	49 (41,2) 70 (58,8)	12 (34,3) 23 (65,7)
<b>Nơi cư trú:</b> - Thành phố Hồ Chí Minh - Ngoài Thành phố Hồ Chí Minh	98 (63,6) 56 (36,4)	76 (63,9) 43 (36,1)	22 (62,9) 13 (37,1)

- Tuổi trung bình của bệnh nhân ở nhóm NTKNĐTĐN và nhóm Không NTKNĐTĐN không khác nhau nhiều và khoảng 50 – 52 tuổi. Đa số bệnh nhân ở cả hai nhóm đều ≥ 35 tuổi (91,6% cho nhóm NTKNĐTĐN và 94,3% cho nhóm Không NTKNĐTĐN). Khoảng ¾ số bệnh nhân của hai

nhóm đều đang độ tuổi lao động (73,1% cho nhóm NTKNĐTĐN và 77,1% cho nhóm Không NTKNĐTĐN)

- Khoảng 3/5 số bệnh nhân của cả hai nhóm có nghề nghiệp không chuyên về lao động trí óc.
- Gần 2/3 số bệnh nhân của cả hai nhóm đang cư trú tại TP. HCM.
- Tuổi trung bình, độ tuổi làm việc, nghề nghiệp và nơi cư trú giữa nhóm NTKNĐTĐN và nhóm không bị NTKNĐTĐN không khác biệt nhiều.
- Tỷ lệ nam giới ở nhóm NTKNĐTĐN cao hơn đáng kể so với tỉ lệ này ở nhóm không bị NTKNĐTĐN (lần lượt là 78,2% và 51,4%).

**Bảng 3.3.** Tần suất NTKNĐTĐN phân bố theo đặc điểm nhân trắc học

	<b>Cả hai nhóm</b> (n = 154) (Tần số, %)	<b>NTKNĐTĐN</b> (n <sub>1</sub> = 119) (Tần số, %)	<b>Không</b> <b>NTKNĐTĐN</b> (n <sub>2</sub> = 35) (Tần số, %)
<b>Chỉ số khối cơ thể (BMI):</b>			
- Dư cân hoặc Béo phì	130 (84,4)	107 (89,9)	23 (65,7)
- Nhẹ cân hoặc Bình thường	24 (15,6)	12 (10,1)	12 (34,3)
<b>Phân nhóm chu vi vòng cổ:</b>			
- Chu vi vòng cổ nguy cơ cao	29 (18,8)	27 (22,7)	2 (5,7)
- Chu vi vòng cổ nguy cơ thấp	125 (81,2)	92 (77,3)	33 (94,3)
<b>Phân nhóm chu vi vòng eo:</b>			
- Chu vi vòng eo nguy cơ cao	58 (37,7)	46 (38,7)	12 (34,3)
- Chu vi vòng eo nguy cơ thấp	96 (62,3)	73 (61,3)	23 (65,7)

- Tỷ lệ “Dư cân hoặc Béo phì” và “Chu vi vòng cổ nguy cơ cao” ở nhóm NTKNĐTĐN cao hơn đáng kể so với tỉ lệ này ở nhóm không bị NTKNĐTĐN.
- Chu vi vòng eo giữa nhóm NTKNĐTĐN và nhóm không bị NTKNĐTĐN không khác biệt nhiều.

**Bảng 3.4.** Tần suất NTKNĐTĐN phân bố theo đặc điểm lâm sàng

	<b>Cả hai nhóm (n = 154) (Tần số, %)</b>	<b>NTKNĐTĐN (n<sub>1</sub> = 119) (Tần số, %)</b>	<b>Không NTKNĐTĐN (n<sub>2</sub> = 35) (Tần số, %)</b>
<b>Tình trạng hút thuốc lá:</b>			
- Đang hút	23 (14,9)	17 (14,3)	6 (17,1)
- Không hút hoặc đã ngưng hút	131 (85,1)	102 (85,7)	29 (82,9)
<b>Tình trạng uống rượu, bia:</b>			
- Uống nhiều hoặc rất nhiều	86 (55,8)	73 (61,3)	13 (37,1)
- Không uống hoặc uống ít	68 (44,2)	46 (38,7)	22 (62,9)
<b>Ngáy to:</b>			
Có ≥ 3 đêm một tuần	126 (81,8)	108 (90,8)	18 (51,4)
Không hoặc < 3 đêm một tuần	28 (18,2)	11 (9,2)	17 (48,6)
<b>Ngưng thở được chứng kiến:</b>			
Có ≥ 3 đêm một tuần	56 (36,4)	52 (43,7)	4 (11,4)
Không hoặc < 3 đêm một tuần	98 (63,6)	67 (56,3)	31 (88,6)
<b>Tiểu đêm:</b>			
Có ≥ 3 đêm một tuần	124 (80,5)	101 (84,9)	23 (65,7)
Không hoặc < 3 đêm một tuần	30 (19,5)	18 (15,1)	12 (34,3)
<b>Khô miệng khi thức dậy:</b>			
Có ≥ 3 ngày một tuần	106 (68,8)	92 (77,3)	14 (40)
Không hoặc < 3 ngày một tuần	48 (31,2)	27 (22,7)	21 (60)
<b>Ngộ thở đêm:</b>			
Có ≥ 3 đêm một tuần	138 (89,6)	111 (93,3)	27 (77,1)
Không hoặc < 3 đêm một tuần	16 (10,4)	8 (6,7)	8 (22,9)
<b>Nhức đầu buổi sáng:</b>			
Có ≥ 3 ngày một tuần	72 (46,8)	59 (49,6)	13 (37,1)
Không hoặc < 3 ngày một tuần	82 (53,2)	60 (50,4)	22 (62,9)
<b>Số thuốc hạ áp đang dùng:</b>			
- Dùng ≥ 3 thuốc	75 (48,7)	73 (61,3)	2 (5,7)
- Dùng < 3 thuốc	79 (51,3)	46 (38,7)	33 (94,3)

	<b>Cả hai nhóm (n = 154) (Tần số, %)</b>	<b>NTKNDTN (n<sub>1</sub> = 119) (Tần số, %)</b>	<b>Không NTKNDTN (n<sub>2</sub> = 35) (Tần số, %)</b>
<b>Tỷ lệ kiểm soát huyết áp:</b>			
- Tốt	82 (53,2)	60 (50,4)	22 (62,9)
- Không tốt	72 (46,8)	59 (49,6)	13 (37,1)
<b>Bệnh đồng mắc:</b>			
- Có bệnh đồng mắc	55 (35,7)	46 (38,7)	9 (25,7)
- Không bệnh đồng mắc	99 (64,3)	73 (61,3)	26 (74,3)

- Mức độ uống rượu bia, tỷ lệ xuất hiện các triệu chứng ngáy to, ngưng thở được chứng kiến, tiểu đêm, khô miệng khi thức dậy, ngộp thở đêm và đang dùng từ 3 thuốc hạ áp trở lên ở nhóm NTKNDTN nhiều hơn tỷ lệ này ở nhóm không bị NTKNDTN.

- Tình trạng hút thuốc lá; mức độ xuất hiện triệu chứng như đau buổi sáng; tỷ lệ kiểm soát huyết áp tốt và bệnh đồng mắc không khác nhau nhiều giữa nhóm NTKNDTN và nhóm không bị NTKNDTN.

**Bảng 3.5.** Các thuốc hạ áp đang dùng ở nhóm NTKNDTN và nhóm không bị NTKNDTN

<b>Thuốc hạ áp đang dùng</b>	<b>Cả hai nhóm (n = 154) (Tần số)</b>	<b>NTKNDTN (n<sub>1</sub> = 119) (Tần số)</b>	<b>Không NTKNDTN (n<sub>2</sub> = 35) (Tần số)</b>
Ức chế men chuyển (hoặc ức chế thụ thể angiotensin)	14	6	8
Ức chế canxi	3	1	2
Ức chế men chuyển (hoặc ức chế thụ thể angiotensin) và ức chế canxi	33	17	16

<b>Thuốc hạ áp đang dùng</b>	<b>Cả hai nhóm (n = 154) (Tần số)</b>	<b>NTKNDTN (n<sub>1</sub> = 119) (Tần số)</b>	<b>Không NTKNDTN (n<sub>2</sub> = 35) (Tần số)</b>
Ức chế men chuyển (hoặc ức chế thụ thể angiotensin) và lợi tiểu	21	16	5
Ức chế canxi và lợi tiểu	8	6	2
Ức chế men chuyển (hoặc ức chế thụ thể angiotensin); ức chế canxi và ức chế beta	13	12	1
Ức chế men chuyển (hoặc ức chế thụ thể angiotensin); ức chế canxi và lợi tiểu	32	32	0
Ức chế men chuyển (hoặc ức chế thụ thể angiotensin); ức chế canxi, ức chế beta và lợi tiểu	30	29	1

- Các thuốc hạ áp thường dùng ở nhóm NTKNDTN là ức chế men chuyển (hoặc ức chế thụ thể angiotensin), ức chế canxi, lợi tiểu và ức chế beta.
- Các thuốc hạ áp thường dùng ở nhóm Không bị NTKNDTN là ức chế men chuyển (hoặc ức chế thụ thể angiotensin) và ức chế canxi.

**Bảng 3.6.** Bệnh đồng mắc ở nhóm NTKNDTN và nhóm không bị NTKNDTN

	<b>Cả hai nhóm (n = 154) (Tần số, %)</b>	<b>NTKNDTN (n<sub>1</sub> = 119) (Tần số, %)</b>	<b>Không NTKNDTN (n<sub>2</sub> = 35) (Tần số, %)</b>
<b>Đái tháo đường type 2:</b>			
- Có	36 (23,4)	32 (26,9)	4 (11,4)
- Không	118 (76,6)	87 (73,1)	31 (88,6)
<b>Rối loạn lipid máu:</b>			
- Có	30 (19,5)	25 (21)	5 (14,3)
- Không	124 (80,5)	94 (79)	30 (85,7)
<b>Bệnh tim thiếu máu cục bộ:</b>			
- Có	14 (9,1)	13 (10,9)	1 (2,9)
- Không	140 (90,9)	106 (89,1)	34 (97,1)
<b>Rung nhĩ:</b>			
- Có	4 (2,6)	3 (2,5)	1 (2,9)
- Không	150 (97,4)	116 (97,5)	34 (97,1)
<b>Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản:</b>			
- Có	38 (24,7)	34 (28,6)	4 (11,4)
- Không	116 (75,3)	85 (71,4)	31 (88,6)
<b>Các bệnh khác</b>			
- Có	14 (9)	12 (10,1)	2 (5,7)
- Không	140 (91)	107 (89,9)	33 (94,3)

- Tỷ lệ đái tháo đường type 2, rối loạn lipid máu, bệnh tim thiếu máu cục bộ và bệnh trào ngược dạ dày-thực quản ở nhóm NTKNDTN nhiều hơn tỷ lệ này ở nhóm không bị NTKNDTN.
- Tỷ lệ rung nhĩ không khác biệt nhiều giữa nhóm NTKNDTN và nhóm không bị NTKNDTN.

### 3.2. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NTKNDTN VỚI CÁC ĐẶC ĐIỂM DÂN SỐ HỌC, NHÂN TRẮC HỌC VÀ LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN THA KÈM BUỒN NGỦ BAN NGÀY QUÁ MỨC

#### 3.2.1. Mối liên quan giữa NTKNDTN với các đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng ở bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức

**Bảng 3.7.** Mối liên quan giữa NTKNDTN với các đặc điểm dân số học và nhân trắc học (n = 154)

	OR	KTC 95%	p
<b>Nhóm tuổi</b> (< 35/ ≥ 35 tuổi)	1,5	0,3 – 7,3	0,6
<b>Độ tuổi làm việc</b> (Tuổi hưu/ Tuổi lao động)	1,2	0,5 – 3	0,6
<b>Giới tính</b> (Nam/ Nữ)	3,4	1,5 – 7,5	<b>0,002</b>
<b>Nghề nghiệp:</b> (Lao động trí óc/ Nghề khác)	1,3	0,6 – 2,9	0,5
<b>Nơi cư trú:</b> (Thành phố Hồ Chí Minh/ Ngoài Thành phố Hồ Chí Minh)	1	0,5 – 2,3	0,9
<b>Chỉ số khối cơ thể:</b> (Dư cân hoặc Béo phì/ Nhẹ cân hoặc Bình thường)	4,6	1,8 – 11,6	<b>0,001</b>
<b>Phân nhóm chu vi vòng cổ:</b> (Chu vi vòng cổ nguy cơ cao/ Nguy cơ thấp)	4,8	1,1 – 21,5	<b>0,02</b>
<b>Phân nhóm chu vi vòng eo:</b> (Chu vi vòng eo nguy cơ cao/ Nguy cơ thấp)	1,2	0,5 – 2,7	0,64

p được xác định dựa vào phép kiểm chi bình phương

- Về đặc điểm dân số học: NTKNDDTN liên quan đến nam giới nhiều hơn nữ giới 3,4 lần và mối liên quan có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,002$ ).
- Về đặc điểm nhân trắc học: nhóm NTKNDDTN khả năng có “Dư cân hoặc Béo phì” nhiều hơn nhóm không bị NTKNDDTN 4,6 lần và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,001$ ). Tương tự, nhóm NTKNDDTN khả năng có “Chu vi vòng cổ to” (trên 43 cm ở nam và trên 41 cm ở nữ) gấp 4,8 lần nhóm không bị NTKNDDTN ( $p = 0,02$ ).
- Không có mối liên quan giữa NTKNDDTN với nhóm tuổi, độ tuổi làm việc, nghề nghiệp, nơi cư trú và phân nhóm chu vi vòng eo (tất cả  $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.8.** Mối liên quan giữa NTKNDDTN với các đặc điểm lâm sàng ( $n = 154$ )

	<b>OR</b>	<b>KTC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Tình trạng hút thuốc lá:</b> (Đang hút/Không bao giờ hút hoặc đã ngưng hút)	0,8	0,3 – 2,2	0,6
<b>Tình trạng uống rượu, bia:</b> (Uống nhiều hoặc rất nhiều/Không uống hoặc uống ít)	2,7	1,2 – 5,8	<b>0,01</b>
<b>Ngáy to:</b> (Có $\geq 3$ đêm một tuần/Không hoặc ngáy $< 3$ đêm một tuần)	9,3	3,7 – 22,9	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Ngưng thở được chứng kiến:</b> (Có $\geq 3$ đêm một tuần/Không hoặc $< 3$ đêm một tuần)	6	2 – 18,1	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Tiểu đêm:</b> (Có $\geq 3$ đêm một tuần/Không hoặc $< 3$ đêm một tuần)	2,9	1,2 – 6,9	<b>0,01</b>
<b>Khô miệng khi thức dậy:</b> (Có $\geq 3$ ngày một tuần/Không hoặc $< 3$ ngày một tuần)	5,1	2,3 – 11,3	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Ngộ thở đêm:</b> (Có $\geq 3$ đêm một tuần/Không hoặc $< 3$ đêm một tuần)	4,1	1,4 – 11,9	<b>0,006</b>

p được xác định dựa vào phép kiểm chi bình phương

	<b>OR</b>	<b>KTC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Nhức đầu buổi sáng:</b> (Có $\geq 3$ ngày một tuần/Không hoặc $<3$ ngày một tuần)	1,7	0,8 – 3,6	0,2
<b>Số thuốc hạ áp đang dùng:</b> (Dùng $\geq 3$ thuốc/Dùng $< 3$ thuốc)	26,2	5,9 – 114,4	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Kiểm soát huyết áp:</b> Tốt/Không tốt	0,6	0,3 – 1,3	0,2
<b>Bệnh đồng mắc:</b> (Có /Không bệnh đồng mắc)	1,8	0,8 – 4,2	0,2

p được xác định dựa vào phép kiểm chi bình phương

- Nhóm NTKNĐTĐTN có liên quan với “Uống rượu, bia nhiều hoặc rất nhiều” hoặc “tiểu đêm từ 3 đêm trở lên trong một tuần” gần gấp 3 lần nhóm không bị NTKNĐTĐTN và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,01$ ).
- Nhóm NTKNĐTĐTN khả năng có “ngộ thở đêm từ 3 đêm trở lên trong một tuần”; khả năng có “khô miệng khi thức dậy từ 3 ngày trở lên trong một tuần” và khả năng có “ngưng thở được chứng kiến từ 3 đêm trở lên trong một tuần” nhiều hơn 4 - 6 lần nhóm không bị NTKNĐTĐTN và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p \leq 0,006$ ).
- Nhóm NTKNĐTĐTN khả năng có “ngáy to từ 3 đêm trở lên trong một tuần” nhiều hơn 9,3 lần nhóm không bị NTKNĐTĐTN và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).
- Nhóm NTKNĐTĐTN có liên quan đến việc “Dùng từ 3 thuốc hạ áp trở lên” nhiều hơn 26,2 lần nhóm không bị NTKNĐTĐTN ( $p < 0,001$ ).
- Không có mối liên quan giữa NTKNĐTĐTN với tình trạng hút thuốc lá, triệu chứng nhức đầu buổi sáng, tình trạng kiểm soát tốt huyết áp và bệnh đồng mắc (tất cả  $p > 0,05$ ).

**3.2.2. Phân tích hồi quy Logistic đa biến về mối liên quan giữa NTKNDTN với các đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng ở bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức**

**Bảng 3.9.** Phân tích hồi quy Logistic đa biến về mối liên quan giữa NTKNDTN với các đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng

Biến số độc lập	Hệ số B	Ý nghĩa thống kê (Wald)	OR	KTC 95%
<b>Giới tính</b> (Nam/ Nữ)	1,4	p = 0,138	4,2	0,6 – 28,1
<b>Chỉ số khối cơ thể:</b> (Dư cân hoặc Béo phì/ Nhẹ cân hoặc Bình thường)	1,8	<b>p = 0,025</b>	6,3	1,3 – 31,6
<b>Phân nhóm chu vi vòng cổ:</b> (Chu vi vòng cổ nguy cơ cao/ Nguy cơ thấp)	2,3	<b>p = 0,02</b>	10,3	1,3 – 77,2
<b>Tình trạng uống rượu, bia:</b> (Uống nhiều hoặc rất nhiều/ Không uống hoặc uống ít)	-0,2	p = 0,7	0,7	0,1 – 4,2
<b>Ngáy to:</b> (Có ≥ 3 đêm một tuần/ Không hoặc ngáy < 3 đêm một tuần)	1,1	p = 0,2	2,8	0,6 – 14,1
<b>Ngưng thở được chứng kiến:</b> (Có ≥ 3 đêm một tuần/ Không hoặc < 3 đêm một tuần)	0,8	p = 0,2	2,3	0,5 – 10,6
<b>Tiểu đêm:</b> (Có ≥ 3 đêm một tuần/ Không hoặc < 3 đêm một tuần)	1,1	p = 0,1	3,2	0,7 – 13,7
<b>Khô miệng khi thức dậy:</b> (Có ≥ 3 ngày một tuần/ Không hoặc < 3 ngày một tuần)	1,2	p = 0,06	3,4	0,9 – 12,6

Biến số độc lập	Hệ số B	Ý nghĩa thống kê (Wald)	OR	KTC 95%
<b>Ngộ thở đêm:</b> (Có $\geq 3$ đêm một tuần/ Không hoặc $< 3$ đêm một tuần)	2,3	<b>p = 0,009</b>	10,8	1,7 – 66,1
<b>Số thuốc hạ áp đang dùng:</b> (Dùng $\geq 3$ thuốc/ Dùng $< 3$ thuốc)	3,1	<b>p &lt; 0,001</b>	21,9	4 – 118,1
Hằng số $b_0$	-6,9	p < 0,001	0,001	

p được xác định dựa vào phân tích hồi quy Logistic đa biến

**Bảng 3.10.** Mô hình tối ưu dự báo nguy cơ bị NTKNDTN ở bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức

Biến số độc lập	Hệ số B	Ý nghĩa thống kê (Wald)	OR	KTC 95%
<b>Chỉ số khối cơ thể:</b> (Dư cân hoặc Béo phì/ Nhẹ cân hoặc Bình thường)	1,8	p = 0,025	6,3	1,3 – 31,6
<b>Phân nhóm chu vi vòng cổ:</b> (Chu vi vòng cổ nguy cơ cao/ Nguy cơ thấp)	2,3	p = 0,02	10,3	1,3 – 77,2
<b>Ngộ thở đêm:</b> (Có $\geq 3$ đêm một tuần/ Không hoặc $< 3$ đêm một tuần)	2,3	p = 0,009	10,8	1,7 – 66,1
<b>Số thuốc hạ áp đang dùng:</b> (Dùng $\geq 3$ thuốc/ Dùng $< 3$ thuốc)	3,1	p < 0,001	21,9	4 – 118,1

p được xác định dựa vào phân tích hồi quy Logistic đa biến

Kết quả ở bảng 3.7 và 3.8 ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa NTKNĐTĐN với giới tính (đặc điểm dân số học), chỉ số khối cơ thể và chu vi vòng cổ (đặc điểm nhân trắc học), các tình trạng uống rượu – bia, các triệu chứng ngáy to, ngưng thở được chứng kiến, tiểu đêm, khô miệng khi thức dậy, ngộp thở đêm, số thuốc hạ áp đang dùng (đặc điểm lâm sàng). Tuy nhiên, kết quả phân tích hồi quy Logistic đa biến ở bảng 3.9 về mối liên quan giữa NTKNĐTĐN với các đặc điểm này cho thấy chỉ có *đư cân hoặc béo phì tính theo chỉ số khối cơ thể, chu vi vòng cổ nguy cơ cao, có triệu chứng ngộp thở từ ba đêm trở lên trong một tuần và đang dùng từ ba thuốc hạ áp trở lên* là có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với NTKNĐTĐN ở bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức. Bảng 3.10. thể hiện mô hình tối ưu dự báo nguy cơ bị NTKNĐTĐN ở bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức, cụ thể như sau:

- Đư cân hoặc béo phì là một yếu tố nguy cơ của NTKNĐTĐN. Khả năng có “Đư cân hoặc Béo phì” ở Nhóm NTKNĐTĐN nhiều hơn nhóm Không bị NTKNĐTĐN 6,3 lần và sự biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,025$ ).
- Chu vi vòng cổ to cũng là một yếu tố nguy cơ của NTKNĐTĐN. Khả năng có “Chu vi vòng cổ to” (trên 43 cm ở nam và trên 41 cm ở nữ) ở Nhóm NTKNĐTĐN gấp 10,3 lần so với nhóm Không bị NTKNĐTĐN ( $p = 0,02$ ).
- Khả năng có “Ngộp thở đêm  $\geq 3$  đêm một tuần” ở Nhóm NTKNĐTĐN nhiều hơn 10,8 lần nhóm Không bị NTKNĐTĐN và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,009$ ).
- Khả năng “Dùng từ 3 thuốc hạ áp trở lên” ở Nhóm NTKNĐTĐN nhiều hơn 21,9 lần nhóm Không bị NTKNĐTĐN ( $p < 0,001$ ).

### 3.3. HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BẰNG THÔNG KHÍ ÁP LỰC DƯƠNG LIÊN TỤC (CPAP) LÊN HUYẾT ÁP SAU 12 THÁNG Ở BỆNH NHÂN THA VÀ NTKNDTN

#### 3.3.1. Một số đặc điểm chính về dân số học, nhân trắc học và lâm sàng của nhóm sử dụng CPAP (nhóm CPAP) và nhóm không dùng CPAP (nhóm Không CPAP) ở thời điểm T0 và ở thời điểm T4

**Bảng 3.11.** Một số đặc điểm chính về dân số học, nhân trắc học và lâm sàng của nhóm CPAP và Không CPAP ở thời điểm T0

Đặc điểm	Có CPAP (n = 34)	Không CPAP (n = 32)	p
Tuổi trung bình ± ĐLC (năm)	53,5 ± 11,9	48,03 ± 10,8	0,06 <sup>(1)</sup>
Giới nam (%)	73,5	81,3	0,45 <sup>(2)</sup>
<b>Chỉ số khối cơ thể (kg/m<sup>2</sup>):</b> Số trung vị	25,9	26	0,8 <sup>(3)</sup>
Chu vi vòng cổ trung bình ± ĐLC (cm)	40,7 ± 4,1	41 ± 3,7	0,7 <sup>(1)</sup>
Chu vi vòng eo trung bình ± ĐLC (cm)	96,3 ± 8,2	97,4 ± 10,3	0,6 <sup>(1)</sup>
- Đang hút thuốc lá	3	4	0,6 <sup>(2)</sup>
- Không bao giờ hút hoặc đã ngưng hút thuốc lá	31	28	
- Uống rượu, bia nhiều hoặc rất nhiều	16	21	0,13 <sup>(2)</sup>
- Không uống rượu bia hoặc uống ít	18	11	
<b>Chỉ số giảm-ngưng thở (AHI):</b> Số trung vị	45,1	36,7	0,2 <sup>(3)</sup>
<b>Sử dụng ≥ 3 thuốc hạ áp (%)</b>	88,2	71,9	0,1 <sup>(2)</sup>
<b>Điểm buồn ngủ ban ngày Epworth:</b> Số trung vị	16	16	0,73 <sup>(3)</sup>
- Có bệnh đồng mắc	18	11	0,12 <sup>(2)</sup>
- Không bệnh đồng mắc	16	21	
- Kiểm soát huyết áp tốt	14	18	0,2 <sup>(2)</sup>
- Kiểm soát huyết áp không tốt	20	14	

(1): p được xác định dựa vào phép kiểm t test

(2): p được xác định dựa vào phép kiểm chi bình phương

(3): p được xác định dựa vào phép kiểm số trung vị

- Các đặc điểm chính về dân số học, nhân trắc học và lâm sàng của nhóm CPAP và nhóm Không CPAP ở thời điểm T0 được xem là tương đương với nhau. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào được tìm thấy (tất cả  $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.12.** Tình trạng huyết áp ban đêm, huyết áp ban ngày và huyết áp 24 giờ của nhóm CPAP và Không CPAP ở thời điểm T0

<b>Đặc điểm</b>	<b>Có CPAP (n = 34) Trung bình ± ĐLC</b>	<b>Không CPAP (n = 32) Trung bình ± ĐLC</b>	<b>p</b>
<b>Huyết áp ban đêm</b>			
HATT ban đêm ± ĐLC (mmHg)	129,7 ± 13,4	129 ± 11	0,8
HATTr ban đêm ± ĐLC (mmHg)	84,4 ± 11,1	81 ± 8,1	0,1
HATrB ban đêm ± ĐLC (mmHg)	98,2 ± 10,6	96,7 ± 7,3	0,4
<b>Huyết áp ban ngày</b>			
HATT ban ngày ± ĐLC (mmHg)	139,1 ± 11,4	136,6 ± 6,6	0,2
HATTr ban ngày ± ĐLC (mmHg)	88,4 ± 9,6	84,7 ± 8,9	0,1
HATrB ban ngày ± ĐLC (mmHg)	104,3 ± 8,9	101,6 ± 5,9	0,1
<b>Huyết áp 24 giờ</b>			
HATT 24 giờ ± ĐLC (mmHg)	137,8 ± 11,6	136,1 ± 7	0,5
HATTr 24 giờ ± ĐLC (mmHg)	87,8 ± 9,6	84,1 ± 8,3	0,1
HATrB 24 giờ ± ĐLC (mmHg)	103,4 ± 8,9	100,9 ± 5,7	0,1

p được xác định dựa vào phép kiểm t-test

- Các trị số huyết áp ban đêm; huyết áp ban ngày và huyết áp 24 giờ của nhóm sử dụng CPAP và nhóm Không CPAP ở thời điểm T0 được xem là tương đương với nhau. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào được tìm thấy (tất cả  $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.13.** Trũng huyết áp ban đêm của nhóm CPAP và nhóm Không CPAP ở thời điểm T0

<b>Kiểu huyết áp</b>	<b>CPAP (n = 34) (Tần số, %)</b>	<b>Không CPAP (n = 32) (Tần số, %)</b>	<b>p</b>
Không có trũng huyết áp ban đêm (Non-dipper)	23 (67,6%)	26 (81,3%)	0,2
Có trũng huyết áp ban đêm (Dipper)	11 (32,4%)	6 (18,7%)	

p được xác định dựa vào phép kiểm chi bình phương

- Tại thời điểm T0, trũng huyết áp ban đêm của nhóm CPAP và nhóm Không CPAP được xem là tương đương với nhau. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào được tìm thấy ( $p = 0,2$ ).

**Bảng 3.14.** Thuốc điều trị bệnh THA và các bệnh đồng mắc ở nhóm CPAP và nhóm Không CPAP

<b>Thuốc đang dùng</b>	<b>Cả hai nhóm (n = 66)</b>	<b>CPAP (n = 34)</b>	<b>Không CPAP (n = 32)</b>	<b>p</b>
Ức chế canxi:				0,63
- Amlodipin	42	24	18	
- Felodipin	16	7	9	
- Nifedipin	2	1	1	
Ức chế men chuyển:				0,69
- Enalapril	2	1	1	
- Lisinopril	9	3	6	
- Perindopril	3	2	1	

<b>Thuốc đang dùng</b>	<b>Cả hai nhóm (n = 66)</b>	<b>CPAP (n = 34)</b>	<b>Không CPAP (n = 32)</b>	<b>p</b>
Ức chế thụ thể angiotensin:				
- Irbesartan	3	1	2	0,38
- Telmisartan	30	15	15	
- Valsartan	16	11	5	
Ức chế beta:				
- Bisoprolol	22	15	7	0,14
- Metoprolol	8	4	4	
Lợi tiểu:				
- Hydrochlorothiazide	10	5	5	0,22
- Indapamide	43	25	18	
Thuốc đái tháo đường type 2:				
- Gliclasid	6	2	4	0,18
- Linagliptin	7	4	3	
- Metformin	15	10	5	
Thuốc rối loạn lipid máu:				
- Atorvastatin	7	4	3	0,33
- Rosuvastatin	6	5	1	
- Simvastatin	3	2	1	
Thuốc điều trị bệnh trào ngược dạ dày-thực quản:				
- Esomeprazol	12	6	6	0,46
- Pantoprazol	10	7	3	
- Rabeprazol	1	0	1	
- Rabeprazol				

p được xác định dựa vào phép kiểm chi bình phương

- Không ghi nhận sự khác biệt về thuốc đang dùng để điều trị bệnh tăng huyết áp và các bệnh đồng mắc khác giữa hai nhóm CPAP và Không CPAP.

**Bảng 3.15.** Một số đặc điểm chính về dân số học, nhân trắc học và lâm sàng của nhóm CPAP và Không CPAP ở thời điểm T4

<b>Đặc điểm</b>	<b>Có CPAP (n = 34)</b>	<b>Không CPAP (n = 32)</b>	<b>p</b>
Tuổi trung bình ± ĐLC (năm)	54,5 ± 11,9	49,03 ± 10,8	0,06 <sup>(1)</sup>
Chỉ số khối cơ thể (kg/m <sup>2</sup> ): Số trung vị	25,8	25,7	0,9 <sup>(3)</sup>
Chu vi vòng cổ trung bình ± ĐLC (cm)	40,7 ± 4	41,3 ± 3,7	0,5 <sup>(1)</sup>
Chu vi vòng eo trung bình ± ĐLC (cm)	96,6 ± 8,1	97,9 ± 10,5	0,5 <sup>(1)</sup>
<b>Tình trạng hút thuốc lá</b>			
- Đang hút	3	13	<b>0,003<sup>(2)</sup></b>
- Không bao giờ hút hoặc đã ngưng hút	31	19	
<b>Tình trạng uống rượu, bia</b>			
* Uống rượu, bia nhiều hoặc rất nhiều	7	16	<b>0,01<sup>(2)</sup></b>
* Không uống rượu bia hoặc uống ít	27	16	
<b>Điểm buồn ngủ ban ngày Epworth</b>			
Số trung vị	3	12	<b>&lt; 0,001<sup>(3)</sup></b>
<b>Số lượng thuốc hạ áp đang dùng</b>			
- Dùng ≥ 3 thuốc	30	23	0,09 <sup>(2)</sup>
- Dùng < 3 thuốc	4	9	

(1): p được xác định dựa vào phép kiểm t test

(2): p được xác định dựa vào phép kiểm chi bình phương

(3): p được xác định dựa vào phép kiểm số trung vị

- Tại thời điểm T4, “Nhóm Không CPAP” có bệnh nhân “Đang hút thuốc lá”;  
“Uống rượu, bia nhiều hoặc rất nhiều” và có “Buồn ngủ ngày theo thang đo

Epworth” nhiều hơn nhóm “CPAP” và khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p \leq 0,01$ ).

- Tại thời điểm T4, “Tuổi trung bình”, “Chỉ số khối cơ thể”; “Chu vi vòng cổ trung bình”; “Chu vi vòng eo trung bình” và “Số lượng thuốc hạ áp đang sử dụng” không khác biệt giữa nhóm CPAP và nhóm Không CPAP (tất cả  $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.16.** Tình trạng huyết áp ban đêm, huyết áp ban ngày và huyết áp 24 giờ của nhóm CPAP và Không CPAP ở thời điểm T4

<b>Đặc điểm</b>	<b>CPAP (n = 34)</b> Trung bình $\pm$ ĐLC	<b>Không CPAP (n = 32)</b> Trung bình $\pm$ ĐLC
<b>Huyết áp ban đêm (mmHg)</b>		
HATT ban đêm	113,6 $\pm$ 10,6	130,3 $\pm$ 12,8
HATTr ban đêm	73,1 $\pm$ 7,8	81,5 $\pm$ 7,8
HATrB ban đêm	86,5 $\pm$ 7,7	96,6 $\pm$ 8,4
<b>Huyết áp ban ngày (mmHg)</b>		
HATT ban ngày	124,1 $\pm$ 7,7	136,5 $\pm$ 10,8
HATTr ban ngày	79,2 $\pm$ 5,6	84,8 $\pm$ 8,4
HATrB ban ngày	93,8 $\pm$ 5,3	101,3 $\pm$ 7,7
<b>Huyết áp 24 giờ (mmHg)</b>		
HATT 24 giờ	122,1 $\pm$ 7,2	135,3 $\pm$ 10,6
HATTr 24 giờ	78,1 $\pm$ 5,4	84,2 $\pm$ 7,9
HATrB 24 giờ	92,4 $\pm$ 4,9	100,5 $\pm$ 7,4

- Tại thời điểm T4, các trị số huyết áp ban đêm; huyết áp ban ngày và huyết áp 24 giờ của nhóm sử dụng CPAP thấp hơn nhóm Không CPAP.

**Bảng 3.17.** Tình trạng HATT và HATTr ban ngày của nhóm CPAP và Không CPAP ở các thời điểm tái khám T1, T2 và T3

<b>Đặc điểm</b>	<b>CPAP (n = 34)</b>	<b>Không CPAP (n = 32)</b>
<b>Thời điểm T1</b>		
<b>HATT ban ngày (mmHg)</b>		
Trung bình ± ĐLC	141,7 ± 9,5	138,5 ± 7,1
(Thấp nhất – cao nhất)	(124 – 158)	(117 – 158)
<b>HATTr ban ngày (mmHg)</b>		
Trung bình ± ĐLC	87,3 ± 7,6	86,5 ± 6,9
(Thấp nhất – cao nhất)	(68 – 99)	(68 – 96)
<b>Thời điểm T2</b>		
<b>HATT ban ngày (mmHg)</b>		
Trung bình ± ĐLC	128,6 ± 7,6	138,7 ± 6,5
(Thấp nhất – cao nhất)	(108 -142)	(115 – 155)
<b>HATTr ban ngày (mmHg)</b>		
Trung bình ± ĐLC	79,7 ± 6,7	87,1 ± 6,9
(Thấp nhất – cao nhất)	(60 – 93)	(70 – 99)
<b>Thời điểm T3</b>		
<b>HATT ban ngày (mmHg)</b>		
Trung bình ± ĐLC	132,7 ± 10,6	139,7 ± 7,9
(Thấp nhất – cao nhất)	(108 – 150)	(119 – 158)
<b>HATTr ban ngày (mmHg)</b>		
Trung bình ± ĐLC	77,7 ± 6,3	87,6 ± 7,5
(Thấp nhất – cao nhất)	(60 – 90)	(65 – 98)

- Tại các thời điểm tái khám T1, T2 và T3: ở nhóm CPAP, các trị số HATT và HATTr ban ngày dao động từ 108 - 158 mmHg và từ 60 - 99 mmHg. Ở nhóm

Không CPAP, các trị số HATT và HATTr ban ngày dao động từ 115 - 158 mmHg và từ 65 - 99 mmHg.

### 3.3.2. Hiệu quả CPAP lên huyết áp sau 12 tháng điều trị ở bệnh nhân THA và NTKNDTN

Hiệu quả của CPAP lên huyết áp ở bệnh nhân NTKNDTN được trình bày thành 3 phần:

- Hiệu quả của CPAP lên huyết áp ban đêm (HATT, HATTr và HATrB)
- Hiệu quả của CPAP lên huyết áp ban ngày (HATT, HATTr và HATrB)
- Hiệu quả của CPAP lên huyết áp 24 giờ (HATT, HATTr và HATrB)

#### 3.3.2.1. Hiệu quả của CPAP lên huyết áp ban đêm

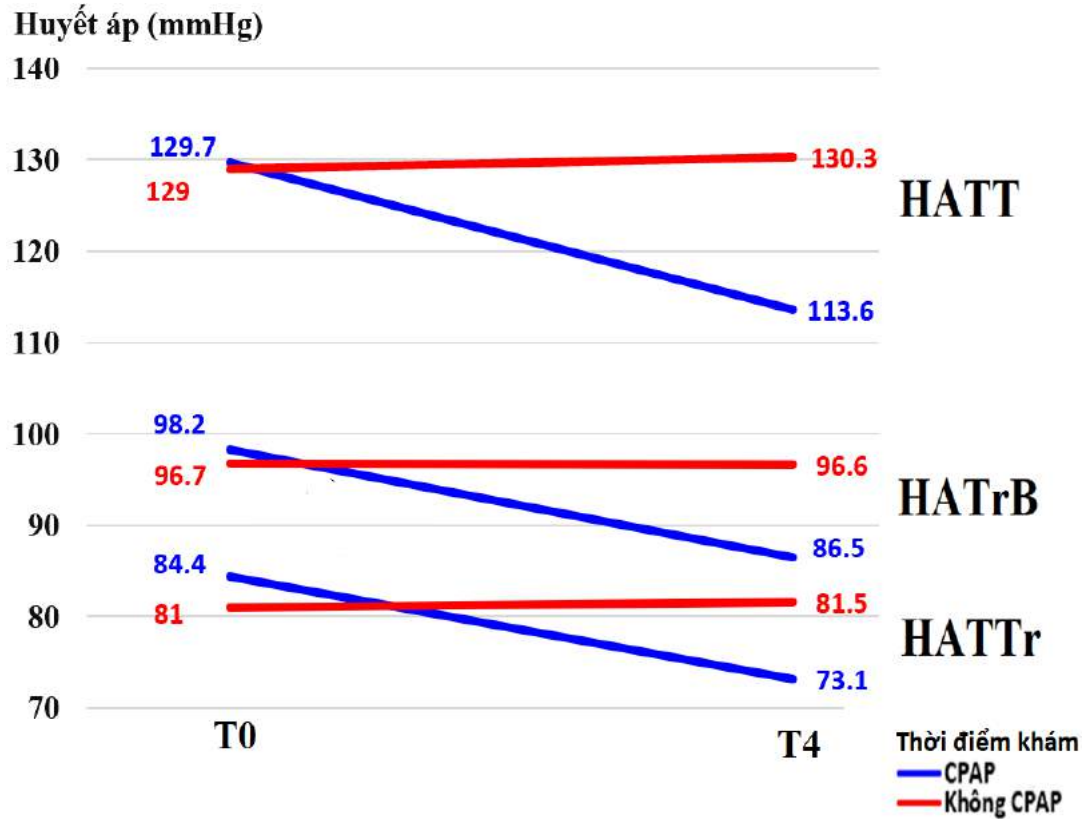
**Bảng 3.18.** Khác biệt huyết áp ban đêm giữa 2 nhóm CPAP và Không CPAP ở thời điểm T4

Hiệu số huyết áp ban đêm (T4 - T0)	CPAP (n = 34) Trung bình ± ĐLC	Không CPAP (n = 32) Trung bình ± ĐLC	p
Hiệu số HATT ban đêm (mmHg)	-16,1 ± 17,7	1,3 ± 17,1	< 0,001
Hiệu số HATTr ban đêm (mmHg)	-11,3 ± 15,1	0,5 ± 11,6	0,001
Hiệu số HATrB ban đêm (mmHg)	-11,7 ± 14,9	-0,1 ± 11,9	0,001

p được xác định dựa vào phép kiểm t test

- Ở thời điểm T4 (sau 1 năm tham gia nghiên cứu), các số đo huyết áp ban đêm (gồm HATT, HATTr và HATrB) ở nhóm CPAP giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm Không CPAP ( $p \leq 0,001$ ).

**Sự biến thiên huyết áp ban đêm của nhóm CPAP và nhóm Không CPAP đo ở hai thời điểm T0 và T4**



**Biểu đồ 3.2.** Huyết áp ban đêm ở nhóm CPAP và nhóm Không CPAP đo ở thời điểm T0 và T4

- Sau một năm tham gia nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu, các số đo huyết áp ban đêm của nhóm CPAP và nhóm Không CPAP ở thời điểm T0 và ở thời điểm T4 cho thấy có thay đổi như sau:

- + Ở nhóm CPAP: bình quân huyết áp ban đêm ở thời điểm T4 đều giảm so với các giá trị này đo ở thời điểm T0.
- + Ở nhóm Không CPAP: bình quân huyết áp ban đêm đo ở thời điểm T4 gần như không thay đổi hoặc tăng nhẹ so với các giá trị này đo ở thời điểm T0.

**Bảng 3.19.** Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến về hiệu quả của CPAP lên huyết áp ban đêm ở thời điểm T4

Biến số độc lập	Hệ số hồi quy (B)	KTC 95% của B	p
<b>Hiệu số huyết áp tâm thu ban đêm ở T4 và T0 (T4 - T0), R<sup>2</sup> = 0,3</b>			
Hằng số	(- 64,9)	(-120,6) – (-9,3)	0,023
CPAP	19,5	9,6 – 29,3	<b>&lt; 0,001</b>
Tuổi	0,2	(-0,2) – 0,6	0,39
Giới tính	(- 3)	(-15,6) – 9,6	0,63
Chỉ số khối cơ thể (kg/m <sup>2</sup> )	0,5	(-0,6) – 1,7	0,37
Tình trạng hút thuốc lá	(- 2,9)	(-15,8) – 9,9	0,65
Tình trạng uống rượu, bia	7,1	(-4,3) – 18,6	0,21
Số thuốc hạ áp đang dùng	0,3	(-12) – 12,7	0,953
<b>Hiệu số huyết áp tâm trương ban đêm ở T4 và T0 (T4 - T0), R<sup>2</sup> = 0,24</b>			
Hằng số	(-52,1)	(-94,5) – (-9,6)	0,01
CPAP	13,7	6,2 – 21,2	<b>0,001</b>
Tuổi	0,004	(-0,3) – 0,3	0,9
Giới tính	3,8	(-5,8) – 13,4	0,4
Chỉ số khối cơ thể (kg/m <sup>2</sup> )	0,2	(-0,6) – 1,1	0,6
Tình trạng hút thuốc lá	(-0,1)	(-9,9) – 9,7	0,98
Tình trạng uống rượu, bia	6,9	(-1,8) – 15,6	0,11
Số thuốc hạ áp đang dùng	2,7	(-6,6) – 12,2	0,6
<b>Hiệu số huyết áp trung bình ban đêm ở T4 và T0 (T4 - T0), R<sup>2</sup> = 0,22</b>			
Hằng số	(-49,7)	(-93,1) – (-6,3)	0,025
CPAP	13,3	5,6 – 21	<b>0,001</b>
Tuổi	0,1	(-0,3) – 0,5	0,69
Giới tính	1,9	(-7,9) – 11,7	0,7
Chỉ số khối cơ thể (kg/m <sup>2</sup> )	0,4	(-0,5) – 1,2	0,4
Tình trạng hút thuốc lá	(-1,6)	(-11,6) – 8,4	0,75
Tình trạng uống rượu, bia	5,6	(-3,2) – 14,6	0,2
Số thuốc hạ áp đang dùng	1,1	(-8,6) – 10,7	0,83

p được xác định dựa vào phân tích hồi quy tuyến tính đa biến

- Kết quả phân tích hồi quy tuyến tính đa biến ở bảng 3.19 về hiệu quả của CPAP lên các số đo huyết áp ban đêm ở thời điểm T4 cho thấy: sau khi kiểm soát các yếu tố gây nhiễu (tuổi, giới tính, chỉ số khối cơ thể, tình trạng hút

thuốc lá, tình trạng uống rượu, bia...) bằng phân tích hồi quy tuyến tính đa biến, các số đo huyết áp ban đêm ở nhóm CPAP vẫn giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm Không CPAP ( $p \leq 0,001$  cho tất cả các trị số huyết áp ban đêm).

### 3.3.2.2. Hiệu quả CPAP lên huyết áp ban ngày

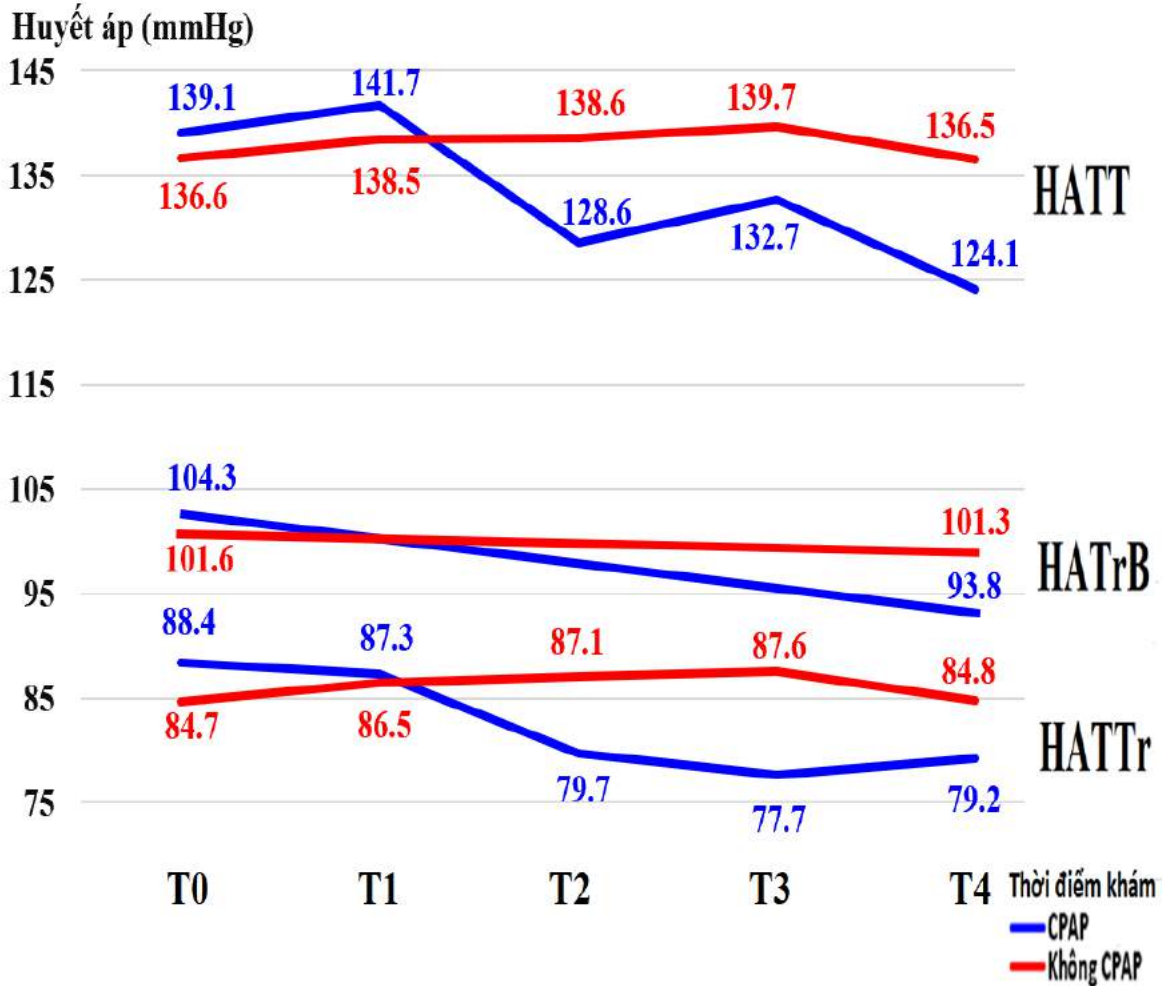
**Bảng 3.20.** Khác biệt huyết áp ban ngày giữa 2 nhóm CPAP và Không CPAP ở thời điểm T4 (mmHg)

<b>Hiệu số huyết áp ban ngày (T4 – T0)</b>	<b>CPAP (n = 34)</b> Trung bình $\pm$ ĐLC	<b>Không CPAP (n = 32)</b> Trung bình $\pm$ ĐLC	<b>p</b>
Hiệu số HATT ban ngày	-15 $\pm$ 14,5	-0,1 $\pm$ 11,4	<b>&lt; 0,001</b>
Hiệu số HATTr ban ngày	-9,2 $\pm$ 11,1	0,1 $\pm$ 12,1	<b>0,002</b>
Hiệu số HATrB ban ngày	-10,5 $\pm$ 11	-0,3 $\pm$ 9	<b>&lt; 0,001</b>

p được xác định dựa vào phép kiểm t test

- Ở thời điểm T4 (sau 1 năm tham gia nghiên cứu), các số đo huyết áp ban ngày (gồm HATT, HATTr và HATrB) ở nhóm CPAP giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm Không CPAP ( $p \leq 0,002$ ).

**Sự biến thiên huyết áp ban ngày của “nhóm CPAP” và nhóm “Không CPAP” ở các thời điểm tái khám**



**Biểu đồ 3.3.** Sự biến thiên huyết áp ban ngày của nhóm CPAP và nhóm Không CPAP ở các thời điểm tái khám

- Sau 1 năm tham gia nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu, các số đo huyết áp ban ngày của nhóm CPAP và nhóm Không CPAP đo ở các thời điểm T0, T1, T2, T3 và T4 cho thấy có thay đổi như sau:

+ Ở nhóm CPAP:

HATT ban ngày bắt đầu giảm rõ rệt ở thời điểm T2 và sau đó.

Hiệu quả của CPAP lên HATTr ban ngày thể hiện ngay ở T1: từ 88,4 mmHg ở T0; giảm còn 87,3 mmHg ở T1 và sự giảm huyết áp vẫn tiếp tục được duy trì ở T2, T3 và T4.

HATrB ban ngày ở thời điểm T4 giảm 10,5 mmHg so với giá trị này đo ở thời điểm T0.

+ Ở nhóm Không CPAP:

HATT và HATTr ban ngày không cải thiện và có xu hướng tăng nhẹ ở tất cả các thời điểm T1, T2, T3 và T4.

HATrB ban ngày ở thời điểm T4 gần như không thay đổi so với giá trị này đo ở thời điểm T0.

**Bảng 3.21.** Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến về hiệu quả của CPAP lên huyết áp ban ngày ở thời điểm T4

<b>Biến số độc lập</b>	<b>Hệ số hồi quy (B)</b>	<b>KTC 95% của B</b>	<b>p</b>
<b>Hiệu số huyết áp tâm thu ban ngày ở T4 và T0 (T4 – T0); R<sup>2</sup> = 0,4</b>			
Hằng số	(-75,4)	(-115,20 – (-35,6))	< 0,001
CPAP	15,5	8,5 – 22,6	< <b>0,001</b>
Tuổi	0,1	(-0,2) – 0,5	0,43
Giới tính	(-1,8)	(-10,8) – 7,2	0,69
Chỉ số khối cơ thể (kg/m <sup>2</sup> )	1	0,18 – 1,86	<b>0,017</b>
Tình trạng hút thuốc lá	4	(-5,1) – 13,3	0,38
Tình trạng uống rượu, bia	(-1,7)	(-9,9) – 6,5	0,67
Số thuốc huyết áp đang dùng	6,8	(-2) – 15,7	0,129
<b>Hiệu số huyết áp tâm trương ban ngày ở T4 và T0 (T4 – T0), R<sup>2</sup> = 0,2</b>			
Hằng số	(-41,2)	(-78,1) – (-4,3)	0,029
CPAP	9,1	2,5 – 15,6	<b>0,007</b>
Tuổi	(-0,01)	(-0,3) – 0,3	0,95
Giới tính	3,6	(-4,8) – 11,9	0,39
Chỉ số khối cơ thể (kg/m <sup>2</sup> )	0,3	(-0,48) – 1	0,44
Tình trạng hút thuốc lá	1,9	(-6,7) – 10,4	0,6
Tình trạng uống rượu, bia	(-0,1)	(-7,7) – 7,5	0,98
Số thuốc hạ áp đang dùng	6,8	(-1,4) -14,9	0,1
<b>Hiệu số huyết áp trung bình ban ngày ở T4 và T0 (T4 – T0), R<sup>2</sup> = 0,3</b>			
Hằng số	(-50,3)	(-81,6) – (-19)	0,002
CPAP	10,2	4,7 – 15,7	< <b>0,001</b>
Tuổi	0,01	(-0,2) – 0,3	0,9
Giới tính	1,5	(-5,6) – 8,5	0,7
Chỉ số khối cơ thể (kg/m <sup>2</sup> )	0,6	(-0,1) – 1,2	0,1
Tình trạng hút thuốc lá	2,9	(-4,3) – 10,1	0,4
Tình trạng uống rượu, bia	(-0,6)	(-7,1) – 5,8	0,8
Số thuốc hạ áp đang dùng	6,8	(-0,1) – 13,8	0,06

p được xác định dựa vào phân tích hồi quy tuyến tính đa biến

- Kết quả phân tích hồi quy tuyến tính đa biến ở bảng 3.21 về hiệu quả của CPAP lên các số đo huyết áp ban ngày ở thời điểm T4 cho thấy: sau khi kiểm soát các yếu tố gây nhiễu (tuổi, giới tính, chỉ số khối cơ thể, tình trạng hút thuốc lá, tình trạng uống rượu, bia...) bằng phân tích hồi quy tuyến tính đa biến, các số đo huyết áp ban ngày ở nhóm CPAP vẫn giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm không CPAP ( $p \leq 0,007$  cho tất cả các trị số huyết áp ban ngày).

### 3.3.2.3. Hiệu quả CPAP lên huyết áp 24 giờ

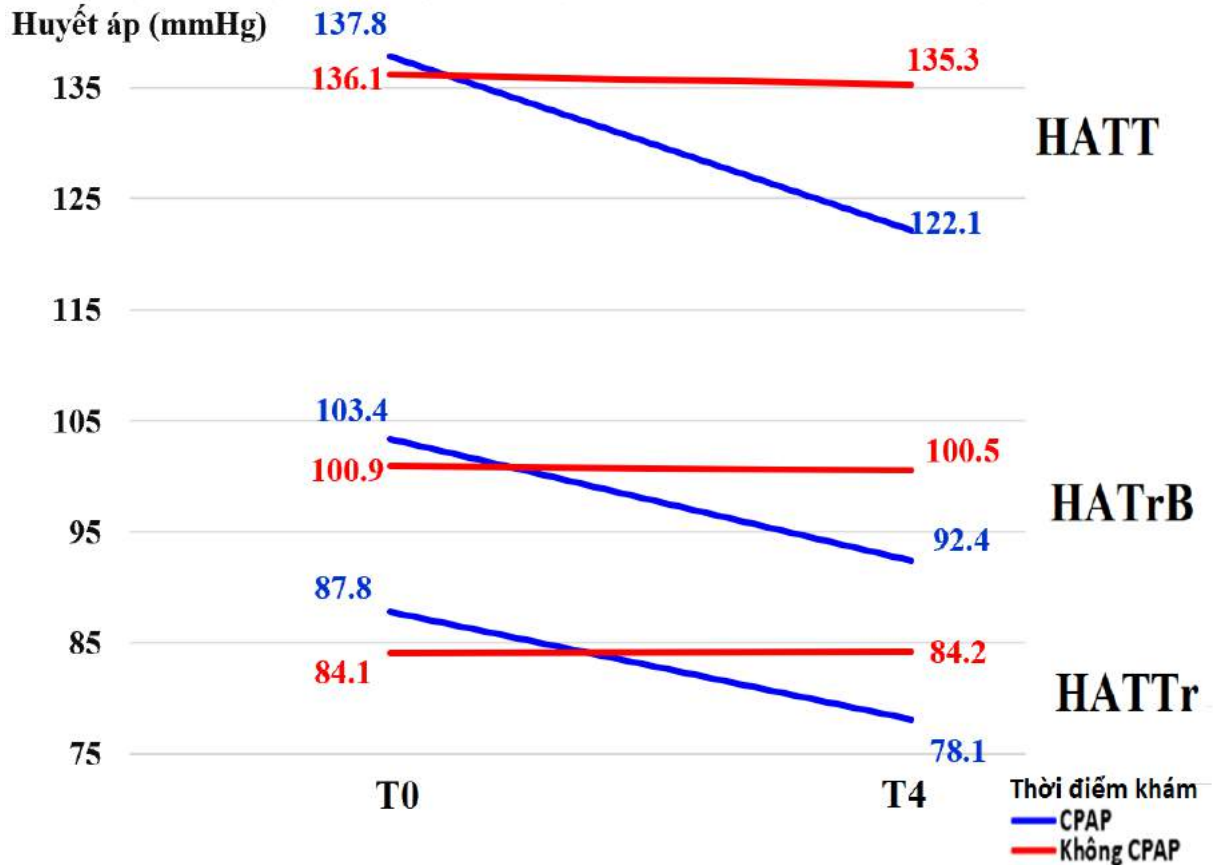
**Bảng 3.22.** Khác biệt huyết áp 24 giờ giữa 2 nhóm CPAP và Không CPAP ở thời điểm T4 (mmHg)

<b>Hiệu số huyết áp 24 giờ (T4 – T0)</b>	<b>CPAP (n = 34)</b> Trung bình ± ĐLC	<b>Không CPAP (n = 32)</b> Trung bình ± ĐLC	<b>p</b>
Hiệu số HATT 24 giờ	-15,7 ± 14,4	-0,7 ± 11,5	<b>&lt; 0,001</b>
Hiệu số HATTr 24 giờ	-9,7 ± 11,4	0,1 ± 11,1	<b>0,001</b>
Hiệu số HATrB 24 giờ	-11 ± 10,9	-0,4 ± 8,7	<b>&lt; 0,001</b>

p được xác định dựa vào phép kiểm t test

- Ở thời điểm T4 (sau 1 năm tham gia nghiên cứu), các số đo huyết áp 24 giờ (gồm HATT, HATTr và HATrB) ở nhóm CPAP giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm Không CPAP ( $p \leq 0,001$ ).

**Sự biến thiên huyết áp 24 giờ của “nhóm CPAP” và nhóm “Không CPAP” ở hai thời điểm T0 và T4**



**Biểu đồ 3.4.** Huyết áp 24 giờ ở nhóm CPAP và nhóm Không CPAP đo ở thời điểm T0 và T4

- Sau 1 năm tham gia nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu, các số đo huyết áp 24 giờ của nhóm CPAP và nhóm Không CPAP ở thời điểm T0 và ở thời điểm T4 cho thấy có thay đổi như sau:

- + Ở nhóm CPAP: hiệu quả của CPAP lên huyết áp 24 giờ (HATT; HATTr; HATrB) ở T4 giảm rõ rệt so với T0.
- + Ở nhóm Không CPAP: bình quân huyết áp 24 giờ (HATT; HATTr; HATrB) ở thời điểm T4 gần như không thay đổi so với T0.

**Bảng 3.23.** Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến về hiệu quả của CPAP lên huyết áp 24 giờ ở thời điểm T4

<b>Biến số độc lập</b>	<b>Hệ số hồi quy (B)</b>	<b>KTC 95% của B</b>	<b>p</b>
<b>Hiệu số huyết áp tâm thu 24 giờ ở T4 và T0 (T4 – T0), R<sup>2</sup> = 0,4</b>			
Hằng số	(-76,7)	(-116,8) – (-36,7)	< 0,001
CPAP	15,9	8,8 – 22,9	<b>&lt; 0,001</b>
Tuổi	0,2	(-0,18) – 0,5	0,33
Giới tính	(-2,2)	(-11,2) – 6,9	0,63
Chỉ số khối cơ thể (kg/m <sup>2</sup> )	1,1	0,2 – 1,9	<b>0,01</b>
Tình trạng hút thuốc lá	2,5	(-6,7) – 11,8	0,58
Tình trạng uống rượu, bia	(-0,2)	(-8,5) – 8	0,95
Số thuốc hạ áp đang dùng	5,4	(-3,5) – 14,3	0,23
<b>Hiệu số huyết áp tâm trương 24 giờ ở T4 và T0 (T4 – T0), R<sup>2</sup> = 0,2</b>			
Hằng số	(-41,6)	(-77,6) – (-5,6)	0,024
CPAP	9,9	3,5 – 16,2	<b>0,003</b>
Tuổi	(-0,01)	(-0,3) – 0,3	0,9
Giới tính	3,03	(-5,1) – 11,2	0,5
Chỉ số khối cơ thể (kg/m <sup>2</sup> )	0,3	(-0,49) – 1	0,48
Tình trạng hút thuốc lá	1,3	(-7,1) – 9,6	0,76
Tình trạng uống rượu, bia	1,6	(-5,8) – 9	0,67
Số thuốc hạ áp đang dùng	5,9	(-2,1) – 13,9	0,15
<b>Hiệu số huyết áp trung bình 24 giờ ở T4 và T0 (T4 – T0), R<sup>2</sup> = 0,3</b>			
Hằng số	(-50,5)	(-81,5) – (-19,5)	0,002
CPAP	10,8	5,4 – 16,3	<b>&lt; 0,001</b>
Tuổi	0,02	(-0,2) – 2,3	0,84
Giới tính	1,1	(-5,9) – 8,2	0,75
Chỉ số khối cơ thể (kg/m <sup>2</sup> )	0,5	(-0,1) – 1,2	0,11
Tình trạng hút thuốc lá	2,3	(-4,8) – 9,5	0,52
Tình trạng uống rượu, bia	0,36	(-6) – 6,7	0,9
Số thuốc hạ áp đang dùng	6	(-0,9) – 12,9	0,09

p được xác định dựa vào phân tích hồi quy tuyến tính đa biến

- Kết quả phân tích hồi quy tuyến tính đa biến ở bảng 3.23 về hiệu quả của CPAP lên các số đo huyết áp 24 giờ ở thời điểm T4 cho thấy: sau khi kiểm soát các yếu tố gây nhiễu (tuổi, giới tính, chỉ số khối cơ thể, tình trạng hút thuốc lá, tình trạng uống rượu, bia...) bằng phân tích hồi quy tuyến tính đa biến, các số đo huyết áp 24 giờ ở nhóm CPAP vẫn giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm không CPAP ( $p \leq 0,003$  cho tất cả các trị số huyết áp 24 giờ).

### 3.3.2.4. Trùng huyết áp ban đêm của nhóm CPAP và Không CPAP ở T4

**Bảng 3.24.** Trùng huyết áp ban đêm của nhóm CPAP và Không CPAP ở T4

Kiểu huyết áp	CPAP (n = 34) (Tần số, %)	Không CPAP (n = 32) (Tần số, %)	p
Không có trùng huyết áp ban đêm (Non-dipper)	23 (67,6%)	27 (84,3%)	0,11
Có trùng huyết áp ban đêm (Dipper)	11 (32,4%)	5 (15,7%)	

p được xác định dựa vào phép kiểm chi bình phương

- Ở thời điểm T4 (sau 1 năm tham gia nghiên cứu), trùng huyết áp ban đêm của nhóm sử dụng CPAP và nhóm Không CPAP là tương đương nhau. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào được tìm thấy ( $p = 0,11$ ).

### 3.3.3. Các loại máy CPAP ở nhóm CPAP

**Bảng 3.25.** Các loại máy CPAP ở nhóm CPAP

Kiểu máy CPAP	Nhà sản xuất	Tần số (%)
Auto-CPAP	Resmed	28 (82,4)
Auto-CPAP	Philips Respironics	6 (17,6)
Tổng số		34 (100)

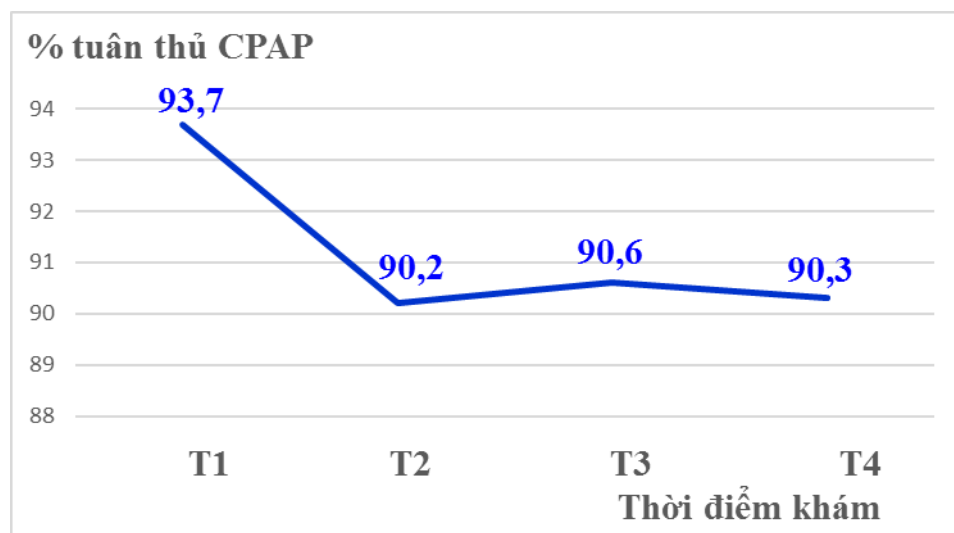
- Tất cả bệnh nhân ở nhóm CPAP đều dùng máy Auto-CPAP với 82,4% là của nhà sản xuất Resmed và 17,6% là của nhà sản xuất Philips Respironics.

### 3.3.4. Bình quân số giờ sử dụng và tỷ lệ tuân thủ tốt CPAP ở nhóm CPAP

**Bảng 3.26.** Bình quân số giờ sử dụng CPAP ở nhóm CPAP

Thời điểm theo dõi	n	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất	Trung bình	Độ lệch chuẩn
T <sub>1</sub>	34	4,4	8,1	6,6	1
T <sub>2</sub>	34	4,3	8	5,8	1
T <sub>3</sub>	34	4,4	7,5	5,9	0,7
T <sub>4</sub>	34	4,1	9,1	6	1,2
<b>Trung bình cả năm</b>	34	<b>4,9</b>	<b>7,5</b>	<b>6,1</b>	0,7

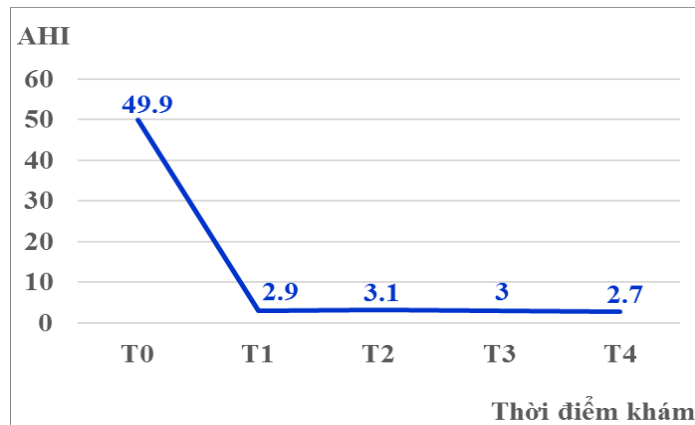
- Số giờ sử dụng CPAP mỗi đêm trung bình cả năm là 6,1 giờ; dao động từ 4,9 đến 7,5 giờ và 100% người bệnh sử dụng CPAP trên 4 giờ mỗi đêm.



**Biểu đồ 3.5.** Tỷ lệ tuân thủ CPAP qua các lần tái khám

- Tỷ lệ tuân thủ tốt CPAP ở các thời điểm T1; T2; T3; T4 đều trên 90% và cao nhất là ở T1 (93,7%).

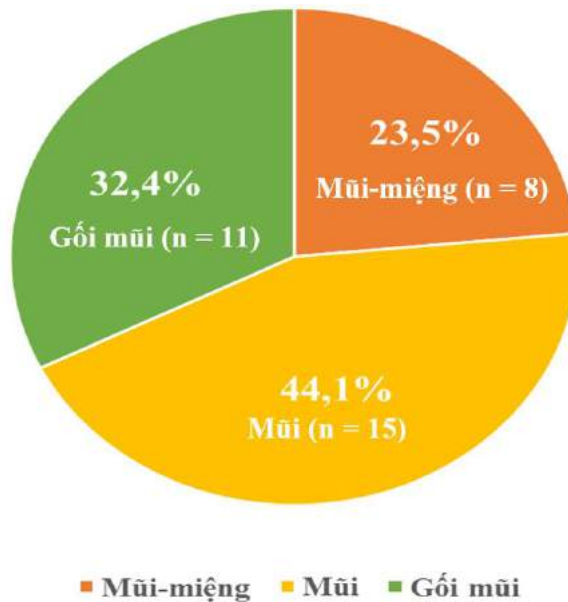
### 3.3.5. Hiệu quả của CPAP lên AHI



**Biểu đồ 3.6:** Hiệu quả của CPAP lên AHI qua các lần tái khám

- Ở nhóm CPAP: từ mức AHI trung bình trước CPAP là 49,9; sau điều trị CPAP, AHI trở về ngưỡng giá trị bình thường ( $AHI < 5$ ) ngay lần tái khám đầu tiên với  $AHI = 2,9$  ở T1 và sự cải thiện của AHI vẫn tiếp tục được duy trì ở những lần tái khám sau đó, so với T0.

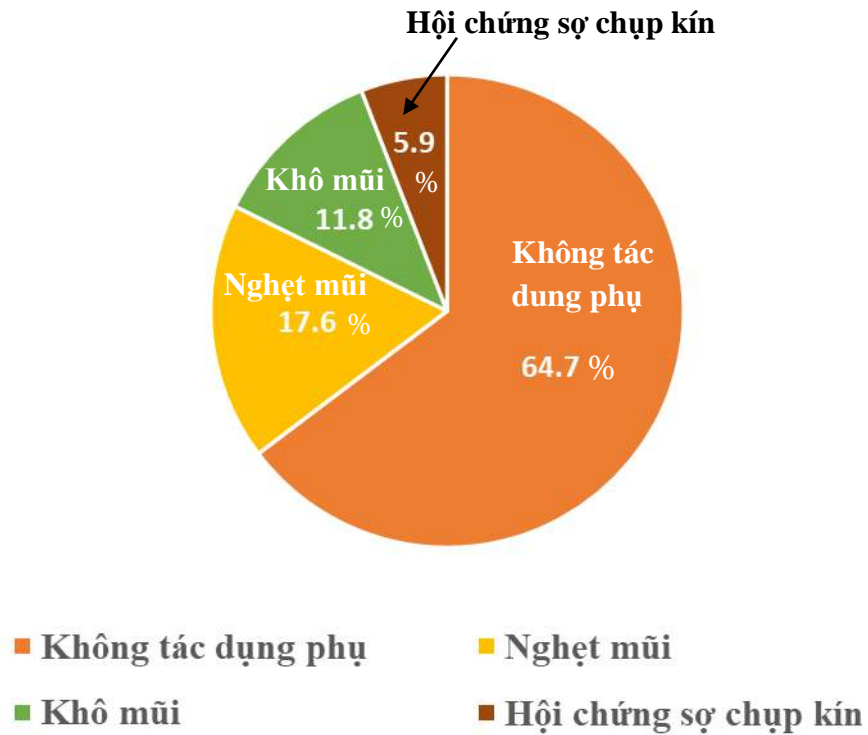
### 3.3.6. Các loại mặt nạ CPAP



**Biểu đồ 3.7.** Các loại mặt nạ CPAP được sử dụng

- Sau thời gian thử thở với máy CPAP, tỷ lệ bệnh nhân chọn mặt nạ mũi chiếm tỷ lệ cao nhất (44,1%).

### 3.3.7. Tác dụng không mong muốn của CPAP



**Biểu đồ 3.8.** Tác dụng không mong muốn của CPAP

- Tác dụng không mong muốn của CPAP ở bệnh nhân nghiên cứu không nhiều và tương đối nhẹ: 17,6% nghẹt mũi, 11,8% khô mũi và 5,9% có hội chứng sợ chập kín.

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. TẦN SUẤT NTKNĐTĐN Ở BỆNH NHÂN TĂNG HUYẾT ÁP KÈM BUỒN NGỦ BAN NGÀY QUÁ MỨC

##### 4.1.1. Tần suất NTKNĐTĐN ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm buồn ngủ ban ngày quá mức

Các phương thức chẩn đoán NTKNĐTĐN thường được sử dụng tại Việt Nam hiện nay là thực hiện đa ký giấc ngủ tại bệnh viện hoặc phòng khám dưới sự theo dõi của kỹ thuật viên; thực hiện đa ký giấc ngủ tại nhà và thực hiện đa ký hô hấp tại nhà. Trong các kỹ thuật trên, thực hiện đa ký giấc ngủ tại bệnh viện hoặc phòng khám dưới sự theo dõi của kỹ thuật viên được xếp vào nhóm 1 theo tiêu chuẩn của Viện Hàn Lâm Hoa Kỳ về y học giấc ngủ và là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán NTKNĐTĐN [73] [108]. Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu này đều được chẩn đoán NTKNĐTĐN bằng cách thực hiện đa ký giấc ngủ tại Đơn vị Rối loạn giấc ngủ - Bệnh viện Đại học y dược thành phố Hồ Chí Minh, dưới sự theo dõi của kỹ thuật viên.

NTKNĐTĐN có tần suất rất cao ở người bệnh THA và cao hơn nhiều so với dân số chung. Theo kết quả ở biểu đồ 3.1: Tần suất NTKNĐTĐN ở người bệnh THA trong nghiên cứu này là 77,3% (Khoảng tin cậy 95% là 70,7% đến 83,9%), với 11,7% NTKNĐTĐN mức độ nhẹ (18 bệnh nhân); 21,4% NTKNĐTĐN mức độ trung bình (33 bệnh nhân) và 44,2% NTKNĐTĐN mức độ nặng (68 bệnh nhân).

Kết quả này có vẻ hơi thấp hơn kết quả của một số công trình nghiên cứu tương tự của các tác giả khác được thực hiện tại Việt Nam trước đây.

Với các công trình nghiên cứu tương tự sử dụng đa ký giấc ngủ trong chẩn đoán NTKNĐTĐN, hai nghiên cứu của Dương Quý Sỹ và cộng sự [9] [157], với cỡ mẫu lần lượt là 62 và 186, ghi nhận tần suất

NTKNDTN ở người bệnh THA lần lượt là 84% và 81,7%; nghiên cứu của Võ Thị Kim Anh và cộng sự [166], với cỡ mẫu là 48, ghi nhận tần suất NTKNDTN ở người bệnh THA là 81,2%. Tuy nhiên, đối tượng nghiên cứu của cả hai nghiên cứu của Dương Quý Sỹ và cộng sự [9] [157] đều là các bệnh nhân THA chưa được điều trị, và đối tượng nghiên cứu trong nghiên cứu của Võ Thị Kim Anh và cộng sự [166] lại là các bệnh nhân THA kháng trị, trong khi đối tượng của nghiên cứu này là bệnh nhân THA đã điều trị ít nhất một thuốc hạ áp trong thời gian từ ba tháng trở lên trước khi tham gia nghiên cứu. Việc khác biệt về dân số nghiên cứu phần nào giải thích được sự chênh lệch về tần suất NTKNDTN được tìm thấy giữa nghiên cứu này và các nghiên cứu tương tự sử dụng đa ký giác ngủ.

Với các công trình nghiên cứu tương tự sử dụng đa ký hô hấp trong chẩn đoán NTKNDTN, nghiên cứu của Nguyễn Thanh Bình [3], với cỡ mẫu là 44, cho thấy tần suất NTKNDTN là 75%; nghiên cứu của Hoàng Anh Tiến và cộng sự [10], với cỡ mẫu là 134, đã ghi nhận 83,6% người bệnh THA kèm ngáy to hoặc có bằng chứng ngưng thở khi ngủ bị NTKNDTN. Dù rằng kết quả của Nguyễn Thanh Bình và cộng sự [3] gần như tương đương với kết quả của nghiên cứu này, nhưng sự khác nhau trong phương pháp chẩn đoán làm cho việc so sánh kết quả của nghiên cứu này với kết quả của hai nghiên cứu sử dụng đa ký hô hấp [3] [10] trở nên khá bất cập. Tuy nhiên, kết quả hai nghiên cứu của Nguyễn Thanh Bình [3] và Hoàng Anh Tiến [10] cũng cho thấy tần suất NTKNDTN ở người bệnh THA là cao.

Một số công trình nghiên cứu tương tự của các tác giả được thực hiện tại các nước khác có sử dụng đa ký giác ngủ để chẩn đoán NTKNDTN cho thấy tần suất NTKNDTN ở bệnh nhân THA thấp hơn kết quả của nghiên cứu này.

Gần giống nhất với nghiên cứu này là kết quả thuộc công trình nghiên cứu công bố năm 2017 của Cai A và cộng sự [28] tiến hành trên 971 bệnh nhân THA với tần suất NTKNDTN được tìm thấy là 70,5%.

Thấp hơn nhiều (so với kết quả của nghiên cứu này) là kết quả về tần suất NTKNDTN ở bệnh nhân THA thuộc hai công trình nghiên cứu của Ip M. và cộng sự [68] và của Drager và cộng sự [43], lần lượt là 34,8% và 56%. Tần suất NTKNDTN khá thấp của hai nghiên cứu trên [43] [68] so với nghiên cứu này có thể do sự khác biệt về đặc điểm của đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu của Ip M. và cộng sự [68] có tỷ lệ giới nam tham gia khá thấp (36,9% của Ip M [68] so với 72,1% của nghiên cứu này) mà NTKNDTN thường gặp ở nam giới nhiều hơn nữ giới [91]. Tương tự, mẫu nghiên cứu của Drager và cộng sự [43] có khoảng 50% bệnh nhân NTKNDTN không bị buồn ngủ ban ngày mà buồn ngủ vào ban ngày là một triệu chứng thường gặp của NTKNDTN (tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu này đều có triệu chứng buồn ngủ vào ban ngày quá mức).

Kết quả về tần suất NTKNDTN ở bệnh nhân THA của Logan và cộng sự [98], của Asha'ari ZA và cộng sự [15] và của Stoohs và cộng sự [152] cao hơn (so với kết quả của nghiên cứu này) và được ghi nhận lần lượt là 83%; 78,3% và 80%. Tuy nhiên, đối tượng trong nghiên cứu của Logan và cộng sự [98] là bệnh nhân THA kháng trị, mà tần suất NTKNDTN ở bệnh nhân THA kháng trị đã được ghi nhận là cao hơn ở bệnh nhân THA nói chung [108]; Stoohs và cộng sự [152] chỉ tuyển chọn đối tượng nghiên cứu là nam giới, mà NTKNDTN thường gặp ở giới nam nhiều hơn giới nữ [108] nên sự khác biệt là có thể giải thích được. Trong khi đó, đối tượng nghiên cứu của Asha'ari ZA và cộng sự [15] là bệnh nhân THA có độ tuổi khá trẻ (18 – 40 tuổi) mà hiện tại, dữ

liệu về tần suất NTKNDTN ở bệnh nhân THA trẻ tuổi còn rất hạn chế nên vấn đề này cần được nghiên cứu thêm.

Các số liệu trên cho thấy, với phương pháp chẩn đoán sử dụng đa ký giấc ngủ, tần suất NTKNDTN ở người bệnh THA tại Việt Nam rất cao, dao động từ 77,3% (nghiên cứu này) đến 84% [9]. Tuy nhiên, trên thế giới nói chung, tần suất này có biên độ dao động rộng hơn, từ 34,8% [68] đến 83% [98].

Với cả hai phương pháp chẩn đoán (đa ký hô hấp hoặc đa ký giấc ngủ), khoảng 34,8-84% [9] [68] người bệnh THA có NTKNDTN và ngược lại, khoảng 35-80% [122] người bệnh NTKNDTN có THA. Ngoài ra, cả NTKNDTN và THA đều có chung một yếu tố nguy cơ quan trọng là béo phì [108].

Y văn đã ghi nhận, NTKNDTN được xem là nguyên nhân chính của bệnh tật và tử vong [108]. Và thông qua bệnh THA, nhiều bằng chứng cho thấy NTKNDTN liên quan chặt chẽ với bệnh lý tim mạch [41] [127] [172]. Nếu không được điều trị, NTKNDTN mức độ nặng không chỉ làm buồn ngủ ban ngày quá mức, giảm tập trung, giảm hiệu quả công việc mà còn làm tăng nguy cơ bị tai nạn giao thông, tai nạn lao động và làm giảm chất lượng cuộc sống [71] [72]. Hiện nay, NTKNDTN được đề cập như là một nguyên nhân mới, thường gặp và là nguyên nhân có thể điều trị được của THA trong khuyến cáo điều trị THA của cả Hoa Kỳ [32] và châu Âu [122]. Ngày càng nhiều bằng chứng khoa học và dữ liệu lâm sàng chứng minh mối liên hệ giữa NTKNDTN và THA [41] [127] [172]. Hơn nữa, NTKNDTN còn là nguyên nhân thường gặp của THA thứ phát và THA kháng trị [122].

Phát hiện NTKNDTN ở người bệnh THA không chỉ giúp người thầy thuốc có thêm biện pháp kiểm soát huyết áp hiệu quả mà còn giúp nhận diện những đối tượng nguy cơ cao ngoài những yếu tố nguy cơ tim mạch cổ điển

[101] [123]. Từ đó, người thầy thuốc sẽ xây dựng chiến lược điều trị phù hợp để làm giảm biến chứng tim mạch của cả THA và NTKNDTN cho người bệnh. Hiểu được tầm quan trọng nêu trên sẽ làm gia tăng sự quan tâm của thầy thuốc đối với NTKNDTN ở người bệnh THA. Và để tránh bỏ sót chẩn đoán NTKNDTN trong dân số chung và dân số THA thì việc truyền thông giáo dục cho người bệnh nhận diện các triệu chứng của NTKNDTN cũng rất cần thiết. Ngoài ra, các thầy thuốc (chuyên khoa nội tổng quát, tim mạch, hô hấp, thần kinh...) nên chủ động tìm kiếm triệu chứng bởi vì người bệnh chẳng những không than phiền các triệu chứng bất thường liên quan đến giấc ngủ (triệu chứng ngáy, buồn ngủ ban ngày...) cho các thầy thuốc của họ mà còn tìm đến các chuyên khoa tương chừng không liên quan đến NTKNDTN (khám chuyên khoa tiết niệu vì tiểu đêm nhiều lần hoặc đến khám chuyên khoa tiêu hóa vì các triệu chứng nghĩ là do trào ngược dạ dày-thực quản...). Như vậy, sự góp sức của rất nhiều chuyên khoa để phát hiện sớm NTKNDTN là quan trọng, bằng cách hỏi bệnh sử và tiền sử cẩn thận, kết hợp khám toàn diện và thực hiện đa ký giấc ngủ hoặc đa ký hô hấp để chẩn đoán xác định.

Qua nghiên cứu này, thiết nghĩ, nên xem xét chẩn đoán NTKNDTN ở người bệnh THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức, kể cả khi huyết áp đã được kiểm soát tốt. Việc chưa có sẵn phương tiện chẩn đoán như đa ký giấc ngủ hoặc đa ký hô hấp tại nhiều cơ sở y tế của Việt Nam cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến việc phát hiện NTKNDTN. Thực tế cũng ghi nhận, việc tiếp cận với đa ký giấc ngủ của người bệnh còn bị ảnh hưởng bởi điều kiện kinh tế của bệnh nhân, dù kỹ thuật này đã có trong hệ thống bảo hiểm y tế, nhất là ở các nước đang phát triển như Việt Nam.

#### **4.1.2. Tần suất NTKNĐTĐN phân bố theo đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng ở bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức**

Khi xem xét sự phân bố của tần suất NTKNĐTĐN theo đặc điểm dân số học (bảng 3.2), kết quả ghi nhận tuổi trung bình của nhóm NTKNĐTĐN là 51,9 tuổi, tương đồng với các nghiên cứu trước đây [2] [3]. Gần  $\frac{3}{4}$  nhóm NTKNĐTĐN là trong độ tuổi lao động mà theo Leger [93], NTKNĐTĐN không được điều trị là một yếu tố nguy cơ của tai nạn lao động và tai nạn giao thông. Vì vậy, phát hiện sớm NTKNĐTĐN và tư vấn điều trị phù hợp cho nhóm bệnh nhân này là cần thiết. Về giới tính, tỷ số nam/nữ ở nhóm NTKNĐTĐN vào khoảng 3-4/1. Điều này đã được ghi nhận trong y văn là NTKNĐTĐN thường gặp ở nam nhiều hơn nữ với tỷ số nam/nữ là 2-3/1 [108]. Nhiều giả thuyết đã được đặt ra để giải thích sự khác biệt này. Phần lớn cho rằng, phụ nữ bị NTKNĐTĐN thường không biểu hiện bằng các triệu chứng "kinh điển" như giới nam và do đó dễ bị bỏ sót chẩn đoán [96]. Hoặc phụ nữ thường "bị miễn cưỡng" hơn nam giới khi phải than phiền về việc "ngáy to", một triệu chứng có vẻ là "đặc quyền" của phái nam [96]. Kết quả cũng ghi nhận, 63,9% nhóm NTKNĐTĐN sinh sống tại Thành phố Hồ Chí Minh, có thể là do nghiên cứu này được tiến hành tại Bệnh viện Đại Học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh, nên người bệnh ở Thành phố Hồ Chí Minh có nhiều điều kiện tiếp cận hơn so với người bệnh ở các nơi khác.

Khi xem xét sự phân bố của tần suất NTKNĐTĐN theo đặc điểm nhân trắc học (bảng 3.3), ghi nhận gần 90% nhóm NTKNĐTĐN có tình trạng "Dư cân hoặc Béo phì", 22,7% nhóm NTKNĐTĐN có "Chu vi vòng cổ nguy cơ cao" (trên 43 cm ở nam và trên 41 cm ở nữ) và 38,7% nhóm NTKNĐTĐN có "Chu vi vòng eo nguy cơ cao". Béo phì đã được xem là một yếu tố nguy cơ quan trọng của NTKNĐTĐN trong nhiều năm qua. Có nhiều phương pháp đánh giá béo phì khác nhau như dựa vào chỉ số khối cơ thể, chu vi vòng cổ hoặc

chu vi vòng eo. Đánh giá béo phì dựa vào chỉ số khối cơ thể không cung cấp thông tin về sự phân bố của mô mỡ (béo phì kiểu trung tâm hay béo phì kiểu ngoại biên) mà béo phì kiểu trung tâm với phân bố mỡ ưu thế ở phần cao trên rốn mới có mối liên hệ đặc biệt với NTKNDTN [108]. Chu vi vòng cổ không những giúp đánh giá béo phì mà còn cho biết mức độ béo phì kiểu trung tâm [108]. Tương tự, chu vi vòng eo cũng là một đo lường phản ánh béo phì trung tâm [108]. Tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng, đo chu vi vòng cổ đơn giản và thuận tiện hơn là đo chu vi vòng eo, nhất là ở những nhóm dân số đặc biệt như phụ nữ có thai hoặc béo phì nặng...

Khi xem xét sự phân bố của tần suất NTKNDTN theo đặc điểm lâm sàng (bảng 3.4), kết quả ghi nhận các triệu chứng của NTKNDTN khá đa dạng, từ không triệu chứng kinh điển đến triệu chứng điển hình. Tình trạng uống rượu, bia nhiều hoặc rất nhiều, triệu chứng ngáy to, triệu chứng tiểu đêm, triệu chứng khô miệng khi thức dậy, triệu chứng ngộp thở đêm khá thường gặp ở nhóm NTKNDTN (dao động từ 61,3% đến 93,3%). Đặc điểm này phù hợp với y văn [108]. Ngưng thở khi ngủ được chứng kiến – một triệu chứng đặc hiệu cho NTKNDTN chỉ hiện diện ở 43,7% nhóm NTKNDTN. Lý do là vì thông tin quan trọng này chỉ có thể khai thác được từ người thân ngủ chung với người bệnh mà phần lớn người bệnh NTKNDTN phải ngủ một mình vì “ngáy to”. Người thân ngủ chung khi chứng kiến các cơn ngưng thở của người bệnh đều có chung cảm giác lo lắng sợ người bệnh không thở trở lại và cố đánh thức người bệnh dậy. Điều đó gây ảnh hưởng không nhỏ đến giấc ngủ và chất lượng cuộc sống của người thân ngủ chung với người bệnh. Đáng lưu ý là có bốn người bệnh của nhóm nghiên cứu cho rằng họ có triệu chứng ngưng thở được chứng kiến với tần suất ít nhất ba đêm một tuần nhưng kết quả của đa ký giấc ngủ không ghi nhận là có tình trạng ngưng thở khi ngủ (bảng 3.4). Thứ nhất, có thể là do người bệnh có những đợt ngưng thở ngắn,

dưới 10 giây nên không được xem là bệnh lý. Thứ hai, vì triệu chứng này được thu thập từ lời khai của người bệnh hoặc người thân ngủ chung nên có thể bị sai lệch. Theo Hoffstein V và cộng sự [63], giá trị tiên đoán dương của triệu chứng ngưng thở khi ngủ được chứng kiến đối với NTKNDTN là 56%. Hiện tại, đa ký giác ngủ vẫn là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán NTKNDTN [108].

Ở nhóm NTKNDTN, tỷ lệ bệnh nhân kiểm soát huyết áp tốt và không tốt gần như tương đương, cho thấy rằng NTKNDTN vẫn có thể hiện diện ở người bệnh THA được kiểm soát tốt. Kết quả cũng cho thấy, các thuốc hạ áp thường dùng ở nhóm NTKNDTN là ức chế men chuyển (hoặc ức chế thụ thể angiotensin), ức chế can xi, lợi tiểu và ức chế beta. Hai thuốc hạ áp thường dùng ở nhóm không bị NTKNDTN là ức chế men chuyển (hoặc ức chế thụ thể angiotensin) và ức chế can xi (bảng 3.5).

Về các bệnh đồng mắc (bảng 3.6), hai bệnh thường gặp nhất ở nhóm NTKNDTN là trào ngược dạ dày-thực quản và đái tháo đường type 2. Trào ngược dạ dày-thực quản chiếm 28,6% ở nhóm NTKNDTN. Mối liên hệ giữa NTKNDTN và trào ngược dạ dày-thực quản thì phức tạp và chưa được hiểu rõ. Tần suất trào ngược dạ dày-thực quản có thể lên đến 60% ở người bệnh NTKNDTN, so với 20% trong dân số chung [66]. Gắng sức hô hấp quá mức trong các đợt ngưng thở và giảm thở làm giảm áp lực trong lồng ngực thì hít vào, đồng thời tăng áp lực ổ bụng thì thở ra, và dẫn đến trào ngược dạ dày-thực quản. Một cơ chế khác cũng được đề cập là do tình trạng vi thức giác thường xuyên ở người bệnh NTKNDTN đã gây ra phản xạ nuốt và kích thích luồng nhu động thực quản qua trung gian dây thần kinh X, làm mở cơ thắt thực quản dưới, gây trào ngược dạ dày-thực quản [78]. Đái tháo đường type 2 là bệnh lý đồng mắc thường gặp thứ hai ở người bệnh NTKNDTN, chiếm 26,9%. Cơ chế sinh lý bệnh về mối liên hệ của NTKNDTN và đái tháo đường

type 2 vẫn chưa được hiểu rõ. Các giả thuyết được đề cập là giảm oxy máu từng cơn, hoạt hóa hệ giao cảm, mất cân bằng oxy hóa, viêm mạn tính gây ra tình trạng đề kháng Insulin, rối loạn dung nạp đường và khó kiểm soát đường huyết [77] [102]. Tình trạng giảm oxy máu từng cơn còn tác động trực tiếp đến tế bào beta của tụy, chức năng của gan, mô mỡ và gây ảnh hưởng xấu đến chuyển hóa của đường [77].

**Tóm lại, kết quả về tần suất NTKNDTN ở bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức và phân bố tần suất NTKNDTN theo đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng trong nghiên cứu này là:**

- Tần suất NTKNDTN ở bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức là 77,3%, với 11,7% NTKNDTN mức độ nhẹ; 21,4% NTKNDTN mức độ trung bình và 44,2% NTKNDTN mức độ nặng.

- Tuổi trung bình của nhóm NTKNDTN là 51,9 và gần  $\frac{3}{4}$  nhóm NTKNDTN là trong độ tuổi lao động. Tỷ số nam/nữ ở nhóm NTKNDTN khoảng 3-4/1.

- Gần 90% nhóm NTKNDTN có tình trạng “Dư cân hoặc Béo phì”, 22,7% nhóm NTKNDTN có “Chu vi vòng cổ nguy cơ cao” và 38,7% nhóm NTKNDTN có “Chu vi vòng eo nguy cơ cao”.

- Triệu chứng của NTKNDTN khá đa dạng, từ không triệu chứng kinh điển (như tiểu đêm, khô miệng khi thức dậy)... đến triệu chứng điển hình.

- Tỷ lệ bệnh nhân kiểm soát huyết áp tốt và không tốt ở nhóm NTKNDTN gần như tương đương.

- Hai bệnh đồng mắc thường gặp nhất ở nhóm NTKNDTN là trào ngược dạ dày-thực quản và đái tháo đường type 2.

## 4.2. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NTKNDTN VỚI CÁC ĐẶC ĐIỂM DÂN SỐ HỌC, NHÂN TRẮC HỌC VÀ LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN THA KÈM BUỒN NGỦ BAN NGÀY QUÁ MỨC

Kết quả của nghiên cứu này về mối liên quan giữa các đặc điểm dân số học với tình trạng NTKNDTN, qua các phân tích thống kê rời (đơn biến) cho thấy, giới tính là đặc điểm duy nhất được ghi nhận có liên quan với nguy cơ bị NTKNDTN (bảng 3.7). NTKNDTN liên quan đến nam giới nhiều hơn nữ giới 3 - 4 lần và mối liên quan có ý nghĩa thống kê ( $OR = 3,4; p = 0,002$ ). Cho đến nay, cơ chế chính xác của sự khác biệt này vẫn chưa được hiểu rõ. Có thể là do những khác biệt của cấu trúc đường hô hấp trên và hình dáng sọ mặt giữa nam và nữ. Nam giới có vùng hầu họng dài hơn, mềm hơn và lưỡi ở giới nam cũng lớn hơn, nhô ra sau nhiều hơn giới nữ nên đường hô hấp trên ở nam dễ bị xẹp hơn là ở nữ. Một số nghiên cứu cũng ghi nhận có tình trạng giảm hoạt tính cơ giãn đường hô hấp vùng hầu ở giới nam so với giới nữ [110] [140]. Ngoài ra, thói quen uống rượu và hút thuốc lá thường gặp ở nam cũng góp phần làm tăng nguy cơ bị NTKNDTN ở nam giới [174]. Nghiên cứu này không ghi nhận có mối liên quan giữa tình trạng NTKNDTN với các đặc điểm dân số học khác như nhóm tuổi, độ tuổi làm việc, nghề nghiệp và nơi cư trú (bảng 3.7).

Về mối liên quan giữa các đặc điểm nhân trắc học với tình trạng NTKNDTN, qua các phân tích thống kê rời (đơn biến) cho thấy, có mối liên quan giữa NTKNDTN với tình trạng dinh dưỡng dựa trên chỉ số khối cơ thể (BMI) và chu vi vòng cổ (bảng 3.7). Đặc điểm này phù hợp với nghiên cứu của Stoohs và cộng sự [152]. Kết quả của nghiên cứu này ghi nhận, nhóm NTKNDTN khả năng có “Dư cân hoặc Béo phì” gần gấp 5 lần nhóm không bị NTKNDTN và mối liên quan có ý nghĩa thống kê ( $OR = 4,6; p = 0,001$ ). Theo Diab HS [37], nhóm bệnh nhân với  $BMI \geq 35$  có nguy cơ bị NTKNDTN gần gấp 3 lần nhóm bệnh nhân với  $BMI < 35$ . Kết quả nghiên cứu này cũng cho thấy, nhóm NTKNDTN khả năng có “Chu vi vòng cổ to” (trên 43 cm ở nam và

trên 41 cm ở nữ) gấp 4,8 lần nhóm không bị NTKNĐTĐN ( $p = 0,02$ ). Điều này phù hợp với Flemons và cộng sự [54], theo đó người bệnh có chu vi vòng cổ trên 48 cm thì nguy cơ bị NTKNĐTĐN tăng gấp 20 lần; cũng như với kết quả của Yilmaz A và cộng sự [171], theo đó trong các thông số nhân trắc học thì sự tương quan giữa chu vi vòng cổ và NTKNĐTĐN là có ý nghĩa thống kê. Béo phì liên quan đáng kể với sự gia tăng tần suất của NTKNĐTĐN trong dân số chung, do làm tăng thể tích mô mềm bên trong và xung quanh đường hô hấp trên, góp phần đáng kể làm xẹp đường hô hấp trên trong khi ngủ [142]. Chu vi vòng cổ cũng là một yếu tố nguy cơ quan trọng của NTKNĐTĐN [108]. Chu vi vòng cổ càng lớn, nguy cơ bị NTKNĐTĐN càng cao. NTKNĐTĐN thường xảy ra ở người bệnh là nam với chu vi vòng cổ trên 43 cm và ở người bệnh là nữ với chu vi vòng cổ trên 41 cm [108]. Kết quả của nghiên cứu này không ghi nhận được mối liên quan giữa tình trạng NTKNĐTĐN và phân nhóm chu vi vòng eo ( $p > 0,05$ ). Điều này có thể là do chu vi vòng eo bị tác động bởi nhiều yếu tố hơn chu vi vòng cổ. Theo Sahar D. và cộng sự [139], các yếu tố có ảnh hưởng đến chu vi vòng eo là tuổi, giới tính, mức độ vận động thể lực, tình trạng hút thuốc lá và các bệnh kèm theo (THA, rối loạn lipid máu, đái tháo đường...).

Kết quả của nghiên cứu này về mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng với tình trạng NTKNĐTĐN (bảng 3.8), qua các phân tích thống kê rời rạc (đơn biến) cho thấy, có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa NTKNĐTĐN với các đặc điểm lâm sàng như tình trạng *uống rượu bia*, triệu chứng *ngáy to*, triệu chứng *ngưng thở được chứng kiến*, triệu chứng *tiểu đêm*, triệu chứng *khô miệng khi thức dậy*, triệu chứng *ngộp thở đêm* và *số thuốc hạ áp đang dùng*.

Ghi nhận nhóm NTKNĐTĐN có liên quan với “Uống rượu, bia nhiều hoặc rất nhiều” gần gấp 3 lần nhóm không bị NTKNĐTĐN và mối liên quan có ý nghĩa thống kê ( $OR = 2,7$ ;  $p = 0,01$ ). Điều đó có thể được giải thích là do rượu, bia làm giảm luồng thần kinh ly tâm đến cơ đường hô hấp trên và gây giảm trương lực cơ vùng hầu, họng [85]. Tuy nhiên, cơ chế chính xác về ảnh hưởng

của rượu, bia đến NTKNDTN vẫn chưa được hiểu rõ. Một số tác giả [50] [125] [163] ghi nhận có mối liên hệ giữa tình trạng uống rượu, bia với độ nặng của NTKNDTN, trong khi một số nghiên cứu khác [69] [163] không ghi nhận có mối liên hệ này.

Nghiên cứu này cho thấy, nhóm NTKNDTN khả năng có “ngáy to từ 3 đêm trở lên trong một tuần” nhiều hơn gần 10 lần nhóm không bị NTKNDTN và mối liên quan có ý nghĩa thống kê ( $OR = 9,3; p < 0,001$ ). Đặc điểm này đã được ghi nhận trong y văn [9] và phù hợp với một nghiên cứu tiến hành tại Việt Nam [2], ghi nhận tỷ lệ ngáy to ở nhóm NTKNDTN là 90%. Y văn cũng ghi nhận khoảng 70-95% người bệnh NTKNDTN có triệu chứng ngáy to [108]. Diab HS [37] ghi nhận: nguy cơ NTKNDTN ở nhóm có triệu chứng ngáy to gần gấp 7 lần nhóm không có triệu chứng ngáy. Trước năm 1970, ngáy chỉ được xem là một âm thanh gây khó chịu [108]. Tuy nhiên, cùng với việc gia tăng nhận biết hội chứng NTKNDTN, ngáy to được xem là triệu chứng quan trọng của hội chứng này [108]. Ngáy to là dấu hiệu gợi ý của NTKNDTN, có thể được nhận biết bởi người bệnh hoặc người ngủ chung. Đó là một âm thanh, được tạo ra do sự rung động của các mô mềm đường hô hấp trên trong khi ngủ. Ngáy thường xuất hiện ở thì hít vào, nhưng cũng có thể hiện diện trong thì thở ra. Mặc dù ngáy to là triệu chứng quan trọng giúp chẩn đoán NTKNDTN nhưng không có triệu chứng ngáy to cũng không loại trừ được NTKNDTN, bởi vì đường hô hấp trên ở một số người bệnh không thể tạo ra tiếng ngáy. Điển hình là ở người bệnh đã phẫu thuật cắt bỏ mô mềm đường hô hấp trên thì không thể tạo ra sự rung động của mô mềm khi thở [108]. Người bệnh với bệnh lý thần kinh cơ cũng có thể bị NTKNDTN mà không có triệu chứng ngáy vì lực thở không đủ mạnh để có thể tạo ra tiếng ngáy [108]. Theo Hoffstein V và cộng sự [63], giá trị tiên đoán dương của ngáy to đối với NTKNDTN là 49%. Hiện tại, không có một xét nghiệm đơn giản nào giúp phân biệt ngáy đơn thuần và ngáy kèm NTKNDTN. Những đặc

điểm của ngáy gợi ý NTKNĐTĐTN là ngáy to, làm phiền người xung quanh; ngáy không đều và ngáy thường xuyên ở một người bệnh có các triệu chứng khác gợi ý cho NTKNĐTĐTN như mệt mỏi ban ngày, tiểu đêm, khô miệng khi ngủ dậy...

Ghi nhận nhóm NTKNĐTĐTN khả năng có “ngưng thở được chứng kiến từ 3 đêm trở lên trong một tuần” nhiều hơn gấp 6 lần nhóm không bị NTKNĐTĐTN và mối liên quan có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Kết quả này khá phù hợp với Diab HS [37], mà theo đó nhóm với triệu chứng ngưng thở được chứng kiến có nguy cơ NTKNĐTĐTN gần gấp 11 lần nhóm không có triệu chứng này.

Nghiên cứu này cho thấy, nhóm NTKNĐTĐTN có liên quan với “tiểu đêm từ 3 đêm trở lên trong một tuần” gần gấp 3 lần nhóm không bị NTKNĐTĐTN và mối liên quan có ý nghĩa thống kê ( $OR = 2,9; p = 0,01$ ). Đặc điểm này phù hợp với kết quả của Tandeter H và cộng sự [159], theo đó nguy cơ NTKNĐTĐTN tăng lên khoảng 2,5 lần, 6 lần và 13 lần, tương ứng với tiểu đêm 1 lần, tiểu đêm 2 lần và tiểu đêm  $\geq 3$  lần. Theo Hội tiết niệu-sinh dục quốc tế [164], tiểu đêm là khi phải thức dậy ban đêm để đi tiểu một hoặc nhiều lần. Thông thường, tiểu đêm thường gặp ở nam giới lớn tuổi kèm phì đại tiền liệt tuyến lành tính. Tuy nhiên, tiểu đêm cũng là triệu chứng thường gặp ở người bệnh NTKNĐTĐTN [108]. Hajduk IA và cộng sự [59] ghi nhận 28% người bệnh NTKNĐTĐTN tiểu 4 đến 7 lần mỗi đêm và người bệnh thường cho rằng đó là do bệnh lý của hệ tiết niệu nên tìm đến thầy thuốc chuyên khoa niệu để điều trị trong một thời gian dài. Cơ chế gây tiểu đêm ở người bệnh NTKNĐTĐTN vẫn chưa được hiểu rõ. Giả thuyết được ủng hộ là tăng tiết peptide lợi niệu từ nhĩ. Tình trạng giảm thở-ngưng thở kèm giảm oxy máu từng cơn ở người bệnh NTKNĐTĐTN làm thay đổi áp lực lồng ngực đáng kể, kích thích nhĩ phải tăng tiết peptide lợi niệu từ nhĩ và gây ra tiểu đêm [84]. CPAP đã cho thấy làm

giảm đáng kể tiêu đêm và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân NTKNĐTĐN [84].

Kết quả cũng cho thấy, nhóm NTKNĐTĐN khả năng có “khô miệng khi thức dậy  $\geq 3$  ngày một tuần” nhiều hơn nhóm không bị NTKNĐTĐN 5,1 lần và mối liên quan có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Đặc điểm này phù hợp với nghiên cứu của Oksenberg A và cộng sự [119], theo đó nhóm khô miệng khi thức dậy có nguy cơ bị NTKNĐTĐN tăng khoảng 3 lần. Khô miệng khi thức dậy là hậu quả của việc thở miệng do tắc nghẽn đường hô hấp trên lặp đi lặp lại trong khi ngủ. Thực tế cho thấy, tình trạng khô miệng làm người bệnh rất khó chịu và phải thức giấc nhiều lần vào giữa đêm để uống nước.

Nghiên cứu này ghi nhận, nhóm NTKNĐTĐN khả năng có “ngộ thở đêm từ 3 đêm trở lên trong một tuần” nhiều hơn nhóm không bị NTKNĐTĐN 4,1 lần ( $p = 0,006$ ). Ngộ thở đêm là một triệu chứng thường làm người bệnh lo sợ và có thể do nhiều nguyên nhân gây ra như ngưng thở khi ngủ, co thắt thanh quản về đêm, trào ngược dạ dày-thực quản ... Theo Hoffstein V và cộng sự [63], giá trị tiên đoán dương của ngộ thở đêm đối với NTKNĐTĐN là 44%.

Kết quả cũng ghi nhận, nhóm NTKNĐTĐN có liên quan đến việc “Dùng từ 3 thuốc hạ áp trở lên” nhiều hơn 26,2 lần nhóm không bị NTKNĐTĐN ( $p < 0,001$ ). Điều này ủng hộ giả thuyết cho rằng sự hiện diện của NTKNĐTĐN ở người bệnh THA làm cho việc kiểm soát huyết áp trở nên khó khăn hơn. Thật vậy, nhiều bằng chứng cho thấy, NTKNĐTĐN là nguyên nhân gây THA hoặc là yếu tố thúc đẩy làm THA nặng hơn, thông qua nhiều cơ chế khác nhau như hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm [38] [56], tăng phản ứng viêm toàn thân [58] [138], mất cân bằng oxy hóa [89] và tăng áp lực xuyên thành mạch [79]...

Nghiên cứu này không ghi nhận được mối liên quan giữa tình trạng hút thuốc lá, triệu chứng nhức đầu buổi sáng, tình trạng kiểm soát huyết áp (tốt/không tốt) và bệnh đồng mắc với NTKNĐTĐN.

Kết quả từ các phân tích đơn biến vừa được đề cập ở trên (bảng 3.7 và 3.8) ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa NTKNĐTĐTN với giới tính (*đặc điểm dân số học*), chỉ số khối cơ thể và chu vi vòng cổ (*đặc điểm nhân trắc học*), tình trạng uống rượu – bia, các triệu chứng ngáy to, ngưng thở được chứng kiến, tiểu đêm, khô miệng khi thức dậy, ngộp thở về đêm, số thuốc hạ áp đang dùng (*đặc điểm lâm sàng*). Để kiểm soát các yếu tố có khả năng gây nhiễu trong mối liên quan giữa NTKNĐTĐTN với các đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng, nghiên cứu này đã tiến hành phân tích hồi quy Logistic đa biến bằng phần mềm SPSS 22.0. Phân tích được tiến hành với 10 biến số thuộc các đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng mà trong phân tích đơn biến về mối liên quan với tình trạng NTKNĐTĐTN có  $p < 0,2$  (bảng 3.9). Kết quả cho thấy chỉ còn bốn (04) biến số có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với NTKNĐTĐTN (tất cả các  $p$  của 4 biến số này đều  $< 0,05$ ).

Các đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng được ghi nhận có liên quan với NTKNĐTĐTN ở bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức trong phân tích hồi quy Logistic đa biến ở bảng 3.9 là: *chỉ số khối cơ thể, chu vi vòng cổ, ngộp thở đêm và số thuốc hạ áp đang dùng*. Cụ thể như sau (bảng 3.10):

- Nhóm NTKNĐTĐTN khả năng có “Dư cân hoặc Béo phì” nhiều hơn nhóm không bị NTKNĐTĐTN 6,3 lần và mối liên quan có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,025$ ).
- Nhóm NTKNĐTĐTN khả năng có “Chu vi vòng cổ to” (trên 43 cm ở nam và trên 41 cm ở nữ) gấp 10,3 lần nhóm không bị NTKNĐTĐTN ( $p = 0,02$ ).
- Nhóm NTKNĐTĐTN khả năng có “Ngộp thở đêm  $\geq 3$  đêm một tuần” nhiều hơn 10, 8 lần nhóm không bị NTKNĐTĐTN và mối liên quan có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,009$ ).
- Nhóm NTKNĐTĐTN có liên quan đến việc “Dùng từ 3 thuốc hạ áp trở lên” nhiều hơn 21,9 lần nhóm không bị NTKNĐTĐTN ( $p < 0,001$ ).

Kết quả thu được từ phân tích hồi quy Logistic đa biến của nghiên cứu này góp phần tiên đoán NTKNĐTĐN ở bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức trong thực hành lâm sàng. Kết quả này cho thấy, các yếu tố nguy cơ cổ điển giúp tầm soát NTKNĐTĐN trong dân số chung (“Dư cân hoặc Béo phì”, “Chu vi vòng cổ nguy cơ cao”) vẫn là những yếu tố có ích để tầm soát NTKNĐTĐN ở bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức. Sự hiện diện của triệu chứng “Ngộp thở đêm với tần suất ít nhất ba đêm một tuần” cũng là một dấu hiệu tốt giúp nhận diện NTKNĐTĐN ở bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức. Tuy nhiên, yếu tố quan trọng nhất giúp nhận diện NTKNĐTĐN ở bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức trong nghiên cứu này là bệnh nhân THA đang điều trị với ba loại thuốc hạ áp trở lên. Nhóm NTKNĐTĐN có liên quan đến việc “Dùng từ 3 thuốc hạ áp trở lên” nhiều hơn 21,9 lần nhóm không bị NTKNĐTĐN ( $p < 0,001$ ). Điều đó cho thấy sự hiện diện của NTKNĐTĐN ở bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức góp phần làm cho việc kiểm soát huyết áp trở nên khó khăn hơn. Thông tin này cung cấp thêm bằng chứng ủng hộ giả thuyết cho rằng NTKNĐTĐN là nguyên nhân gây THA hoặc là yếu tố thúc đẩy của THA [82] [105]. Kết quả từ phân tích đơn biến của Drager và cộng sự [43] trên 99 bệnh nhân THA cho thấy các yếu tố tiên đoán NTKNĐTĐN ở bệnh nhân THA là tuổi từ 40 đến 70 tuổi, chu vi vòng eo nguy cơ cao, mập phì, điểm buồn ngủ ban ngày theo thang đo Epworth  $> 10$ , có triệu chứng ngáy khi ngủ, nguy cơ cao bị NTKNĐTĐN theo thang đo Berlin, THA kháng trị và hội chứng chuyển hóa. Tuy nhiên, sau khi kiểm soát yếu tố gây nhiễu bằng hồi quy Logistic đa biến, Drager và cộng sự [43] cho thấy, chỉ có ba yếu tố có liên quan đến NTKNĐTĐN ở bệnh nhân THA là tuổi từ 40 đến 70 tuổi, nguy cơ cao bị NTKNĐTĐN theo thang đo Berlin và hội chứng chuyển hóa.

### **4.3. HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BẰNG THÔNG KHÍ ÁP LỰC DƯƠNG LIÊN TỤC (CPAP) LÊN HUYẾT ÁP SAU 12 THÁNG Ở BỆNH NHÂN THA VÀ NTKNDTN**

Trong nghiên cứu này, từ 154 người bệnh đồng ý thực hiện đa ký giấc ngủ và tham gia vào nghiên cứu cắt ngang, ghi nhận 53 người bệnh không bị ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn (NTKNDTN) hoặc chỉ bị NTKNDTN mức độ nhẹ và 101 người bệnh bị NTKNDTN mức độ trung bình hoặc nặng. Tất cả bệnh nhân NTKNDTN mức độ trung bình hoặc nặng đều được mời tham gia vào nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu và có 66 người bệnh đồng ý tham gia, theo đó 34 người ở nhóm sử dụng CPAP (gọi tắt là “nhóm CPAP”), và 32 người ở nhóm không sử dụng CPAP (gọi tắt là nhóm “Không CPAP”). Tất cả bệnh nhân trong nhóm CPAP đều chọn máy áp lực đường dẫn khí dương liên tục, tự điều chỉnh hay Auto-CPAP (bảng 3.25). Hai nhóm bệnh nhân CPAP và Không CPAP này được theo dõi để khảo sát hiệu quả của điều trị bằng CPAP lên huyết áp ở người bệnh THA và NTKNDTN (sơ đồ 3.1).

Kết quả ở bảng 3.11, bảng 3.12, bảng 3.13 và 3.14 ghi nhận các đặc điểm chính về dân số học, nhân trắc học, lâm sàng và thuốc điều trị bệnh THA và các bệnh đồng mắc của nhóm sử dụng CPAP và nhóm Không CPAP ở giai đoạn T0 được xem là tương đương với nhau, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào được tìm thấy (tất cả  $p > 0,05$ ).

Chất lượng giấc ngủ và thời gian ngủ ban đêm là những yếu tố rất quan trọng, quyết định trạng thái thoải mái toàn diện về thể chất, tinh thần và xã hội vào ban ngày của mỗi cá thể. Khoảng một phần ba thời gian cuộc đời của chúng ta là dành cho ngủ. Giấc ngủ không phải là thứ xa xỉ và chúng ta không nên “cắt xén” bớt thời gian ngủ. Chất lượng giấc ngủ ảnh hưởng đến các chức năng sinh lý như hoạt động của hệ thần kinh giao cảm và huyết áp [39]. Các nghiên cứu cho thấy, trũng huyết áp ban đêm bị ảnh hưởng bởi thời gian ngủ

và chất lượng giấc ngủ [74] [141]. Bệnh nhân NTKNĐTĐN có chất lượng giấc ngủ kém và tổng thời gian ngủ ít do phải thức giấc nhiều lần về đêm để duy trì trạng thái mở của đường dẫn khí trên [108], nên thường không có trũng huyết áp ban đêm. Điều đó được thể hiện rõ trong nghiên cứu này. Tỷ lệ bệnh nhân THA không có trũng huyết áp ban đêm (bảng 3.13) ở cả hai nhóm CPAP (67,6%) và không CPAP (81,3%) trong nghiên cứu này được ghi nhận cao hơn nhiều so với tỷ lệ không có trũng huyết áp ban đêm ở dân số THA nói chung (khoảng 25%) [24]. Không có trũng huyết áp ban đêm được xem là yếu tố nguy cơ quan trọng của tổn thương cơ quan đích do THA [20] [117].

Kết quả ở bảng 3.15 cho thấy, tại thời điểm T4, không có sự khác biệt về tuổi trung bình, chỉ số khối cơ thể, chu vi vòng cổ, chu vi vòng eo và số lượng thuốc hạ áp đang dùng giữa nhóm CPAP và nhóm Không CPAP (tất cả  $p > 0,05$ ). Tuy nhiên, ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng hút thuốc lá, tình trạng uống rượu, bia và điểm buồn ngủ ban ngày Epworth giữa nhóm CPAP và nhóm Không CPAP ở thời điểm kết thúc nghiên cứu (T4) với  $p \leq 0,01$ . Lý do làm cho bệnh nhân ở nhóm Không CPAP hút thuốc lá trở lại là vì nhóm Không CPAP vẫn còn triệu chứng buồn ngủ ban ngày quá mức nhiều hơn ở nhóm CPAP (điểm ESS của nhóm CPAP và Không CPAP ở thời điểm T4 lần lượt là 3 và 12 - bảng 3.15) nên nhóm Không CPAP có cảm giác buồn ngủ lúc làm việc, cảm giác căng thẳng hơn trong công việc, kém tập trung hơn và vì vậy, đã hút thuốc lá trở lại (theo lời khai của đa số bệnh nhân hút thuốc lá trở lại). Hơn nữa, theo Tachmes L và cộng sự [158], huyết áp bắt đầu giảm ngay khi ngưng hút thuốc lá và trở về mức huyết áp trước khi hút thuốc lá sau một giờ. Điều đó cho thấy các thay đổi của huyết áp cũng như chỉ số giảm-ngưng thở (AHI) trong nghiên cứu này có nhiều khả năng không bị ảnh hưởng bởi chỉ số khối cơ thể hay tuổi, chu vi vòng cổ, chu vi vòng eo và số thuốc hạ áp đang sử dụng... Trong nghiên cứu

này, tất cả người bệnh trong “nhóm CPAP” và “Không CPAP” đều tuân thủ 100% với thuốc điều trị THA. Tỷ lệ người bệnh tái khám đầy đủ theo hẹn là 100% và tỷ lệ mất theo dõi là 0%.

Ở tất cả các lần tái khám, không người bệnh nào ở cả hai nhóm CPAP và Không CPAP có tình trạng tụt huyết áp hay HATT ban ngày  $\geq 160$  mmHg và hoặc HATTr ban ngày  $\geq 100$  mmHg (bảng 3.17) nên các thuốc hạ áp ở cả hai nhóm được duy trì không đổi đến khi kết thúc nghiên cứu.

#### **4.3.1. Hiệu quả của CPAP lên huyết áp ở người bệnh NTKNDTN**

Trong nghiên cứu này, hiệu quả của CPAP lên huyết áp đã được đánh giá như sau:

- Hiệu quả của CPAP lên *huyết áp ban đêm* (HATT, HATTr, HATrB); *huyết áp 24 giờ* (HATT, HATTr, HATrB) và *HATrB ban ngày*: được đánh giá dựa trên kết quả theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ ở hai thời điểm là T0 và T4.

- Hiệu quả của CPAP lên *HATT và HATTr ban ngày*: được đánh giá dựa trên kết quả theo dõi huyết áp ở năm thời điểm:

+ Theo dõi bằng huyết áp liên tục 24 giờ ở hai thời điểm T0 và T4.

+ Theo dõi bằng đo huyết áp với máy huyết áp điện tử tại bệnh viện ở ba thời điểm T1; T2 và T3.

**Kết quả về hiệu quả của CPAP lên huyết áp ban đêm** (bảng 3.16) cho thấy ở thời điểm T4 (sau một năm tham gia nghiên cứu), HATT ban đêm, HATTr ban đêm, và HATrB ban đêm ở “nhóm CPAP” (lần lượt là 113,6 mmHg; 73,1 mmHg và 86,5 mmHg) đều thấp hơn các số đo này ở nhóm “Không CPAP” (lần lượt là 130,3 mmHg; 81,5 mmHg và 96,6 mmHg). Kết quả ở bảng 3.18 ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tại thời điểm T4 của hiệu số HATT ban đêm, hiệu số HATTr ban đêm và hiệu số HATrB ban đêm (T4 – T0) giữa nhóm CPAP và nhóm Không CPAP với  $p \leq 0,001$ . Kết quả phân tích hồi quy tuyến tính đa biến về hiệu quả của CPAP lên hiệu

số của các số đo huyết áp ban đêm ở thời điểm T4 (bảng 3.19) cùng với các yếu tố như tuổi, giới tính, chỉ số khối cơ thể, tình trạng hút thuốc lá, tình trạng uống rượu bia và số thuốc hạ áp đang dùng cho thấy sự khác biệt của hiệu số các số đo huyết áp ban đêm (HATT, HATTr và HATrB) ở “nhóm CPAP” và “Không CPAP” vẫn có ý nghĩa thống kê với các  $p \leq 0,001$ .

Biểu đồ chi tiết hơn (biểu đồ 3.2) cho thấy ở “nhóm CPAP”, HATT ban đêm, HATTr ban đêm và HATrB ban đêm đo ở thời điểm T4 đều giảm so với các số đo này ở thời điểm T0 (độ giảm ghi nhận được lần lượt là 16,1 mmHg; 11,3 mmHg và 11,7 mmHg). Ngược lại, ở nhóm “Không CPAP”, ba số đo huyết áp ban đêm này ở thời điểm T4 hoặc gần như không đổi hoặc tăng nhẹ so với các số đo này ở thời điểm T0.

Kết quả về hiệu quả CPAP lên huyết áp ban đêm ở người bệnh NTKNDTN trong nghiên cứu này có vẻ cao hơn kết quả của một số công trình nghiên cứu tương tự của các tác giả khác được thực hiện trước đây.

Nghiên cứu của Norman và cộng sự [115] ghi nhận ba số đo huyết áp ban đêm này (HATT, HATTr và HATrB) có độ giảm lần lượt là 6 mmHg, 4 mmHg và 5 mmHg ( $p < 0,05$ ) sau 2 tuần dùng CPAP. Tương tự, nghiên cứu của Kartali và cộng sự [75] cho thấy ba số đo huyết áp ban đêm như đã nói ở trên có độ giảm lần lượt là 8 mmHg, 6,2 mmHg và 6,2 mmHg ( $p < 0,05$ ). Việc khác biệt về thời gian nghiên cứu, theo đó thời gian điều trị CPAP của Norman và cộng sự [115] chỉ hai tuần, của Kartali và cộng sự [75] là ba tháng phần nào giải thích được sự khác biệt về hiệu quả của CPAP lên huyết áp được tìm thấy giữa nghiên cứu này (kéo dài một năm) so với nghiên cứu của Norman [115] và nghiên cứu của Kartali [75]. Một giả thuyết khác cũng giúp giải thích thêm cho sự khác biệt này là: CPAP dài hạn làm

thay đổi cấu trúc và chức năng của mạch máu nên làm giảm huyết áp đáng kể [44].

Nghiên cứu của Pankow và cộng sự [120] ghi nhận CPAP ngắn hạn (một đến ba ngày) hoặc dài hạn (bốn đến sáu tháng) đều làm giảm huyết áp ban đêm có ý nghĩa thống kê so với trước CPAP. Theo đó, HATT và HATTr ban đêm giảm lần lượt là 7 mmHg và 5 mmHg sau thời gian điều trị CPAP từ một đến ba ngày ( $p < 0,05$ ); HATT và HATTr ban đêm giảm lần lượt là 3 mmHg và 8 mmHg sau điều trị CPAP từ bốn đến sáu tháng ( $p < 0,05$ ). Sự khác biệt trong tiêu chuẩn thu dung người bệnh ( $AHI > 10$ ), thời gian điều trị CPAP (tối đa 6 tháng) trong nghiên cứu của Pankow và cộng sự [120] đã phần nào giải thích được sự chênh lệch về hiệu quả của CPAP lên huyết áp qua nghiên cứu của Pankow và cộng sự [120] với kết quả được tìm thấy trong nghiên cứu này (với  $AHI \geq 15$  và điều trị CPAP trong 12 tháng).

Ngược lại với nghiên cứu này, kết quả của Rodriguez và cộng sự [137] ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của HATT và HATTr ban đêm sau 4 tuần điều trị CPAP. Sự khác nhau này có thể là do khác biệt trong tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu và thời gian điều trị CPAP. Thời gian dùng CPAP của Rodriguez và cộng sự [137] chỉ 4 tuần. Thêm vào đó, số giờ thở CPAP mỗi đêm của bệnh nhân trong nghiên cứu của Rodriguez và cộng sự [137] thay đổi từ 1 đến 9,6 giờ và chỉ có dưới 50% (27 trong 55 người bệnh) tuân thủ tốt CPAP; trong khi 100% nhóm CPAP của nghiên cứu này tuân thủ tốt CPAP và sử dụng CPAP hơn 4 giờ mỗi đêm (dao động từ 4,9 đến 7,5 giờ/đêm; bảng 3.26). Ngoài ra, Rodriguez và cộng sự [137] chọn nhóm CPAP có  $AHI \geq 10$ , trong khi tiêu chuẩn chọn nhóm CPAP của nghiên cứu này là  $AHI \geq 15$ .

**Kết quả về hiệu quả của CPAP lên huyết áp ban ngày** (bảng 3.16) cho thấy ở thời điểm T4 (sau một năm tham gia nghiên cứu), HATT ban ngày, HATTr ban ngày, và HATrB ban ngày ở “nhóm CPAP” (lần lượt là 124,1 mmHg; 79,2 mmHg và 93,8 mmHg) đều thấp hơn các số đo này ở nhóm “Không CPAP” (lần lượt là 136,5 mmHg; 84,8 mmHg và 101,3 mmHg). Kết quả ở bảng 3.20 ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tại thời điểm T4 của hiệu số HATT ban ngày, hiệu số HATTr ban ngày và hiệu số HATrB ban ngày giữa nhóm CPAP và nhóm Không CPAP với  $p \leq 0,002$ . Kết quả phân tích hồi quy tuyến tính đa biến về hiệu quả của CPAP lên hiệu số các số đo huyết áp ban ngày ở thời điểm T4 (bảng 3.21) cùng với các yếu tố như tuổi, giới tính, chỉ số khối cơ thể, tình trạng hút thuốc lá, tình trạng uống rượu bia và số thuốc hạ áp đang dùng cho thấy sự khác biệt về hiệu số của các số đo huyết áp ban ngày (HATT, HATTr và HATrB) ở “nhóm CPAP” và “Không CPAP” vẫn có ý nghĩa thống kê với các  $p \leq 0,007$ .

Biểu đồ chi tiết hơn (biểu đồ 3.3) cho thấy ở “nhóm CPAP”, HATT ban ngày bắt đầu giảm rõ rệt ở thời điểm T2 và sau đó. Hiệu quả của CPAP lên HATTr ban ngày thể hiện ngay ở T1 (từ 88,4 mmHg ở T0 giảm còn 87,3 mmHg ở T1) và sự giảm này vẫn tiếp tục được duy trì ở T2, T3 và T4. Độ giảm của ba số đo huyết áp ban ngày (HATT, HATr, HATrB) ghi nhận được ở thời điểm T4 so với thời điểm T0 lần lượt là 15 mmHg; 9,2 mmHg và 10,5 mmHg.

Kết quả chi tiết hơn cũng cho thấy ở nhóm “Không CPAP” (biểu đồ 3.3), HATT ban ngày, HATTr ban ngày và HATrB ban ngày gần như không thay đổi ở tất cả các thời điểm T1, T2, T3 và T4.

Hiệu quả của CPAP lên huyết áp ban ngày ở người bệnh NTKNDTN trong nghiên cứu này cũng có vẻ cao hơn kết quả của một số công trình nghiên cứu tương tự của các tác giả nước ngoài được thực hiện trước đây.

Hiện nay, thử nghiệm SAVE [106] (Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints: kết cục tim mạch của ngưng thở khi ngủ) là một trong những nghiên cứu lớn nhất, được mong đợi nhất về hiệu quả của CPAP trong việc phòng ngừa thứ phát các biến cố tim mạch cũng không ghi nhận hiệu quả của CPAP lên các số đo huyết áp ban ngày. SAVE [106] là một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên lớn, đa trung tâm, gồm 2.717 bệnh nhân, với thời gian theo dõi là 3,7 năm. Tuy nhiên, do khác biệt lớn trong tỷ lệ tuân thủ CPAP (của SAVE là 42% và của nghiên cứu này là 100%) và tiêu chuẩn chọn bệnh (của SAVE là những bệnh nhân có điểm buồn ngủ ban ngày Epworth (ESS) dưới 15 và của nghiên cứu này là những bệnh nhân có điểm buồn ngủ ban ngày Epworth (ESS) trên 10) mà đây là hai yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả của CPAP lên huyết áp nên sự khác biệt về hiệu quả của CPAP lên các số đo huyết áp ban ngày giữa thử nghiệm SAVE [106] và nghiên cứu này là có thể giải thích được.

Theo Pankow và cộng sự [120], điều trị CPAP từ một đến ba ngày làm giảm HATT và HATTr ban ngày lần lượt là 5 mmHg và 4 mmHg. Cùng nhóm tác giả này [120] cho thấy, điều trị CPAP dài hạn (từ bốn đến sáu tháng) làm giảm HATT và HATTr ban ngày lần lượt là 10 mmHg và 6 mmHg. Các yếu tố có thể gây nên sự khác biệt về kết quả giữa nghiên cứu của Pankow [120] và nghiên cứu này cũng là các yếu tố đã được đề cập trong phần hiệu quả của CPAP lên huyết áp ban đêm.

Ba số đo huyết áp ban ngày (HATT, HATTr và HATrB) trong nghiên cứu của Kartali và cộng sự [75] có độ giảm lần lượt là 5,4 mmHg, 4,3 mmHg và 4,7 mmHg. Thời gian điều trị CPAP khác nhau có thể đã góp phần tạo nên sự khác biệt về kết quả giữa hai nghiên cứu (của Kartali và cộng sự [75] là ba tháng, trong khi của nghiên cứu này là một năm).

Nghiên cứu hiệu quả của điều trị CPAP ngắn hạn (hai tuần) lên huyết áp do Norman và cộng sự [115] thực hiện đã ghi nhận cả HATTr và HATrB

ban ngày đều giảm 3 mmHg ( $p < 0,05$ ). Một lần nữa, sự khác nhau trong thời gian điều trị CPAP có thể phần nào giải thích sự khác biệt về kết quả giữa nghiên cứu của Norman [115] và của nghiên cứu này.

Dhillon và cộng sự [36] ghi nhận, HATT và HATTr ban ngày giảm lần lượt là 11,2 mmHg và 5,9 mmHg sau 12,1 tháng điều trị CPAP. Không giống như trong nghiên cứu này, đối tượng nghiên cứu của Dhillon và cộng sự [36] có  $AHI \geq 10$  và được theo dõi huyết áp bằng huyết áp kế cơ; do vậy, sự khác biệt trong kết quả của hai nghiên cứu là có thể giải thích được.

Ngược lại với nghiên cứu này, kết quả của Rodriguez và cộng sự [137] cũng như của Kasiakogias và cộng sự [76] đều không cho thấy sự cải thiện của HATT và HATTr ban ngày ở nhóm điều trị CPAP. Các yếu tố có thể gây nên sự khác biệt về hiệu quả của CPAP lên huyết áp trong nghiên cứu của Rodriguez và cộng sự [137] so với kết quả của nghiên cứu này đã được đề cập trong phần hiệu quả của CPAP lên huyết áp ban đêm. Việc lựa chọn đối tượng nghiên cứu không có triệu chứng buồn ngủ ban ngày ( $ESS \leq 10$ ) có thể giải thích được phần nào sự khác biệt về kết quả của điều trị CPAP lên huyết áp của Kasiakogias và cộng sự [76] so với kết quả của nghiên cứu này.

Tuy nhiên, với công trình nghiên cứu tại Việt Nam, kết quả liên quan đến hiệu quả CPAP lên huyết áp ban ngày ở người bệnh NTKNDTN của Võ Thị Kim Anh và cộng sự [166] lại có vẻ cao hơn kết quả tương ứng của nghiên cứu này. Độ giảm Trước–Sau của HATT và HATTr ban ngày trong nghiên cứu của Võ Thị Kim Anh và cộng sự [166] lần lượt là 25 mmHg và 20 mmHg (so với 15 mmHg và 9,2 mmHg của nghiên cứu này). Sự khác biệt về dân số nghiên cứu và thời gian điều trị CPAP đã phần nào giải thích được sự khác biệt về kết quả của CPAP lên huyết áp ở người bệnh NTKNDTN của hai nghiên cứu. Võ Thị Kim Anh và cộng sự [166] chọn đối tượng nghiên cứu là THA kháng trị kèm  $AHI > 30$  và điều trị CPAP trong ba tháng; trong khi ở

ngiên cứu này, đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân THA đã điều trị ít nhất một thuốc hạ áp trong thời gian từ ba tháng trở lên trước khi tham gia nghiên cứu kèm  $AHI \geq 15$ , và điều trị CPAP trong một năm. Sự khác biệt trong phương thức theo dõi huyết áp cũng là yếu tố có thể góp phần tạo nên sự khác biệt về kết quả của CPAP lên huyết áp trong hai nghiên cứu. Võ Thị Kim Anh và cộng sự [166] sử dụng huyết áp kế thủy ngân để theo dõi huyết áp trong khi ở nghiên cứu này, huyết áp được theo dõi bằng huyết áp liên tục 24 giờ hoặc bằng máy đo huyết áp điện tử.

**Kết quả về hiệu quả của CPAP lên huyết áp 24 giờ** (bảng 3.16) cho thấy ở thời điểm T4 (sau một năm tham gia nghiên cứu), HATT 24 giờ, HATTr 24 giờ, và HATrB 24 giờ ở “nhóm CPAP” (lần lượt là 122,1 mmHg; 78,1 mmHg và 92,4 mmHg) đều thấp hơn các số đo này ở nhóm “Không CPAP” (lần lượt là 135,3 mmHg; 84,2 mmHg và 100,5 mmHg). Kết quả ở bảng 3.22 ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tại thời điểm T4 của hiệu số HATT 24 giờ, hiệu số HATTr 24 giờ, và hiệu số HATrB 24 giờ giữa nhóm CPAP và nhóm Không CPAP với  $p \leq 0,001$ . Kết quả phân tích hồi quy tuyến tính đa biến về hiệu quả của CPAP lên hiệu số các số đo huyết áp 24 giờ ở thời điểm T4 (bảng 3.23) cùng với các yếu tố như tuổi, giới tính, chỉ số khối cơ thể, tình trạng hút thuốc lá, tình trạng uống rượu bia và số thuốc hạ áp đang dùng cho thấy sự khác biệt về hiệu số của các số đo huyết áp 24 giờ (HATT, HATTr và HATrB) ở “nhóm CPAP” và “Không CPAP” vẫn có ý nghĩa thống kê với các  $p \leq 0,003$ .

Biểu đồ chi tiết hơn (biểu đồ 3.4) cho thấy ở “nhóm CPAP”, HATT 24 giờ, HATTr 24 giờ và HATrB 24 giờ đo ở thời điểm T4 đều giảm rõ rệt so với các số đo này ở thời điểm T0 (độ giảm ghi nhận được lần lượt là 15,7 mmHg; 9,7 mmHg và 11 mmHg). Ngược lại, ở nhóm “Không CPAP”, ba số

đo huyết áp 24 giờ này ở thời điểm T4 hầu như không thay đổi hoặc chỉ giảm nhẹ so với các số đo này ở thời điểm T0.

Kết quả về hiệu quả CPAP lên huyết áp 24 giờ ở người bệnh NTKNDTN trong nghiên cứu này cũng có vẻ cao hơn kết quả của một số công trình nghiên cứu tương tự của các tác giả nước ngoài được thực hiện trước đây.

Pankow và cộng sự [120] ghi nhận CPAP ngắn hạn (một đến ba ngày) hoặc dài hạn (bốn đến sáu tháng) đều làm giảm huyết áp 24 giờ có ý nghĩa thống kê so với trước CPAP. Theo đó, HATT và HATTr 24 giờ có độ giảm lần lượt là 5 mmHg và 2 mmHg sau điều trị CPAP từ một đến ba ngày ( $p < 0,05$ ); HATT và HATTr 24 giờ giảm lần lượt là 9 mmHg và 4 mmHg sau điều trị CPAP từ bốn đến sáu tháng ( $p < 0,05$ ). Các yếu tố có thể gây nên sự khác biệt về kết quả giữa nghiên cứu của Pankow [120] và nghiên cứu này cũng đã được đề cập trong phần hiệu quả của CPAP lên huyết áp ban đêm.

Kết quả của Lima và cộng sự [95] cho thấy độ giảm HATT và HATTr 24 giờ lần lượt là 2,4 mmHg và 2,1 mmHg sau năm ngày điều trị CPAP ( $p < 0,001$ ). Sự khác biệt lớn về thời gian điều trị CPAP (năm ngày của Lima [95] so với một năm của nghiên cứu này) và tiêu chuẩn thu dung người bệnh (của Lima và cộng sự [95] là  $AHI > 5$ , trong khi của nghiên cứu này là  $AHI \geq 15$ ) làm cho việc so sánh kết quả của Lima [95] với nghiên cứu này trở nên khá bất cập và sự khác biệt là hiển nhiên.

Nghiên cứu về hiệu quả lên huyết áp của ba tháng điều trị CPAP do Kartali và cộng sự [75] thực hiện ghi nhận ba số đo huyết áp 24 giờ (HATT, HATTr và HATrB) giảm lần lượt là 8 mmHg; 4,8 mmHg và 5,7 mmHg (tất cả  $p$  đều  $< 0,05$ ). Do thời gian điều trị CPAP khác nhau khá nhiều (của Kartali [75] là ba tháng, so với nghiên cứu này là một năm) nên sự khác biệt trong kết quả là có thể giải thích được.

Kết quả của Rodriguez và cộng sự [137] không cho thấy sự cải thiện của HATrB 24 giờ ở nhóm CPAP ( $p = 0,57$ ); trong khi kết quả của Robinson và cộng sự [136] không ghi nhận sự khác biệt của cả ba số đo huyết áp 24 giờ này ( $p > 0,05$ ). Sự khác biệt trong tiêu chuẩn chọn bệnh và thời gian điều trị CPAP đã giải thích được phần lớn sự khác biệt về kết quả giữa nghiên cứu này và nghiên cứu của hai tác giả trên [136] [137]. Robinson và cộng sự [136] chọn vào nhóm CPAP những đối tượng không có triệu chứng buồn ngủ ban ngày ( $ESS < 5$ ) trong khi buồn ngủ ban ngày là một trong những yếu tố có ảnh hưởng đến hiệu quả hạ áp của CPAP [121]. Thời gian sử dụng CPAP trong nghiên cứu của Rodriguez và cộng sự [137] chỉ bốn tuần và số giờ thở CPAP mỗi đêm thay đổi từ 1 đến 9,6 giờ; trong khi 100% nhóm CPAP của nghiên cứu này sử dụng CPAP hơn 4 giờ mỗi đêm, dao động từ 4,9 đến 7,5 giờ/đêm (bảng 3.26). Ngoài ra, nghiên cứu của Robinson [136] và Rodriguez [137] đều cho nhóm “không can thiệp” dùng CPAP với mức áp lực thấp mà theo Norman và cộng sự [115], CPAP với mức áp lực thấp cũng có ảnh hưởng đến huyết áp. Dimsdale và cộng sự [40] cho rằng, CPAP với áp lực chỉ 2 cm nước giúp làm giảm 30% AHI và do đó, cũng có thể làm giảm huyết áp.

Tuy nhiên, kết quả về hiệu quả CPAP lên huyết áp 24 giờ ở người bệnh NTKNDTN trong nghiên cứu này lại có vẻ thấp hơn kết quả tương tự của Deleanu và cộng sự [35]. Độ giảm HATT 48 giờ và HATTr 48 giờ của Deleanu và cộng sự [35] lần lượt là 26,71 mmHg và 12,43 mmHg. Sự khác biệt về kết quả điều trị CPAP giữa nghiên cứu này và nghiên cứu của Deleanu và cộng sự [35] có thể được giải thích phần nào bởi sự khác biệt về thời gian điều trị CPAP và phương thức theo dõi huyết áp (thời gian điều trị CPAP trong nghiên cứu của Deleanu [35] là 30 tháng và của nghiên cứu này là một năm; Huyết áp trong nghiên cứu của Deleanu [35] được đánh giá bằng huyết áp liên tục 48 giờ; của nghiên cứu này là huyết áp liên tục 24 giờ).

Nghiên cứu này là một trong những nghiên cứu đầu tiên về hiệu quả dài hạn của CPAP lên huyết áp ở người bệnh THA và NTKNDTN tại Việt Nam. Nhìn chung, kết quả của nghiên cứu đã chứng minh: CPAP được dung nạp tốt ở bệnh nhân THA và NTKNDTN mức độ trung bình đến nặng, đồng thời điều trị bằng CPAP trong 12 tháng làm giảm đáng kể các số đo huyết áp ban đêm, huyết áp ban ngày và huyết áp 24 giờ ở nhóm bệnh nhân này, sau khi đã kiểm soát các yếu tố gây nhiễu bằng phân tích hồi quy tuyến tính đa biến. Đây cũng là nghiên cứu có số lần theo dõi huyết áp tương đối thường xuyên. Điều đó giúp có được bức tranh tổng thể về hiệu quả của CPAP lên huyết áp theo trình tự thời gian. Các nghiên cứu trước đây [75] [95] [166] thường chỉ theo dõi huyết áp tại hai thời điểm là trước và sau khi kết thúc nghiên cứu. Theo Parati G và cộng sự [121], những yếu tố có ảnh hưởng đến hiệu quả của CPAP lên huyết áp ở người bệnh THA và NTKNDTN là độ nặng của NTKNDTN trước điều trị, người bệnh có hay không có triệu chứng buồn ngủ ban ngày quá mức kèm theo và mức độ tuân thủ CPAP. Cũng theo nhóm tác giả này [121], CPAP làm giảm huyết áp nhiều nhất là khi người bệnh phải sử dụng ít nhất 5 giờ mỗi đêm.

**Tóm lại, kết quả từ nghiên cứu này cho thấy: HATT, HATTr và HATrB ban đêm, ban ngày và 24 giờ ở “nhóm CPAP” giảm đáng kể sau một năm điều trị, cụ thể là:**

- HATT ban đêm, HATTr ban đêm và HATrB ban đêm đo ở thời điểm T4 giảm lần lượt là 16,1 mmHg; 11,3 mmHg và 11,7 mmHg ( $p \leq 0,001$ ).
- HATT ban ngày, HATTr ban ngày và HATrB ban ngày đo ở thời điểm T4 giảm lần lượt là 15 mmHg; 9,2 mmHg và 10,5 mmHg ( $p \leq 0,002$ ).

- HATT 24 giờ, HATTr 24 giờ và HATrB 24 giờ đo ở thời điểm T4 giảm lần lượt là 15,7 mmHg; 9,7 mmHg và 11 mmHg ( $p \leq 0,001$ ).

Điều đó cho thấy tác dụng hạ áp của CPAP có thể lan từ ban đêm sang cả ban ngày. Do không có sự khác biệt về các đặc điểm dân số học, nhân trắc học, lâm sàng chủ yếu và các thuốc điều trị bệnh THA và các bệnh đồng mắc của nhóm CPAP và không CPAP lúc khởi đầu nghiên cứu (ở thời điểm T0, bảng 3.11; 3.12; 3.13 và 3.14) và các đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng chủ yếu ở thời điểm T4 (bảng 3.15) nên có thể cho rằng hiệu quả giảm huyết áp phần lớn là do tác dụng của CPAP. Ngoài ra, cũng có thể là do nhóm CPAP liệu pháp có động cơ điều trị mạnh hơn và khả năng tuân thủ điều trị cao hơn, đã góp phần vào hiệu quả hạ áp của CPAP trong nghiên cứu này. Kết quả phân tích hồi quy tuyến tính đa biến về hiệu quả của CPAP lên các số đo huyết áp ban đêm (bảng 3.19), ban ngày (bảng 3.21) và 24 giờ (bảng 3.23) cung cấp thêm bằng chứng về hiệu quả làm giảm huyết áp của CPAP. Sau khi đã kiểm soát các yếu tố gây nhiễu (tuổi, giới tính, chỉ số khối cơ thể, tình trạng hút thuốc lá, tình trạng uống rượu bia và số thuốc hạ áp đang dùng), các số đo huyết áp ban đêm, ban ngày và 24 giờ ở nhóm CPAP vẫn giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm không CPAP ( $p < 0,05$  cho tất cả các trị số huyết áp ban đêm, ban ngày và 24 giờ). Ở nhóm Không CPAP, không ghi nhận có sự cải thiện của HATT; HATTr và HATrB ban ngày, ban đêm và 24 giờ. Vì vậy, sử dụng CPAP cùng với thuốc hạ áp ở người bệnh THA và NTKNDTN mức độ trung bình đến nặng đã làm giảm có ý nghĩa thống kê các số đo huyết áp ban đêm, huyết áp ban ngày và huyết áp 24 giờ, góp phần làm giảm đáng kể nguy cơ tim mạch cho người bệnh.

Mặc dù có nhiều tiến bộ gần đây về các biện pháp điều trị phẫu thuật và không phẫu thuật, CPAP vẫn là điều trị được ưa thích và được sử dụng rộng

rãi nhất cho NTKNDTN [108]. Nhiều bằng chứng thực nghiệm và lâm sàng đã cho thấy NTKNDTN là nguyên nhân gây THA hoặc là yếu tố thúc đẩy làm cho tình trạng THA nặng thêm [108]. Chu kỳ lặp đi lặp lại của giảm oxy máu từng cơn (giảm độ bão hòa oxy-tái hồi phục độ bão hòa oxy) trong máu động mạch; giảm áp lực trong lồng ngực và vi thức giấc ở người bệnh NTKNDTN đã kích hoạt hàng loạt các cơ chế trung gian như hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm [38] [56]; mất cân bằng oxy hóa [89]; tăng phản ứng viêm toàn thân [58] [138] và tăng áp lực xuyên thành mạch [79] [108]... Tất cả những thay đổi này phối hợp đã gây ra rối loạn chức năng nội mạc, làm THA dài hạn ở người bệnh NTKNDTN.

Cơ chế gây giảm huyết áp của CPAP ở người bệnh NTKNDTN chủ yếu là do tác dụng làm “nẹp khí” của CPAP, giúp đường hô hấp không bị xẹp trong khi ngủ. Vì vậy, CPAP giúp làm giảm số lần giảm thở và ngưng thở trong khi ngủ; cải thiện tình trạng giảm oxy máu từng cơn lặp đi lặp lại; và cải thiện tình trạng vi thức giấc. Từ đó, xóa bỏ các cơ chế trung gian gây THA như đã đề cập ở trên [108].

Hiệu quả giảm huyết áp của CPAP ở nhóm NTKNDTN rất có ý nghĩa trên lâm sàng, góp phần quan trọng trong việc làm giảm nguy cơ bị các biến cố tim mạch. Nguy cơ tử vong tăng gấp đôi khi huyết áp tâm thu tăng thêm 20 mmHg hoặc huyết áp tâm trương tăng thêm 10 mmHg [94]. Giảm 2 mmHg huyết áp tâm thu có thể làm giảm 10% nguy cơ bị biến cố tim mạch [94]. Nhìn chung, điều trị THA giúp làm giảm 35-40% tần suất mới mắc của đột quỵ, 20-25% tần suất mới mắc của nhồi máu cơ tim và giảm hơn 50% tần suất mới mắc của suy tim [112].

Sự cải thiện của huyết áp ban đêm, huyết áp ban ngày và huyết áp 24 giờ ở nhóm CPAP trong nghiên cứu này có thể do nhiều yếu tố góp phần. Thiết nghĩ, hai yếu tố góp phần chính cho sự cải thiện tốt của huyết áp ở

nhóm CPAP trong nghiên cứu này là tỷ lệ tuân thủ CPAP cao và tỷ lệ bị tác dụng không mong muốn của CPAP thấp.

#### **4.3.2. Trũng huyết áp ban đêm của nhóm CPAP và Không CPAP ở T4**

Thông thường, trũng huyết áp ban đêm của một cá thể được xác định dựa vào sự khác biệt của huyết áp trung bình ban ngày và ban đêm [165], với thời gian ban ngày được tính là thời gian thức và thời gian ban đêm được tính là thời gian ngủ. Ở thời điểm T4, kết quả của nghiên cứu này không ghi nhận có sự cải thiện của trũng huyết áp ban đêm ở nhóm CPAP (bảng 3.24). Có thể là do nghiên cứu này có cỡ mẫu chưa đủ mạnh và thiết kế không ngẫu nhiên nên chưa phát hiện được sự cải thiện của trũng huyết áp ban đêm ở nhóm CPAP. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với công trình của Elizabeth S [49]. Hiện tại, các nghiên cứu về hiệu quả của CPAP lên trũng huyết áp ban đêm ở bệnh nhân THA và NTKNDTN còn ít và cho kết quả chưa đồng nhất. Ngược lại với Elizabeth S [49], Martínez-García [103] và cộng sự ghi nhận CPAP làm cải thiện trũng huyết áp ban đêm ở bệnh nhân THA khó kiểm soát và NTKNDTN. Tuy nhiên, nghiên cứu của Martínez-García và cộng sự [103] xác định có trũng huyết áp ban đêm hay không là dựa vào trị số huyết áp tâm thu, trong khi của nghiên cứu này là dựa vào trị số huyết áp trung bình. Thêm vào đó, thời gian ban ngày và ban đêm trong nghiên cứu của Martínez-García [103] là dựa vào thời gian thức và ngủ, trong khi của nghiên cứu này là dựa trên quy ước. Tất cả các kết quả theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ của bệnh nhân trong nghiên cứu này đều được quy ước thời gian ban ngày là từ 6 giờ sáng đến 10 giờ tối và thời gian ban đêm là từ 10 giờ tối đến 6 giờ sáng hôm sau. Sự khác biệt về tiêu chuẩn có trũng huyết áp ban đêm cũng như định nghĩa thời gian ban ngày và thời gian ban đêm đã giúp lý giải cho sự khác biệt về hiệu quả CPAP lên trũng huyết áp ban đêm của nghiên cứu này và nghiên cứu của Martínez-García [103]. Ngoài ra, theo Sekizuka H và cộng sự [143],

mức độ giảm bão hòa máu khi ngủ là yếu tố dự báo không có trũng huyết áp ban đêm ở bệnh nhân trẻ tuổi với NTKNDTN mức độ nặng và chất lượng giấc ngủ là yếu tố dự báo không có trũng huyết áp ban đêm ở bệnh nhân lớn tuổi với NTKNDTN mức độ nặng.

#### **4.3.3. Hiệu quả của CPAP lên AHI**

CPAP làm giảm AHI đáng kể so với trước khi điều trị và hiệu quả được duy trì dài hạn. Đường biểu diễn ở biểu đồ 3.6 cho thấy: Từ mức AHI trung bình lúc ban đầu là 49,9; sau điều trị CPAP, AHI trở về ngưỡng giá trị bình thường (AHI dưới 5) ở các lần thăm khám tiếp theo (T1, T2, T3 và T4). Có được kết quả này nhiều khả năng là do 100% người bệnh trong “Nhóm CPAP” đã tuân thủ điều trị tốt. Các nghiên cứu tương tự trước đây cũng ghi nhận CPAP làm cải thiện AHI cho người bệnh tuân thủ CPAP dài hạn và kết quả có thể kéo dài cả khi người bệnh ngưng dùng CPAP [82] [92] [145] [160].

Tác dụng của CPAP lên chỉ số AHI đã được khẳng định [155] [160]. Nhiều thử nghiệm lâm sàng ghi nhận CPAP làm giảm AHI tốt hơn giả dược [99] [176], điều trị bảo tồn [111] [132] và điều trị theo tư thế [70].

CPAP với mặt nạ mũi hay mũi-miệng được sử dụng để điều trị NTKNDTN ở người lớn lần đầu tiên là vào năm 1981, bởi Sullivan và cộng sự [156]. Các máy CPAP thế hệ đầu tiên thường cồng kềnh, nặng, gây ồn và chỉ có một số tính năng hạn chế. Các thế hệ CPAP ngày nay đã được cải tiến cho gọn nhẹ hơn, chạy êm hơn, có nhiều tính năng hơn, có bộ nhớ để lưu trữ các thông tin liên quan đến việc sử dụng máy của người bệnh cũng như việc điều trị và đã được sử dụng rộng rãi tại nhà để điều trị NTKNDTN. Trước đó, can thiệp mở khí quản [14] gần như là biện pháp duy nhất có hiệu quả để điều trị người bệnh NTKNDTN mức độ trung bình đến nặng.

Nhiều giả thuyết được đặt ra nhằm giải thích cơ chế ngăn xếp đường hô hấp trên của CPAP nhưng giả thuyết CPAP có tác dụng như là “nẹp khí” của đường hô hấp của Sullivan và cộng sự [156] được ủng hộ nhiều nhất. Mức áp lực này thường vào khoảng 10 cm nước, làm cho áp lực trong lòng đường hô hấp luôn cao hơn áp lực mô xung quanh và cũng cao hơn áp lực của khí quyển [130]. Một số tác giả khác cho rằng CPAP kích thích các thụ thể áp lực của đường hô hấp trên hoặc thụ thể sức căng của phổi, gây co phản xạ của các cơ làm giãn đường hô hấp trên [12] [130]. Một số nghiên cứu cũng ghi nhận CPAP làm tăng thể tích và diện tích đường hô hấp, làm giảm bề dày của thành hầu bên và làm giảm phù nề đường hô hấp trên thứ phát do rung động và tắc nghẽn mạn tính của đường hô hấp [12] [86]. Hoạt tính cơ đường hô hấp trên cũng giảm khi đường hô hấp được duy trì ở trạng thái mở [86] [153]. Điều đó cho thấy hiệu quả của CPAP trên đường hô hấp trên không phụ thuộc vào cơ đường hô hấp. Nhiều bằng chứng cho thấy CPAP làm tăng đường kính của đường hô hấp trên cả lúc thức cũng như lúc ngủ [4]. CPAP cũng làm gia tăng thể tích phổi nên kéo khí quản và các cấu trúc đường hô hấp khác xuống thấp, làm căng và tăng đường kính đường hô hấp trên [130]. Thể tích phổi cũng có ảnh hưởng đến kích thước đường hô hấp. Người bệnh NTKNDTN không chỉ có đường hô hấp nhỏ và dễ xếp mà còn có thể tích phổi nhỏ hơn và đặc biệt là có dung tích cặn cơ năng giảm. Theo Series và cộng sự [144], kháng lực đường hô hấp trên tăng khi thể tích phổi giảm. CPAP cũng làm tăng dung tích cặn cơ năng nhưng tác dụng chiếm ưu thế nhất của CPAP là làm nẹp khí của đường hô hấp trên [108]. Áp lực cần thiết để duy trì sự mở đường hô hấp trên trong giấc ngủ tùy thuộc vào mức độ xếp lại của đường thở, tăng ở tư thế nằm, trong giai đoạn giấc ngủ nghịch thường, khi tăng cân cũng như khi uống nhiều rượu hay dùng thuốc an thần [108].

#### 4.3.4. Tỷ lệ tuân thủ tốt CPAP

Cuối cùng, yếu tố quan trọng quyết định hiệu quả điều trị của NTKNDTN là tuân thủ CPAP. Đánh giá sự tuân thủ dựa vào nhật ký ghi số giờ sử dụng CPAP của người bệnh thường không đáng tin cậy bằng cách sử dụng các chứng cứ khách quan. Trong nghiên cứu này, việc tuân thủ CPAP của người bệnh được đánh giá thông qua chứng cứ khách quan là thiết bị đo thời gian sử dụng máy CPAP. Các thế hệ máy CPAP ngày nay đều có gắn thiết bị đo thời gian sử dụng máy của người bệnh và giúp phân biệt thời gian có bật máy nhưng người bệnh không thở với thời gian thở máy thật sự của người bệnh. Điều đó giúp người thầy thuốc đánh giá sự tuân thủ điều trị một cách chính xác.

Có nhiều định nghĩa khác nhau về tuân thủ CPAP. Collard và cộng sự [34] cho rằng tuân thủ tốt là khi thở CPAP ít nhất 6 giờ một ngày và ít nhất 6 ngày một tuần. Trên thực tế, tiêu chuẩn này rất khó có thể đạt được. Pepin và cộng sự [124] dựa trên tiêu chuẩn sử dụng CPAP hơn 4 giờ mỗi ngày và hơn 5 ngày mỗi tuần. Tiêu chuẩn tuân thủ tốt CPAP được chấp nhận rộng rãi hiện nay là sử dụng CPAP tối thiểu 4 giờ mỗi đêm và ít nhất 70% thời gian [83] [167]. Trong nghiên cứu này, tác giả đã sử dụng định nghĩa tuân thủ tốt CPAP được chấp nhận rộng rãi hiện nay [83] cho các bệnh nhân trong nhóm CPAP, nghĩa là khi người bệnh sử dụng CPAP ít nhất 4 giờ mỗi đêm và tối thiểu 70% số đêm được xem là tuân thủ tốt CPAP.

Thông thường, chất lượng của tuân thủ điều trị trong 3 tháng đầu có thể cho phép tiên đoán trước sự tuân thủ điều trị về lâu dài. Những yếu tố có thể dự đoán sự tuân thủ thở CPAP là mức độ nặng của NTKNDTN, mức độ nặng của chứng buồn ngủ ban ngày, chỉ số giảm thở - ngưng thở và hiệu quả của điều trị [4]. Ngược lại, những yếu tố giúp tiên đoán sự không tuân thủ CPAP là việc không có triệu chứng buồn ngủ ban ngày, hiệu quả điều trị kém, bị tác

dụng phụ của máy, chỉnh hình vùng hầu họng, nghẹt mũi và hội chứng sợ bị chập kín [4].

Kết quả của nghiên cứu này (bảng 3.26) cho thấy, bình quân số giờ sử dụng CPAP mỗi đêm là 6,1 giờ; dao động từ 4,9 đến 7,5 giờ và 100% người bệnh sử dụng CPAP trên 4 giờ mỗi đêm. Vì vậy, với tiêu chuẩn tuân thủ tốt CPAP được áp dụng trong nghiên cứu này [83], tỷ lệ tuân thủ tốt CPAP của bệnh nhân trong nghiên cứu này là 100%, cao hơn các nghiên cứu khác. Việc tuân thủ tốt CPAP thể hiện ngay lần tái khám đầu tiên (T1) và duy trì ổn định ở những lần tái khám sau đó (biểu đồ 3.5).

Nghiên cứu này cũng ghi nhận (biểu đồ 3.5): bình quân tỷ lệ tuân thủ tốt CPAP ở các thời điểm T1; T2; T3; T4 đều hơn 90%. Kết quả của Hussain SF và cộng sự [65] trên 75 người bệnh NTKNDTN cho thấy tỷ lệ tuân thủ CPAP sau 1 năm là 61%. Tương tự, nghiên cứu của Huang Z và cộng sự [64] với thời gian theo dõi trung bình là 24 đến 60 tháng, thì tỷ lệ tuân thủ tốt CPAP là 60,6%. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của Yang và cộng sự [170] là 69,6%. Kartali và cộng sự [75] ghi nhận 71,6% người bệnh tuân thủ tốt CPAP.

Các nghiên cứu vừa đề cập ở trên [64] [65] [75] [170] có tỷ lệ tuân thủ tốt CPAP thấp hơn so với kết quả ghi nhận được của nghiên cứu này. Điều đó có thể được giải thích là do tất cả nhóm NTKNDTN trong nghiên cứu này đều có triệu chứng buồn ngủ ban ngày quá mức và AHI trung bình là 49,9, tương ứng với NTKNDTN mức độ nặng mà đây là những yếu tố quan trọng giúp cho việc tuân thủ CPAP tốt hơn [4]. Hơn nữa, thực tiễn tại Việt Nam, người bệnh NTKNDTN phải tự chi trả cho máy CPAP do chưa được bảo hiểm y tế thanh toán, và chi phí để mua máy tại Việt Nam cao gấp hai đến ba lần chi phí để mua máy ở các nước khác, nên trước khi quyết định chọn liệu pháp CPAP dài hạn thì người bệnh đã cân nhắc rất kỹ về chi phí cũng như hiệu quả. Vì

vậy, khi người bệnh đã chấp nhận mua máy CPAP để sử dụng dài hạn thì họ tuân thủ điều trị rất tốt. Ngoài ra, để đạt được kết quả này, còn có sự đồng hành của tác giả nghiên cứu, đã thiết lập được mối quan hệ tốt giữa thầy thuốc-người bệnh. Tác giả nghiên cứu đã thường xuyên gọi điện thoại nhắc nhở, tư vấn, động viên và giải quyết kịp thời các vấn đề liên quan đến việc thở máy CPAP cho người bệnh.

Hơn nữa, để có được tỷ lệ tuân thủ CPAP tốt như trong nghiên cứu này thì một yếu tố khác có vai trò quan trọng không kém là mặt nạ CPAP.

Mặt nạ CPAP giúp kết nối giữa máy CPAP và người bệnh, là yếu tố chính quyết định thành công hay thất bại của việc điều trị. Khó có thể đạt được mức áp lực điều trị mong muốn và sự tuân thủ CPAP tốt khi mặt nạ CPAP của người bệnh không đúng cỡ hoặc không thoải mái. Lúc đầu, mặt nạ CPAP được làm từ cao su y tế hay acrylic sử dụng trong nha khoa [108]. Hiện nay, mặt nạ CPAP thường được làm bằng silicon [108], có nhiều kiểu và kích cỡ khác nhau, giúp người bệnh dễ dàng chọn được loại phù hợp và tạo cảm giác thoải mái cho người bệnh. Một số lỗ thoát khí được thiết kế ở mặt nạ để ngăn tình trạng người bệnh hít lại khí thở ra [130].

Mặt nạ CPAP thích hợp là yếu tố quan trọng để làm tăng sự chấp nhận và tuân thủ CPAP của người bệnh. Vấn đề kỹ thuật thường gặp là mặt nạ quá chật hoặc mặt nạ không kín. Mặt nạ quá chật làm người bệnh bị bầm hoặc loét góc mũi. Mặt nạ cứng, không vừa kích cỡ cũng gây khó chịu cho người bệnh. Mặt nạ không đủ kín có thể gây ồn hoặc dò khí vào người ngủ chung, làm giảm áp lực hỗ trợ cho đường thở và giảm hiệu quả điều trị cho người bệnh (người bệnh bị ngưng thở trở lại và thức giấc nhiều lần trong đêm).

Ba kiểu mặt nạ thường dùng hiện nay là mặt nạ mũi-miệng, mặt nạ mũi và mặt nạ gối mũi. Tỷ lệ sử dụng từng loại mặt nạ trên trong nghiên cứu này lần lượt là 23,5%, 44,1% và 32,4% (biểu đồ 3.7). Mỗi loại mặt nạ CPAP đều

có những ưu điểm và hạn chế nhất định. Tùy theo sở thích, thói quen của người bệnh và cấu trúc giải phẫu vùng mặt mà lựa chọn mặt nạ CPAP phù hợp. Thực tế, tất cả người bệnh trong nhóm CPAP của nghiên cứu này đều được cho dùng thử máy CPAP từ một tuần đến một tháng với chi phí thấp để lựa chọn mặt nạ CPAP phù hợp nhất, trước khi quyết định mua máy CPAP và sử dụng CPAP lâu dài. Điều này đã góp phần rất lớn vào việc tuân thủ tốt CPAP dài hạn của nhóm CPAP trong nghiên cứu này.

#### **4.3.5. Tác dụng không mong muốn của CPAP**

CPAP là một phương pháp điều trị cơ học sử dụng tại nhà mỗi ngày trong nhiều giờ liền, ảnh hưởng không chỉ người bệnh mà còn đến thân nhân người bệnh. Vì vậy, theo dõi người bệnh NTKNDTN điều trị bằng CPAP là rất cần thiết, và điều này quyết định phần lớn hiệu quả điều trị. Ngoài việc phải theo dõi các vấn đề liên quan đến kỹ thuật, cũng cần phải theo dõi tác dụng không mong muốn của máy CPAP để phát hiện sớm và điều chỉnh kịp thời.

Kết quả của nghiên cứu này cho thấy (biểu đồ 3.8): CPAP là một phương pháp điều trị an toàn cho người bệnh NTKNDTN. Các tác dụng không mong muốn của CPAP không đáng kể và điều trị được. Có 12 người bệnh (35,3%) bị tác dụng phụ của CPAP; với 6 người bệnh bị nghẹt mũi (17,6%); 4 người bệnh bị khô mũi (11,8%) và 2 người bệnh bị hội chứng sợ chập kín (5,9%). Tình trạng nghẹt mũi hay khô mũi khi thở CPAP được cải thiện bằng cách tăng mức ẩm để làm ẩm không khí, rửa mũi bằng nước muối sinh lý và thêm thuốc kháng histamin trong trường hợp bị nặng. Hai người bệnh bị hội chứng sợ chập kín đã được chuyển từ mặt nạ mũi-miệng sang mặt nạ gói mũi và đã thích nghi hoàn toàn.

## **ĐIỂM MẠNH VÀ HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU**

Nghiên cứu này có thể là một trong những nghiên cứu đầu tiên về hiệu quả dài hạn (12 tháng) của CPAP lên huyết áp ở người bệnh THA và NTKNDTN tại Việt Nam và cũng có thể là một trong những nghiên cứu có số lần theo dõi huyết áp tương đối thường xuyên, phác họa được bức tranh tổng thể về hiệu quả của CPAP lên huyết áp theo trình tự thời gian.

- Việc sử dụng đa ký giấc ngủ - là “tiêu chuẩn vàng” trong chẩn đoán NTKNDTN là một ưu điểm của nghiên cứu này.

- Điểm mạnh khác của nghiên cứu này là tỷ lệ tuân thủ CPAP cao và tỷ lệ mất theo dõi là 0%.

- Ngoài ra, tất cả người bệnh trong nhóm CPAP của nghiên cứu này đều có thời gian từ một tuần đến một tháng để lựa chọn mặt nạ CPAP phù hợp nhất cho việc sử dụng dài hạn với chi phí thấp và điều này đã góp phần rất lớn vào việc tuân thủ tốt CPAP dài hạn.

Tuy nhiên, do nguồn lực của nghiên cứu, cũng như tỷ lệ người bệnh có đủ điều kiện để tiếp cận đa ký giấc ngủ và CPAP có hạn nên nghiên cứu này có 6 điểm hạn chế sau:

- Đây không phải là một nghiên cứu ngẫu nhiên mà chọn những đối tượng sẵn sàng tham gia nghiên cứu.
- Dân số nghiên cứu gồm những người bệnh THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức, là nhóm có nguy cơ khá cao bị NTKNDTN.
- Tính thời gian ban ngày hay ban đêm của kết quả theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ là dựa vào quy ước.
- Đánh giá hiệu quả của CPAP lên một vài triệu chứng của NTKNDTN là dựa vào thông tin chủ quan từ người bệnh hoặc thân nhân của người bệnh.
- Chỉ những người bệnh có đủ khả năng kinh tế mới tham gia nghiên cứu.
- Chưa kiểm soát được hoàn toàn các yếu tố có khả năng gây nhiễu trong thiết kế đoàn hệ.

## **KẾT LUẬN**

Trong thời gian từ tháng 1/2014 đến tháng 1/2017, chúng tôi thu dung được 154 người bệnh tham gia nghiên cứu. Khi khảo sát hiệu quả điều trị bằng CPAP lên huyết áp, 66 người bệnh tiếp tục đồng ý tham gia, với 32 người ở nhóm “Không CPAP” và 34 người ở “nhóm CPAP”. Các kết quả chính của nghiên cứu là:

### **1. Tần suất NTKNĐTĐTN ở người bệnh THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức**

Có 77,3% người bệnh THA có NTKNĐTĐTN với mức độ nhẹ, trung bình và nặng lần lượt là: 11,7%; 21,4% và 44,2%.

### **2. Mối liên quan giữa NTKNĐTĐTN với các đặc điểm dân số học, nhân trắc học và lâm sàng ở người bệnh THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức**

- Nhóm NTKNĐTĐTN khả năng có “Dư cân hoặc Béo phì” nhiều hơn nhóm không bị NTKNĐTĐTN 6,3 lần và mối liên quan có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,025$ ).

- Nhóm NTKNĐTĐTN khả năng có “Chu vi vòng cổ to” (trên 43 cm ở nam và trên 41 cm ở nữ) gấp 10,3 lần nhóm không bị NTKNĐTĐTN ( $p = 0,02$ ).

- Nhóm NTKNĐTĐTN khả năng có “Ngộp thở đêm  $\geq 3$  đêm một tuần” nhiều hơn 10,8 lần nhóm không bị NTKNĐTĐTN và mối liên quan có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,009$ ).

- Nhóm NTKNĐTĐTN có liên quan đến việc “Dùng từ 3 thuốc hạ áp trở lên” nhiều hơn 21,9 lần nhóm không bị NTKNĐTĐTN ( $p < 0,001$ ).

### **3. Hiệu quả của CPAP lên huyết áp ở người bệnh THA và NTKNDTN**

HATT, HATTr và HATrB ban đêm, ban ngày và 24 giờ ở nhóm CPAP giảm đáng kể sau một năm điều trị:

- HATT ban đêm, HATTr ban đêm và HATrB ban đêm đo ở thời điểm T4 giảm lần lượt là 16,1 mmHg; 11,3 mmHg và 11,7 mmHg ( $p \leq 0,001$ ).

- HATT ban ngày, HATTr ban ngày và HATrB ban ngày đo ở thời điểm T4 giảm lần lượt là 15 mmHg; 9,2 mmHg và 10,5 mmHg ( $p \leq 0,002$ ).

- HATT 24 giờ, HATTr 24 giờ và HATrB 24 giờ đo ở thời điểm T4 giảm lần lượt là 15,7 mmHg; 9,7 mmHg và 11 mmHg ( $p \leq 0,001$ ).

### **4. Hiệu quả của CPAP lên một số đặc điểm lâm sàng chủ yếu khác ở người bệnh NTKNDTN**

CPAP làm giảm đáng kể chỉ số AHI và điểm ESS sau một năm điều trị:

- AHI trung bình của nhóm CPAP ở T0 là 49,9, giảm còn 2,7 ở thời điểm T4.

- Điểm ESS của nhóm CPAP có trung vị là 16 ở T0, giảm còn 3 ở T4.

**KIẾN NGHỊ**

- Cần tầm soát NTKNDTN ở bệnh nhân THA kèm buồn ngủ ban ngày quá mức và có kèm một trong những yếu tố sau:

- + Dư cân hoặc Béo phì
- + Chu vi vòng cổ nguy cơ cao
- + Ngộ thở đêm với tần suất  $\geq 3$  đêm một tuần
- + Đang sử dụng ít nhất là ba loại thuốc hạ huyết áp

- Nên trang bị máy chẩn đoán các rối loạn giấc ngủ (đa ký giấc ngủ hoặc đa ký hô hấp) ở bệnh viện tuyến tỉnh và trung ương.

- Nên phối hợp thông khí áp lực dương liên tục (CPAP) và thuốc hạ áp ở bệnh nhân THA không kiểm soát được huyết áp và NTKNDTN mức độ trung bình đến nặng.

- Cần thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn, đa trung tâm, thời gian theo dõi đoàn hệ dài để khẳng định giá trị của CPAP phối hợp cùng thuốc hạ áp trong việc làm giảm các biến cố tim mạch và tử vong, cải thiện chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân THA kèm NTKNDTN khi điều trị CPAP.

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN**

1. Nguyễn Ngọc Phương Thư, Hoàng Quốc Hòa (2018), “Tần suất ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm buồn ngủ ban ngày”, *Tạp chí y học Việt Nam*, tập 472, Tháng 11, Số 2, tr 47-51.
2. Nguyễn Ngọc Phương Thư, Hoàng Quốc Hòa (2018), “Hiệu quả của thông khí áp lực dương liên tục (CPAP) lên huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp và ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn”, *Tạp chí y học Việt Nam*, tập 472, Tháng 11, Số 2, tr 82-87.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### Tiếng Việt

1. Bệnh viện Nhân Dân 115 (2014), *Phác đồ điều trị - Phần Nội khoa*, Nhà xuất bản Y học, TP. Hồ Chí Minh.
2. Nguyễn Thanh Bình (2012), "*Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, đa ký giác ngủ và hiệu quả của thở áp lực dương liên tục trong điều trị hội chứng ngưng thở do tắc nghẽn khi ngủ*", Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
3. Nguyễn Thanh Bình (2014), "*Hội chứng ngưng thở lúc ngủ trên bệnh nhân tăng huyết áp*", Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, TP. Hồ Chí Minh.
4. Dany B (2010), *Điều trị hội chứng ngưng thở khi ngủ bằng thông khí áp lực dương liên tục về đêm*, Hội Phổi Pháp-Việt.
5. Nguyễn Xuân Bích Huyền (2011), "Quản lý bệnh nhân hội chứng ngưng thở tắc nghẽn lúc ngủ tại Việt Nam", *Tạp chí Hội phổi Pháp - Việt*, 2(3), tr. 43-44.
6. Phạm Gia Khải và các cộng sự (2012), "Cập nhật hướng dẫn chẩn đoán và điều trị rung nhĩ", *Tim mạch học Thành phố Hồ Chí Minh*, TP. Hồ Chí Minh, tháng 12 năm 2012.
7. Nguyễn Thanh Long, Trương Đình Bắc, Phan Trọng Lân và cộng sự (2013), *Hướng dẫn sàng lọc và can thiệp giảm tác hại do sử dụng rượu bia*, Bộ Y Tế, Hà Nội.
8. Huỳnh Văn Minh, Trần Văn Huy, Phạm Gia Khải và cộng sự (2018), *Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp 2018*, Hội tim mạch học Quốc Gia Việt Nam, Hà Nội.

9. Dương Quý Sỹ (2013), "Nghiên cứu đặc điểm ngưng thở khi ngủ trên bệnh nhân cao huyết áp", *Y học Việt Nam*, Tháng 6, Số 1, Năm 2013, tr. 82-86.
10. Hoàng Anh Tiến và Huỳnh Văn Minh (2014), "Nghiên cứu ảnh hưởng của hội chứng ngưng thở khi ngủ dạng tắc nghẽn lên tăng huyết áp nguyên phát", *Tim mạch học Việt Nam*, Tháng 5, Số 66, Năm 2014, tr. 220-231.
11. Nguyễn Lâm Việt (2015), *Dự án phòng chống tăng huyết áp*, Bộ y tế, Hà Nội.

### **Tiếng Anh**

12. Abbey NC., Block AJ, Green D et al. (1989), "Measurement of pharyngeal volume by digitized magnetic resonance imaging. Effect of nasal continuous positive airway pressure", *Amer Rev Respir Dis.* 140, pp. 717-723.
13. Alberti G., Azizi F., Chan J. et al. (2008), "World Health Organization - Waist Circumference and Waist Hip-Ratio. Report of a Who Expert Consultation".
14. Amanda J. P. et Dierdre A. S. (1999), "An overview of nasal CPAP therapy in the management of obstructive sleep apnea", *Ear, Nose & Throat Journal.* 78(10), pp. 776.
15. Asha'ari ZA., Hasmoni MH., Ab Rahman J. et al. (2012), "The association between sleep apnea and young adults with hypertension", *Laryngoscope* 122(10), pp. 2337-42.
16. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (2007), "The burden of overweight and obesity in the Asia-Pacific region", *Obes Rev.* 8, pp. 191-196.

17. Bassetti C. et Aldrich MS. (1999), "Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients", *Sleep* 22(2), pp. 217-223.
18. Becker HF., Jerrentrup A., Ploch T. et al. (2003), "Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea", *Circulation*. 107(1), pp. 68-73.
19. Benjamin E., Virani S., Callaway C. et al. (2018), "Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association", *Circulation*, 137: e67–e492.
20. Bianchi S., Bigazzi R., Baldari G. et al. (1994), "Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension", *Am J Hypertens* 7, pp. 23-29.
21. Bixler EO., Vgontzas AN., Lin HM. et al. (2000), "Association of hypertension and sleep-disordered breathing", *Arch Intern Med*. 160, pp. 2289-2295.
22. Bixler EO., Vgontzas AN., Lin HM. et al. (2001), "Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender", *Am J Respir Crit Care Med*. 163, pp. 608–613.
23. Bloch M. J. (2016), "Worldwide prevalence of hypertension exceeds 1.3 billion", *Journal of the American Society of Hypertension*, 10, pp. 753–754.
24. Boggia J., Li Y, Thijs L. et al. (2007), "International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study", *Lancet*. 370, pp. 1219-1229.

25. Brooks D., Horner RL., Kozar LF. et al. (1997), "Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model", *J Clin Invest* 99, pp. 106–109.
26. Broström A., Sunnergren O., Årestedt K. et al. (2012), "Factors associated with undiagnosed obstructive sleep apnoea in hypertensive primary care patients", *Scand J Prim Health Care* 30(2), pp. 107-113.
27. Buchanan P. et Grunstein R. (2011), "Positive Airway Pressure Treatment for Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome", *In Principle and practice of sleep medicine*. Elsevier Saunders, Canada.
28. Cai A., Zhou Y. et Zhang J. (2017), "Epidemiological characteristics and gender-specific differences of obstructive sleep apnea in a Chinese hypertensive population: a cross-sectional study", *BMC Cardiovasc Disord* 17: 8.
29. Comey PR., Berry RB. et Geyer JD. (2005), "Clinical Sleep Disorders", *Lippincott Williams & Wilkins*. 1st edition, pp. 255-288.
30. Centers for disease Control and Prevention, "National Health Interview Survey". [https://www.cdc.gov/nchs/nhis/tobacco/tobacco\\_glossary.htm](https://www.cdc.gov/nchs/nhis/tobacco/tobacco_glossary.htm)
31. Chin K., Nakamura T., Takahashi K. et al. (2006), "Falls in blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea after long-term nasal continuous positive airway pressure treatment", *J Hypertens*. 24, pp. 2091-2099.
32. Chobanian AV., George L., Bakris. et al. (2003), "National Heart, Lung and Blood Institute, The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.

33. Colin G., Fiona M. et Norm R.C. (2015), "Healthcare Costs Attributable to Hypertension Canadian Population-Based Cohort Study", *Hypertension* 66, pp. 502-508.
34. Collard P., Pieters T., Aubert G. et al. (1997), "Compliance with nasal CPAP in obstructive sleep apnea patients", *Sleep Med Rev.* 1, pp. 33-44.
35. Deleanu O., Oprea CL., Malaut AE. et al. (2016), "Long-term effects of CPAP on blood pressure in non-resistant hypertensive patients with obstructive sleep apnea: A 30 month prospective study", *European Respiratory Journal*, pp. 48.
36. Dhillon S., Chung SA., Fargher T., et al. (2005), "Sleep Apnea, Hypertension, and the Effects of Continuous Positive Airway Pressure", *AJH* 18, pp. 594–600.
37. Diab HS. (2015), "The utility of the elbow sign in the diagnosis of OSA", *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 64, pp. 431–439.
38. Dick TE., Hsieh YH., Wang N. et al. (2007), "Acute intermittent hypoxia increases both phrenic and sympathetic nerve activities in the rat", *Exp Physiol.* 92, pp. 87-97.
39. Dimsdale JE., Coy T., Ancoli-Israel S., et al. (1997), "Sympathetic nervous system alterations in sleep apnea. The relative importance of respiratory disturbance, hypoxia, and sleep quality", *Chest.* 111, pp. 639-642.
40. Dimsdale JE., Loreda JS. et Profant J. (2000), "Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial", *Hypertension*, 35(1 Pt 1), pp. 144-7.

41. Doherty LS., Kiely JL., Swan V. et al. (2005), "Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome", *Chest* 127(6), pp. 2076-2084.
42. Dorans KS., Mills KT., Liu. Y et al. (2018), "Trends in Prevalence and Control of Hypertension According to the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) Guideline", *J Am Heart Assoc.* 7(11).
43. Drager LF., Genta PR. et Pedrosa RP. (2010), "Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension", *Am J Cardiol* 105(8), pp. 1135-9.
44. Durá'n-Cantolla J., Aizpuru F., Montserrat JM. et al. (2010), "Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial", *BMJ* 341, pp. c5991.
45. Duran J., Esnaola S., Rubio R. et al. (2001), "Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr", *Am J Respir Crit Care Med* 163, pp. 685-689.
46. Dyken ME., Somers VK., Yamada T. et al. (1996), "Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea", *Stroke.* 27(3), pp. 401-7.
47. Eikermann M., Jordan AS., Chamberlin NL. et al. (2007), "The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep", *Chest* 131, pp. 1702–9.
48. Elizabeth B., Heincelman M., Bishu KG., et al. (2018), "Trends in Healthcare Expenditures Among US Adults With Hypertension: National Estimates, 2003–2014", *J Am Heart Assoc.*, e008731.

49. Elizabeth S., Victor M., Leonardo M.S., et al, (2015), "Effects of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Clinic and Ambulatory Blood Pressures in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension", *Hypertension*. 65, pp. 736-742.
50. Enright PL., Newman AB., Wahl PW., et al. (1996), "Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5,201 older adults", *Sleep* 19(7), pp. 531-8.
51. Epstein LJ., Kristo D., Strollo PJ Jr., et al. (2009), "Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults", *Journal of Clinical Sleep Medicine* 5(3), pp 273-276.
52. Ferretti A., Giampiccolo P., Cavalli A., et al. (2001), "Expiratory flow limitation and orthopnea in massively obese subjects", *Chest*. 119, pp. 1401-8.
53. Fihn SD., Blankenship JC., Karen P., et al. (2014), "ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons", *J Am Coll Cardiol*. 64(18)(1929).
54. Flemons WW., Whitelaw WA., Brant R. et al. (1994), "Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule", *Am J Respir Crit Care Med*. 150(5 Pt 1), pp. 1279-85.

55. Fletcher EC. (1995), "The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory", *Am J Med* 98(2), pp. 118-28.
56. Fletcher EC. (2000), "Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure", *Respir Physiol* 119, pp. 189-97.
57. Gallagher BD., Muntner P. et Moise N. (2015), "Patient adherence and the treatment of hypertension", *J Hypertens* 33(5), pp. 1108-13.
58. Greenberg H., Ye X., Wilson D. et al. (2006), "Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor- $\kappa$ B in cardiovascular tissues in vivo", *Biochem Biophys Res Commun.* 343, pp. 591-6.
59. Hajduk IA., Strollo PJ Jr., Jasani RR. et al. (2003), "Prevalence and predictors of nocturia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome - a retrospective study", *Sleep* 26(1), pp. 61-4.
60. Hajjar I. et Kotchen TA. (2003), "Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000", *JAMA* 290, pp. 199-206.
61. Health United States Report (2016).  
<https://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus16.pdf>
62. Hla KM., Young TB., Bidwell T. et al (1994), "Sleep apnea and hypertension. A population-based study", *Ann Intern Med* 120(5), pp. 382-388.
63. Hoffstein V. et Szalai JP. (1993), "Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea", *Sleep* 16(2), pp. 118-22.
64. Huang Z., Liu Z., Luo Q. et al. (2015), "Predictors of Blood Pressure Fall With Continuous Positive Airway Pressure Treatment in Hypertension With Coronary Artery Disease and Obstructive Sleep Apnea", *Can J Cardiol* 31(7), pp. 853-9.

65. Hussain SF., Irfan M., Waheed Z. et al. (2014), "Compliance with continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for obstructive sleep apnea among privately paying patients-a cross sectional study", *BMC Pulm Med* 14:188.
66. Ing AJ., Ngu MC. et Breslin AB. (2000), "Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux", *Am. J. Med* 108 (4a) (2000), pp. 120S-125S.
67. Inoue S., Zimmet P., Caterson I. et al. (2000), "World Health Organization - The Asia Pacific perspective: Redefining Obesity and its treatment", *Obesity*, pp. 1-55.
68. Ip M., Chung KF., Chan KN. et al. (1999), "Previously unrecognized obstructive sleep apnea in Chinese subjects with essential hypertension", *Lung* 177(6), pp. 391-400.
69. Ip M., Lam B., Lauder IJ. et al. (2001), "A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong", *Chest* 119(1), pp. 62-9.
70. Jokic R., Klimaszewski A., Crossley M. et al. (1999), "Positional treatment vs continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome", *Chest* 115, pp. 771-781.
71. Kales A., Cadieux RJ, Bixler EO. et al. (1985), "Severe obstructive sleep apnea-I: onset, clinical course, and characteristics", *J Chronic Dis* 38(5), pp. 419-25.
72. Kales A., Caldwell AB., Cadieux RJ. et al. (1985), "Severe obstructive sleep apnea-II: associated psychopathology and psychosocial consequences", *J Chronic Dis* 38(5), pp. 427-34.
73. Kapur VK., Auckley DH., Chowdhuri S. et al. (2017), "Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep

Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline", *Journal of Clinical Sleep Medicine* 13(3).

74. Kario K., Schwartz JE. et Pickering TG. (1999), "Ambulatory physical activity as a determinant of diurnal blood pressure variation", *Hypertension*. 34, pp. 685–691.
75. Kartali N., Daskalopoulou E., Geleris P., et al. (2014), "The effect of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure and arterial stiffness in hypertensive patients with obstructive sleep apnea", *Sleep Breath* 18(3), pp. 635-40.
76. Kasiakogias A., Tsioufis C., Thomopoulos C. et al. (2013), "Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea: a 3-year follow-up", *J Hypertens* 31(2), pp. 352-60.
77. Kent BD., McNicholas WT. et Ryan S. (2015), "Insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus in obstructive sleep apnoea", *J Thorac Dis.* 7, pp. 1343-57.
78. Kerr P., Shoenut JP., Millar T. et al. (1992), "Nasal CPAP Reduces Gastroesophageal Reflux in Obstructive Sleep Apnea Syndrome", *Chest* 101, pp. 1539–44.
79. Kohler M., Pepperell JC., Casadei B. et al. (2008), "CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS", *Eur. Respir. J.* 32, pp. 1488–1496.
80. Kohler M. và Strading JR. (2010), "Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea", *Nat. Rev. Cardiol*, nrcardio.2010.145.
81. Koskenvuo M., Kaprio J., Partinen M. et al. (1985), "Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris", *Lancet* 1(8434), pp. 893-6.

82. Kribbs NB., Pack AI., Kline LR. et al. (1993), "Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea", *Am Rev Respir Dis* 147, pp. 1162-8.
83. Kribbs NB., Pack AI., Kline LR., et al. (1993), "Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea", *Am Rev Respir Dis* 147, pp. 887–895.
84. Krieger J., Laks L., Wilcox I., et al. (1989), "Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure", *Clin Sci (Lond)* 77(4), pp. 407-11.
85. Krol RC., Knuth SL. et Bartlett D. (1984), "Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects", *Am Rev Respir Dis* 129(2), pp. 247-50.
86. Kuna ST., Bedi DG. et Ryckman C. (1988), "Effect of nasal airway positive pressure on upper airway size and configuration", *Amer Rev Respir Dis* 138, pp. 969-975.
87. Kushida CA., Chediak A., Berry RB. et al. (2008), "Clinical Guidelines for the Manual Titration of Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea", *J Clin Sleep Med* 4(2): 157-171.
88. Kushida CA., Littner MR., Hirshkowitz M. et al. (2006), "Practice Parameters for the Use of Continuous and Bilevel Positive Airway Pressure Devices to Treat Adult Patients With Sleep-Related Breathing Disorders. An American Academy of Sleep Medicine Report", *Sleep* 29(3).
89. Lavie L. (2003), "Obstructive sleep apnoea syndrome — an oxidative stress disorder", *Sleep Med Rev* 7, pp. 35-51.

90. Lavie P., Herer P. et Hoffstein V. (2000), "Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study", *BMJ* 320, pp. 479-482.
91. Lavie P., Ben-Yosef R. et Rubin AE. (1984), "Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension", *Am Heart J* 108(2), pp. 373-6.
92. Leech JA., Onal E. et Lopata M. (1992), "Nasal CPAP continues to improve sleep disordered breathing and daytime oxygenation over long-term follow up of occlusive sleep apnea syndrome", *Chest* 102, pp. 1651-5.
93. Leger D., Bayon V., Laaban JP. et al. (2012), "Impact of sleep apnea on economics", *Sleep Med Rev.* 16, tr. 455–462.
94. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. (2002), "Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies", *Lancet* 360(9349), pp. 1903-13.
95. Lima JH., da Cruz Santos A., Emília Benício Barros S. et al. (2016), "Effect of short-term positive airway pressure on blood pressure in controlled hypertensive patients with obstructive sleep apnoea syndrome: a prospective cohort study", *Postgrad Med J* 92(1085), pp. 134-6.
96. Lin CM., Davidson TM. et Israel SA. (2008), "Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications", *Sleep Med Rev.* 12(6), pp. 481-96.
97. Littner M., Hirshkowitz M., Davila D. et al. (2002), "Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with

- obstructive sleep apnea syndrome. An American Academy of Sleep Medicine report", *Sleep*. 25(2), tr. 143-7.
98. Logan AG., Perlikowski SM., Mente A. et al. (2001), "High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension", *J Hypertens* 19(12), pp. 2271-7.
  99. Loredó JS., Ancoli-Israel S. et Dimsdale JE. (1999), "Effect of continuous positive airway pressure vs placebo continuous positive airway pressure on sleep quality in obstructive sleep apnea", *Chest* 116, pp. 1545-1549.
  100. Lugaresi E., Cirignotta F., Coccagna G. et al. (1980), "Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances", *Sleep* 3, pp. 221–224.
  101. Marin JM., Carrizo SJ., Vicente E. et al. (2005), "Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study", *Lancet* 365, pp. 1046-1053.
  102. Martí'nez Cero' n E., Casitas Mateos R. et Garcí'a-Rí'o F. (2015), "Sleep apnea–hypopnea syndrome and type 2 diabetes: a reciprocal relationship?", *Arch Bronconeumol* 51, pp. 128–139.
  103. Martí'nez-García MA. et al. (2007), "Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension", *European Respiratory Journal* 29, tr. 951-957.
  104. Masood A., Devan M. et Sana A. (2017), "Review of and Updates on Hypertension in Obstructive Sleep Apnea", *International Journal of Hypertension*.

105. Matthew R., George B., Lawrence B. et al. (2018), "American Diabetes Association - Standards of medical care in diabetes", *The Journal of Clinical and Applied Research and Education* 41(1).
106. McEvoy RD, Antic NA và Heeley E (2016), "CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea", *N Engl J Med.* 375, tr. 919-31.
107. McLaren SM., McPherson FM., Sinclair F. et al (1981), "Prevalence and severity of incontinence among hospitalized, female psychogeriatric patients", *Health Bull (Edinb)* 39, pp. 157–61.
108. Meir HK., Thomas R. et William CD. (2017), "Principles and Practice of Sleep Medicine", *Saunders Elsevier*, pp. 1076-1210.
109. Mendis S., Puska P. et Norrving B., (2011), "World Health Organization - World Health Federation, World Stroke Organization. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. France: WHO".
110. Mohsenin V. (2001), "Gender differences in the expression of sleep disordered breathing: Role of upper airway dimensions", *Chest* 120, pp. 1442-1447.
111. Monasterio C., Vidal S., Duran J. et al. (2001), "Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome", *Am J Respir Crit Care Med* 164, pp. 939-943.
112. Neal B., MacMahon S. et Chapman N. (2000), "Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration", *Lancet* 356(9246), pp. 1955-64.

113. Netzer NC., Stoohs RA., Netzer CM. et al. (1999), "Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome", *Ann Intern Med.* 131:485.
114. Nieto FJ., Young TB., Lind BK. et al. (2000), "Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community based study", *JAMA* 283, pp. 1829-1836.
115. Norman D., Loreda JS., Nelesen RA. et al. (2006), "Effects of Continuous Positive Airway Pressure Versus Supplemental Oxygen on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure", *Hypertension* 47, pp. 840-845.
116. O'Brien E., Parati G., Stergiou G. (2013), "European Society of Hypertension. Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring", *Jhypertension* 31, pp. 1731-1768.
117. O'Brien E., Sheridan J. et O'Malley K. (1988), "Dippers and non-dippers(letter)", *Lancet.* 11, pp. 397.
118. O'Conner GT., Caffo B., Newman AB. et al. (2009), "Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension", *Am J Respir Crit Care Med* 179, pp. 1159-1164.
119. Oksenberg A., Froom P. et Melamed S. (2006), "Dry mouth upon awakening in obstructive sleep apnea", *J. Sleep Res*, 15, pp. 317–320.
120. Pankow W., Lies A., Nabe B. et al. (2003), "Continuous Positive Airway Pressure Lowers Blood Pressure in Hypertensive Patients with Obstructive Sleep Apnea", *Somnologie* 7(1), pp. 17-22.
121. Parati G., Lombardi C., Hedner J. et al. (2012), "Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: Joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European", *J Hypertens* 30, pp. 633–46.

122. Parati G. et al (2013), "Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension", *Eur Respir J.* 41(3), pp. 523-38.
123. Peker Y., Carlson J. et Hedner J. (2006), "Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up", *Eur Respir J.* 28, pp. 596-602.
124. Pepin JL., Krieger J., Rodenstein D. et al. (1999), "Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure: a European prospective study of 121 patients", *Am J Respir Crit Care Med* 160(4), pp. 1124–1129.
125. Peppard PE., Austin D. et Brown RL. (2007), "Association of alcohol consumption and sleep disordered breathing in men and women", *J Clin Sleep Med* 3(3), pp. 265-70.
126. Peppard PE., Young T., Palta M. et al. (2000), "Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing", *JAMA.* 284, pp. 3015-21.
127. Peppard PE., Young T., Palta M., et al. (2000), "Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension", *N Engl J Med* 342, pp. 1378-1384.
128. Phillips CL. et Cistulli PA. (2006), "Obstructive sleep apnea and hypertension: epidemiology, mechanisms and treatment effects", *Minerva Med.* 97(4), pp. 299-312.
129. Qaseem A., Holty JE., Owens DK. et al. (2013), "Management of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians", *Ann Intern Med*, pp. 159.

130. Rahangdale S. et Epstein LJ. (2007), "Positive Airway Pressure Therapy. Fundamentals of Sleep Technology, 1st Edition", *Lippincott Williams & Wilkins*.
131. Rao M., Rajda G., Uppuluri S. et al. (2010), "The role of continuous positive airway pressure in the treatment of hypertension in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a review of randomized trials", *Rev Recent Clin Trials* 5(35-42).
132. Redline S., Adams N., Strauss ME. et al. (1998), "Improvement of mild sleep-disordered breathing with CPAP compared with conservative therapy", *Am J Respir Crit Care Med* 157, pp. 858-865.
133. Redline S., Kump K., Tishler PV. et al. (1994), "Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample", *Am J Respir Crit Care Med* 149, pp. 722-726.
134. Reeves-Hoché MK., Hudgel DW, Meck R., et al. (1995), "Continuous versus bilevel positive airway pressure for obstructive sleep apnea", *Am J Respir Crit Care Med*. 151(443).
135. Richard B., Rohit B., Daniel J. et al. (2012), "The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated events".
136. Robinson GV., Smith DM., Langford BA. et al. (2006), "Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients", *Eur Respir J* 27(6), pp. 1229-35.
137. Rodriguez F., Grilo-Reina A., Perez-Ronchel J. et al. (2006), "Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial", *Chest* 129(6), pp. 1459-67.

138. Ryan S., Taylor CT. et McNicholas WT. (2005), "Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome", *Circulation* 112, pp. 2660-2667.
139. Sahar D., Koohpayehzadeh J., Karimlou M. et al. (2015), "Assessing Factors Related to Waist Circumference and Obesity: Application of a Latent Variable Model", *J Environ Public Health*.
140. Schellenberg JB., Maislin G. et Schwab RJ. (2000), "Physical findings and the risk of obstructive sleep apnea", *AM J Respir Crit Med* 162, pp. 740-748.
141. Schillaci G., Verdecchia P., Borgioni C. et al. (1996), "Predictors of diurnal blood pressure changes in 2042 subjects with essential hypertension", *Hypertension*. 14, tr. 1167–1173.
142. Schwartz AR., Patil SP, Laffan AM et al. (2008), "Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches", *Proc Am Thorac Soc* 5, pp. 185–192.
143. Sekizuka H., Osada N. et Akashi YJ. (2018), "The Factors Affecting the Non-dipper Pattern in Japanese Patients with Severe Obstructive Sleep Apnea", *Intern Med*. 57(11), pp. 1553-1559.
144. Series F., Cormier Y. et Desmeules M. (1990), "Influence of passive changes of lung volume on upper airways", *J Appl Physiol* 68(5), pp. 2159-2164.
145. Sforza E. et Lugaresi E. (1995), "Daytime sleepiness and nasal continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea syndrome patients: effects of chronic treatment and 1-night therapy withdrawal", *Sleep* 18, pp. 195-201.
146. Shahar E., Whitney CW., Redline S. et al. (2001), "Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the

- Sleep Heart Health Study", *Amer J Respir Crit Care Med* 163, pp. 19-25.
147. Sheps S., Black H., Cohen J. et al. (1998), "National Heart, Lung and Blood Institute. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure".
  148. Sin D., Fitzgerald F. et Parker J. (1999), "Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure", *Amer J Respir Crit Care Med* 160, pp. 1101-1106.
  149. Somers VK., Mark AL., Zavala DC., et al. (1985), " Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans", *J Appl Physiol.* 67(5), pp 2101-6.
  150. Statistical Information on Cardiovascular Disease in the UK (2014). British Heart Foundation. URL:  
<https://www.bhf.org.uk/informationsupport/publications/statistics/cardiovascular-disease-statistics-2014>. Access on 3 February 2017.
  151. Stone N. J., Robinson JG., Lichtenstein AH. et al. (2014), "ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines", *Circulation.* 129(25 Suppl 2), pp. S1-45.
  152. Stoohs RA., Gingold J., Cohrs S. et al. (1996), "Sleep-disordered breathing and systemic hypertension in the older male", *J Am Geriatr Soc* 44(11), pp. 1295-300.
  153. Strohl KP. et Redline S. (1986), "Nasal CPAP therapy, upper airway muscle activation and obstructive sleep apnea", *Amer Rev Respir Dis* 134, pp. 555-558.

154. Strohl KP. et Redline S. (1996), "Recognition of obstructive sleep apnea", *Am J Respir Crit Care Med* 154, pp. 279-89.
155. Stuck BA., Leitzbach S. et Maurer JT. (2012), "Effects of continuous positive airway pressure on apnea-hypopnea index in obstructive sleep apnea based on long-term compliance", *Sleep Breath* 16(2), pp. 467-71.
156. Sullivan CE., Issa FG., Berthon-Jones M. et al. (1981), "Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares", *Lancet* 1(8225), pp. 862-5.
157. Duong Quy Sy, Tran Phi Dung, Nguyen Thi Hong L. et al. (2016), "Prevalence and Characteristic of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Subjects with High Blood Pressure: A Pilot Study in Vietnam", *Vasc Med Surg* 4:(3).
158. Tachmes L., Fernandez RJ. et Sackner MA. (1978), "Hemodynamic effects of smoking cigarettes of high and low nicotine content", *Chest*. 74, pp. 243-6.
159. Tandeter H., Gendler S., Dreiherr J. et al. (2011), "Nocturic Episodes in Patients with Benign Prostatic Enlargement May Suggest the Presence of Obstructive Sleep Apnea", *The Journal of the American Board of Family Medicine* 24(2), pp. 146-51.
160. Tawk M., Goodrich S., Kinasewitz G. et al. (2003), "Effect of One Week of CPAP on Esophageal Reflux in Patients With Obstructive Sleep Apnea", *Chest* 124, pp. 74S-c-75S.
161. Thuler E R., Dibbern RS., Fomim DS., et al. (2002). "Uvulopalatoplastia a laser: Análise comparativa da melhora clínica e dos critérios de indicação", *Rev Bras Otorrinolaringol*, 68(2), pp. 190-3.

162. Troncoso CM., da Silva AQ., Allahdadi KJ. et al. (2007), "Reactive oxygen species contribute to sleep apnea-induced hypertension in rats", *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293, pp. H2971-6.
163. Udawadia ZF., Doshi AV., Lonkar SG. et al. (2004), "Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men", *Am J Respir Crit Care Med* 169(2), pp. 168-73.
164. Van Kerrebroeck P., Abrams P., Chaikin D., et al. (2002), "The standardization of terminology in nocturia: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society", *International Continence Society*. 90 Suppl 3, pp. 11-5.
165. Verdecchia P., Porcellati C., Schillaci G. et al. (1994), "Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension", *Hypertension*. 24, tr. 793–801.
166. Vo Thi Kim Anh, Nguyen Xuan Bai, Dao Van Dung et al. (2017), "The Effect of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) in Treatment of Patients with Refractory High Blood Pressure Associated with Severe Obstructive Sleep Apnea (OSA)", *Journal of Vascular Medicine & Surgery*, 5:4.
167. Weaver TE., Maislin G., Dinges DF. et al. (2007), "Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning", *Sleep Med Rev* 30, pp. 711–719.
168. World Health Organization (2018), "The top 10 causes of death. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>".
169. Xiao N., Long Q., Tang X. et al. (2014), "A community-based approach to non-communicable chronic disease management within a

context of advancing universal health coverage in China: progress and challenges", *BMC Public Health*. 14(Suppl 2), pp. S2.

170. Yang MC., Huang YC., Lan CC. et al. (2015), "Beneficial Effects of Long-Term CPAP Treatment on Sleep Quality and Blood Pressure in Adherent Subjects With Obstructive Sleep Apnea", *Respiratory Care* 60 (12), pp. 1810-1818.
171. Yilmaz A. et Akcaalan M. (2017), "What can anthropometric measurements tell us about obstructive sleep apnoea?", *Folia Morphol (Warsz)*. 76(2), pp. 301-306.
172. Young T., Peppard P., Palta M. et al. (1997), "Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension", *Arch Intern Med*. 157(15), pp. 1746-1752.
173. Young T., Palta M., Dempsey J. et al. (1993), "The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults", *N Engl J Med*(328), pp. 1230-1235.
174. Young T., Peppard P. et Gottlieb DJ. (2002), "Epidemiology of obstructive sleep apnea. A population health perspective", *Am J Respir Crit Care Med* 165, pp. 277–82.
175. Zhang W et Si L. (2012), "Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and hypertension: Pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches", *Upsala Journal of Medical Sciences* 117, pp. 370-382.
176. Ziegler MG., Mills PJ., Loredó JS. et al. (2001), "Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea", *Chest* 120, pp. 887-893.