

VỮA XƠ ĐỘNG MẠCH

Mục tiêu

1. Nắm vững một số giả thuyết về cơ chế bệnh sinh và các yếu tố nguy cơ vữa xơ động mạch.
2. Vận dụng được các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trong chẩn đoán vữa xơ động mạch.
3. Nắm vững nguyên tắc điều trị, các phương tiện điều trị chính.
4. Biết vận dụng các biện pháp cụ thể đặc biệt là các thuốc điều trị lipid máu trong xử trí và dự phòng xơ vữa động mạch

Nội dung

I. ĐẠI CƯƠNG

Tổ chức Y tế thế giới định nghĩa: “Vữa xơ động mạch là sự phối hợp các hiện tượng thay đổi cấu trúc nội mạc của các động mạch lớn và vừa, bao gồm sự tích tụ cục bộ các chất lipid, các phức bộ glucid, máu và các sản phẩm của máu, mô xơ và cận lắng acid, các hiện tượng này kèm theo sự thay đổi ở lớp trung mạc”.

Nói chung vữa xơ động mạch là hiện tượng xơ hóa thành động mạch bao gồm các động mạch trung bình và động mạch lớn. Biểu hiện chủ yếu là sự lắng đọng mỡ tại lớp bao trong thành động mạch gọi là mảng vữa.

Vữa xơ động mạch đã được phát hiện ở các xác ướp Ai cập từ 50 năm trước Công nguyên. VXĐM gây ra 2 biến chứng nguy hiểm là nhồi máu cơ tim và tai biến mạch não. Ở các nước công nghiệp 50% tử vong do tim mạch trong đó nguyên nhân VXĐM chiếm 50%. Tại Mỹ ở người trên 60 tuổi có 88% VXĐM, ở người già hơn thì không người nào không bị VXĐM. Vữa xơ động mạch được hình thành từ khi còn trẻ: nghiên cứu trên 300 lính Mỹ tuổi trung bình 22 chết trong chiến tranh ở Triều tiên, khi mổ tử thi thấy 77% bị VXĐM với mức độ nhiều hay ít. Ở nước ta chưa có số liệu toàn dân.

II. NGUYÊN NHÂN- CƠ CHẾ BỆNH SINH

2.1. Cơ chế bệnh sinh

2.1.1. Nhắc lại cấu tạo thành động mạch

Thành động mạch cấu tạo bởi 3 lớp đồng tâm từ trong ra ngoài như sau:

- lớp áo trong hay lớp nội mạc: chỉ có một lớp duy nhất cấu tạo bởi các tế bào nội mạc nằm trong khoảng dưới không có tế bào và ngăn với trung mạc bởi lớp đàn hồi trong.
- lớp áo giữa hay lớp trung mạc tạo thành bởi những tế bào cơ trơn, sợi collagen và elastin, giới hạn ngoại mạc bởi lớp đàn hồi ngoài.
- lớp áo ngoài hay ngoại mạc là lớp mô liên kết có các mạch máu nuôi.

2.1.2. Quá trình phát triển VXĐM

Mảng vữa xơ động mạch được tạo thành do sự dày lên của các thành động mạch bao gồm mạng lưới mô sợi bao bọc chung quanh bởi lớp mỡ phát xuất từ khoảng dưới nội mạc của bao trong. Mảng VXĐM gặp chủ yếu ở các thân động mạch lớn (ĐMC bụng, Đm vành, chậu đùi, cảnh và chủ xuống) đặc biệt hay ở những vùng xoáy máu như những chỗ uốn cong hay chẻ đôi.

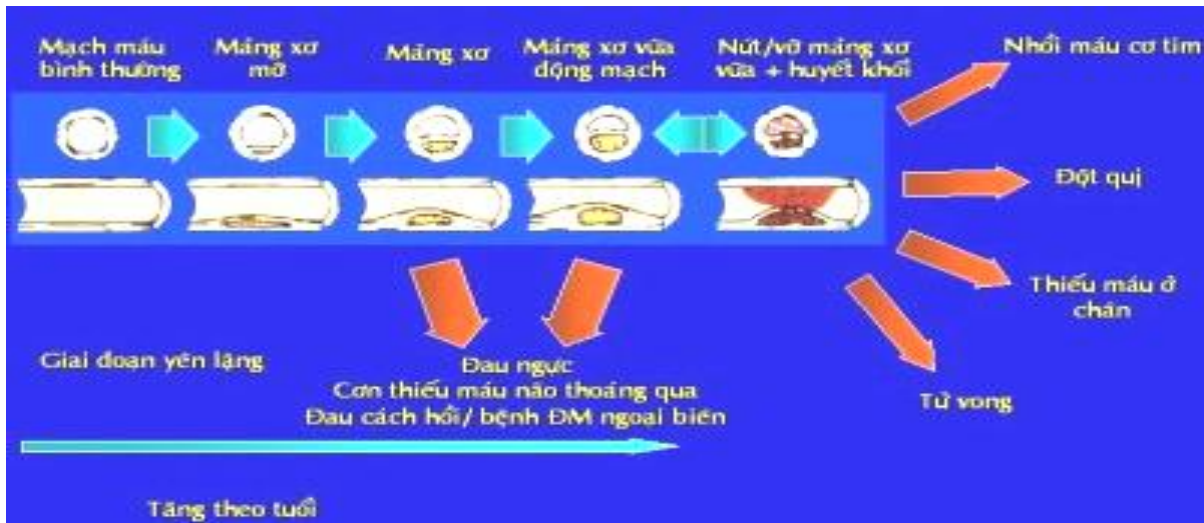
Mảng VXĐM xuất hiện sau nhiều năm với những cơ chế mà ngày nay dần dần đã được biết rõ hơn:

- Giai đoạn đầu do rối loạn huyết động tại chỗ (hiện tượng xoáy máu) làm biến đổi cấu trúc bình thường của lớp trong. Tổn thương xuất hiện sớm nhất là tình trạng phù nề không có mỡ, về sau mới xuất hiện các tế bào ăn mỡ dưới dạng các tế bào có hạt, tụ lại thành đám dưới

tế bào nội mô. Giai đoạn này thành mạch bị rối loạn tạo điều kiện cho lắng đọng lipid. Tiếp theo là sự hình thành những vệt mỡ trên bề mặt nội mạc.

- Giai đoạn hai, mảng xơ đơn thuần xuất hiện. Mảng xơ dày giữa có vùng hoại tử nằm trong một vỏ xơ. Vùng hoại tử chứa rất nhiều acid béo và cholesterol. Mảng xơ tiến triển rất nhanh làm cho động mạch hẹp dần.

- Giai đoạn sau cùng là sự biến đổi thành mảng xơ gây biến chứng làm tắc nghẽn khẩu kính động mạch và tai biến thiếu máu cục bộ. Hiện tượng chủ yếu của quá trình phát triển này là sự loét của lớp áo trong, nghĩa là lớp tế bào nội mạc bị xé rách, máu sẽ chảy vào qua chỗ loét tạo nên cục máu tụ. Sự rách của nội mạc gây nên sự dính của tiểu cầu, xuất phát của nghẽn mạch, và tạo thành cục tắc, cục tắc sẽ bao phủ chỗ loét. Đây là khởi đầu của các biến chứng về sau. Các mảng xơ phát triển ngày càng nhiều, các mảng canxi gắn liền nhau, tổ chức xơ phát triển nhiều hơn gây bít tắc động mạch.



Hình 1: Tiến triển của mảng xơ vữa và những biến chứng của nó

2.1.3. Những giả thuyết bệnh sinh VXĐM

Có nhiều giả thuyết đã đề cập nhưng chưa hoàn toàn sáng tỏ.

2.1.3.1. Giả thuyết đáp ứng tổn thương thành động mạch: Lớp nội mạc chịu nhiều tổn thương khác nhau như sự gia tăng cholesterol cao mãn tính hay do chấn thương, thuốc, vi khuẩn, miễn dịch dị ứng, tự miễn. Nội mạc khi bị tổn thương sẽ làm cho đơn bào gắn vào nội mạc, di chuyển xuyên qua nội mạc và chuyển thành đại thực bào. Đại thực bào có khả năng bắt giữ các hạt lipid, nhất là LDL đã biến đổi. Sự hiện diện của đại thực bào làm gia tăng tổn thương lớp nội mạc.

2.1.3.2. Giả thuyết tế bào: sự xâm nhập vào thành động mạch của bạch cầu đơn nhân mất khả năng thực bào làm tổn thương hoặc kích thích phát triển các tế bào cơ trơn, đại thực bào, tổ chức liên kết, phát triển những vùng tổn thương từ đó gây VXĐM như thuyết tổn thương đã nêu.

2.1.3.3. Giả thuyết về ti lạp thể: Các men ti thể tế bào ở thành mạch có thể gây thoái hoá và tích tụ mỡ ở tế bào cơ trơn nhất là men cholesterol ester hydrolase.

2.1.3.4. Giải thuyết đơn dòng: tại nơi tổn thương nội mạc động mạch sản sinh những dạng isozyme kích thích phát triển tế bào cơ trơn của thành mạch giống cơ chế tạo u lành tính, sau đó là quá trình tạo vữa xơ.

2.1.3.5. Giả thuyết về tăng lipid: Đây là giả thuyết được nhiều người công nhận nhất vì:

- Có thể gây VXĐM trên thực nghiệm động mạch với chế độ ăn nhiều mỡ và cholesterol.
- Những người có nồng độ lipid máu cao hay bị VXĐM hơn những người bình thường

thành phần cấu trúc của màng VXĐM chủ yếu là lipid.

Ngoài ra hiện nay nhiều tác giả còn đưa ra giả thuyết mới về cơ chế bệnh sinh xơ vữa liên quan đến vai trò nhiễm trùng như *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumonia*, *Cytomegalovirus*.

2.2. Các yếu tố nguy cơ XVĐM

2.2.1. Tăng lipid máu:

Hầu hết các khảo sát dịch tễ học đều xác nhận tăng cholesterol máu là nguy cơ chính VXĐM và là nguyên nhân bệnh tim mạch thiếu máu. Tuy nhiên nguy cơ phụ thuộc vào loại lipoprotein chuyên chở cholesterol. LDL Cholesterol có vai trò quan trọng đối với bệnh sinh VXĐM. Có thể nói rằng bất kỳ sự gia tăng LDL cholesterol mức độ nào trong máu đều có nguy cơ gây VXĐM. Lipoprotein (a) hay Lp(a) cũng là yếu tố nguy cơ cao khi vượt quá 0,3 g/l.

Chylomicron hình như ít có ý nghĩa trong việc gây XVĐM một phần vì nó hiện diện cả trong điều kiện sinh lý, một phần người ta hiếm thấy sự gia tăng VXĐM song song với sự gia tăng chylomicron.

HDL Cholesterol ngược lại là yếu tố chống xơ vữa cao vì chúng vận chuyển cholesterol về gan trong điều kiện thành động mạch quá thừa cholesterol, do đó còn gọi chúng là những cholesterol tốt.

2.2.2. Các yếu tố nguy cơ khác:

- **THA:** Là YTNC rất cao, nhất là đối với các mạch máu não. HA cao làm tăng sinh tế bào cơ trơn làm dày trung mạc động mạch và làm gia tăng chất elastin, chất keo và glycosaminoglycans. Áp lực do HA cao tạo ra cũng làm dễ vỡ mảng xơ vữa cũng như làm gia tăng tính thấm nội mạc đối với cholesterol.

- **Hút thuốc:** cũng là YTNC chính, nguy cơ mạch vành tăng gấp đôi ở người hút thuốc, nhất là những người hút 40 điếu/ ngày.

- **Đái đường:** là nguyên nhân gây rối loạn lipid, nên dễ gây XVĐM.

- **Béo phì, ít hoạt động.**

- **Stress.**

- **Các thuốc ngừa thai.**

III. PHÂN ĐỘ THEO SINH LÝ BỆNH TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH

3.1. Theo tổn thương động mạch

- **Độ 1:** Biến đổi chức năng nội mạc. Tổn thương này liên quan đến lượng cholesterol cao và các yếu tố nguy cơ.

- **Độ 2:** Bong lớp nội mạc. Liên quan đến rối loạn lipid, thuốc lá, tiểu đường.

- **Độ 3:** Ảnh hưởng đến cả trung mạc, mảng sợi có thể diễn tiến nặng gây nứt vỡ. Liên quan đến rối loạn lipid, huyết áp cao và di truyền.

3.2. Theo tiến triển VXĐM của Stary: gồm có 8 giai đoạn

- **Stary 1:** Chỉ có đại thực bào chứa nhiều hạt lipid.

- **Stary 2:** Dải mỡ xuất hiện.

- **Stary 3:** Lipid xuất hiện ngoài tế bào nội mạc.

- **Stary 4:** lắng đọng nhiều lipid ngoài tế bào.

- **Stary 5:** thương tổn xơ. Tế bào cơ trơn di chuyển và tăng sinh trong màng.

- **Stary 6:** thương tổn có huyết khối hoặc xuất huyết.

- **Stary 7:** thương tổn vôi hoá. Lắng đọng canxi, vôi hoá và mảnh vụn tế bào.

- Stary 8: Một số vị trí tổn thương thay thế bằng chất keo tạo thành thương tổn sợi hoá.

III. TRIỆU CHỨNG HỌC

Diễn tiến triệu chứng lâm sàng thường trải qua 3 giai đoạn:

- Giai đoạn tiềm tàng: chưa có biểu hiện lâm sàng
- Giai đoạn lâm sàng: có các triệu chứng thiếu máu cơ quan điển hình
- Giai đoạn biến chứng các cơ quan do sự thiếu máu cục bộ gây ra.

Triệu chứng thường phụ thuộc vào các cơ quan bị tổn thương.

3.1.VXĐM chủ

Hay gặp theo thứ tự là gốc động mạch chủ, động mạch ngực, động mạch chủ bụng nhất là nơi phân chia động mạch chậu.

Triệu chứng:

- Đau thắt ngực nếu có tổn thương XVĐM vành.
- Nếu tổn thương động mạch chủ: các triệu chứng lâm sàng là triệu chứng hở van động mạch chủ hay hẹp động mạch chủ hoặc phối hợp.
- Bóc tách động mạch chủ: nếu nặng có trạng thái đau thắt ngực dễ nhầm nhồi máu cơ tim nhưng không đáp ứng thuốc dẫn mạch vành trừ Morphine.

3.2. VXĐM bụng

Giai đoạn đầu nhẹ chỉ có rối loạn tiêu hóa về sau đau bụng về đêm, sau ăn.

- Khi nặng hay hẹp nặng: có thể gây xuất huyết hay thủng dạ dày,hoại tử mạc treo, ruột.
- Khám có thể phát hiện động mạch chủ phình giãn và biến chứng nặng lên vỡ gây tràn máu ổ bụng, tử vong.
- Chẩn đoán cần phối hợp siêu âm, siêu âm Doppler và nhất là chụp động mạch chủ bụng.

3.3. VXĐM não

Biểu hiện sớm là tình trạng thiếu máu với xoàng, ù tai, rối loạn trí nhớ, mau quên; về sau lú lẫn, không tập trung được, mất ngủ. Biến chứng nặng nề là tắc mạch máu não gây liệt nửa thân, rối loạn ngôn ngữ, rối loạn ý thức hay xấu hơn là hôn mê.

3.4. VXĐM vành

Với các biểu hiện của suy vành mạn, hay cấp tính như nhồi máu cơ tim

3.5. VXĐM thận

Thiếu máu thận lâu ngày làm xơ hóa, THA do hẹp động mạch thận. Xác định chẩn đoán cần dựa vào xét nghiệm nước tiểu, siêu âm, chụp mạch thận hay sinh thiết thận.

3.6. VXĐM chi dưới

Tổn thương gặp hầu hết các động mạch trừ động mạch mu bàn chân ít gặp hơn. Triệu chứng thiếu máu chi thường gặp với: tê lạnh hai chân, cơn đau cách hồi, HA hai chân chênh lệch hay không bắt mạch được bên tắc mạch. Biến chứng về sau có thể gây hoại tử. Chẩn đoán cần dựa vào siêu âm Doppler, chụp động mạch.

Phân độ XVĐM theo Fontaine có 4 giai đoạn:

- + Giai đoạn 1: Không có biểu hiện triệu chứng lâm sàng
- + Giai đoạn 2: có cơn đau cách hồi gồm hai mức độ:
 - 2a: đường kính đi bộ trên 100m
 - 2b: đường kính đi bộ dưới 100m
- + Giai đoạn 3: cơn đau cách hồi xuất hiện khi nghỉ ngơi.

+ Giai đoạn 4: hoại tử các đầu chi.

3.7. VXĐM nơi khác: Hiếm gặp hơn như:

- Động mạch thái dương: gây nhức đầu như bệnh Horton hay Migrain.
- Động mạch đáy mắt: gây rối loạn thị giác
- Động mạch hạ khâu não tuyến yên: gây đái tháo nhạt
- Động mạch tụy: gây đái tháo đường

IV. CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán dựa vào nhiều dấu chứng và kết quả thăm dò cận lâm sàng không có một tiêu chuẩn rõ rệt. Có thể:

- Các rối loạn cơ năng do thiếu máu cục bộ cơ quan hoặc ngoại biên.
- Sự hiện diện của những yếu tố nguy cơ.
- Tình trạng động mạch ngoại biên.
- Kết quả xét nghiệm: soi đáy mắt, xét nghiệm bilan lipid, chụp động mạch cản quang, siêu âm doppler.

V. ĐIỀU TRỊ

5.1. Nguyên tắc điều trị

Có 3 mục đích chính

- Điều trị các yếu tố nguy cơ chính: rối loạn lipid, đái tháo đường, tăng huyết áp, thuốc lá trước khi có các triệu chứng (phòng bệnh sơ cấp) hoặc sau khi có các triệu chứng (phòng bệnh thứ cấp).
- Điều trị các biến chứng vữa xơ động mạch (VXĐM) sơ cấp và thứ cấp (điều trị chống ngưng kết tiểu cầu)
- Điều trị đặc hiệu tổn thương

Một số nguy cơ phối hợp song song cần điều trị như: điều trị thay thế hormone trong tiền mãn kinh, chế độ ăn kiêng trong béo phì, tăng hoạt động thể lực

5.2. Điều trị cụ thể

5.2.1. Thay đổi các yếu tố nguy cơ (YTNC)

Một số YTNC của VXĐM có thể tác động nhằm ngăn chặn sự tiến triển hoặc làm giảm dần XVĐM: ngừng hút thuốc, kiểm soát HA, ổn định đường máu, tránh dùng rượu quá nhiều, tập thể dục đều đặn nhất là kiểm soát sự rối loạn lipid máu. Nhiều nghiên cứu cho thấy sự điều trị có khả năng giảm có ý nghĩa đáng kể các biến chứng tim mạch, tuy nhiên ít có tác dụng giảm thiểu các mảng VXĐM.

5.2.2. Thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn beta

Nhiều nghiên cứu cho thấy hai thuốc này có thể giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim và bệnh tim do thiếu máu cục bộ nói chung. Ví dụ thuốc ức chế men chuyển giảm từ 14 đến 28% biến cố tim mạch; thuốc chẹn beta giảm tỉ lệ tử vong sau nhồi máu cơ tim 20%, giảm tái phát nhồi máu 25% và giảm đột tử 30%.

5.2.3. Điều trị tăng lipid máu

Điều trị vữa xơ động mạch là một điều trị toàn diện bao gồm nhiều biện pháp nội và ngoại khoa, tuy vậy một trong những mục tiêu cơ bản vẫn là thoái triển mảng vữa xơ có sự lắng đọng lipid, giảm đi các thành phần lipoprotein máu có hại.

5.2.3.1. Phân loại tăng lipid máu theo Friedrickson

Là phân loại thông dụng nhất, kinh điển. Có 5 thể:

- Loại 1: tăng chủ yếu chylomicron, tỉ TG/CT > 2.5.

- Loại 2: chia làm 2 thể: thể IIa: tăng LDL-C với tỉ TC/TG >2.5 và thể IIb: tăng cả LDL-C và HDL-C, tỉ TG/TC hoặc TC/TG <2.5.

- Loại 3: ít gặp, tăng IDL-C, tỉ TG/TC < 2.5.

- Loại 4: tăng VLDL-C, tỉ TG/TC > 2.5

- Loại 5: hiếm, tăng cả chylomicron và VLDL-C.

Trong các thể trên thể cần điều trị là IIa, IIb và thể IV do nguy cơ gây vữa xơ động mạch cao.

5.2.3.2.Thuốc giảm lipid máu

Gồm 4 nhóm chính:

- Nhóm 1:là các chất bắt giữ muối mật. Tác dụng chính là giảm LDL-C. Đây là những resin trao đổi ion gắn với muối mật trong ruột non làm gián đoạn sự lưu hành muối mật trong chu trình gan ruột và kích thích sự chuyển cholesterol thành muối mật trong gan. Điều này sẽ kích thích sự tạo thành các thụ thể LDL do đó sẽ làm giảm LDL huyết thanh. Đứng đầu nhóm là cholestyramine (Questran), giảm cholesterol 15-30% và triglycerid từ 5-15% với liều dùng 4-16 g/ngày. Colestipol liều 5-20 g/ ngày. Tác dụng phụ: táo bón, đầy bụng, buồn nôn.

- Nhóm 2: các fibrate có tác dụng tăng hoạt tính lipoprotein lipase làm gia tăng quá trình thoái biến VLDL-C và IDL-C do đó giảm triglycerid. Ưu điểm là HDL -C gia tăng khi sử dụng fibrate. Tác dụng phụ bao gồm rối loạn tiêu hoá, gia tăng tạo sỏi mật. Thuốc thông dụng như fenofibrate (Lipanthyl) làm giảm CT (15-30%) và TG (15-30%), liều từ 100-300mg/ngày. Gemfibrozil 600 mgx 2lần/ngày hoặc Clofibrate 500mg x 2-3 lần/ngày.

- Nhóm 3: có acid nicotinic và dẫn chất. Tác dụng khi dùng liều cao. Có tác dụng giảm sự tạo thành VLDL trong gan do đó giảm HDL. Nicotinic acid giảm CT (5-15%) và TG (15-30%) và làm gia tăng cả HDL-C. Thuốc thông dụng là probucol (Lurselle) liều 0.3-0.6g/ngày. Tác dụng phụ:phù nề mắt, tăng đường máu, tăng acid uric máu, rối loạn tiêu hoá, độc cho gan. Cần theo dõi chức năng gan khi điều trị. Phù nề mắt có thể khống chế bằng aspirin.

- Nhóm 4: là các statin, làm giảm CT >30-50 % và TG 15-50%. Đây là nhóm thuốc có tác dụng mạnh hạ cholesterol máu. Cơ chế tác dụng là ức chế men HMG CoE reductase làm ngăn cản quá trình chuyển hoá tạo cholesterol nội bào. Ức chế quá trình này sẽ làm gia tăng tổng hợp thụ thể LDL do đó sẽ làm giảm cholesterol huyết thanh. Thuốc thông dụng là Fluvastatine liều 20-40mg/ngày, Lovastatine 10-80mg/ngày, Pravastatin 10-40mg/ngày, Simvastatin 5-40 mg/ngày. Tác dụng phụ bao gồm khó tiêu, buồn, đau bụng, co rút và có thể độc với gan nên cần theo dõi men gan.

5.2.3.3.Việc chọn lựa thuốc

Cần căn cứ vào sự gia tăng thành phần lipid là chủ yếu.

- Nếu tăng CT: ưu tiên là các resine, statin rồi đến các fibrate hoặc nicotinic acid. Có thể phối hợp resin với statin hoặc resin với nicotinic acid

- Nếu tăng TG: ưu tiên là các fibrate rồi đến nicotinic acid. Có thể phối hợp fibrate và resin hoặc nicotinic acid và resin

- Nếu tăng cả CT và TG: ưu tiên là fibrate rồi đến statine, nicotinic acid. Có thể phối hợp resin với nicotinic acid hoặc fibrate với resine hoặc resine với statin.

Việc điều trị tăng lipid máu thường phải kéo dài nhiều tháng nhiều năm và chi phí cao nhiều tác dụng phụ nên cần phải cân nhắc. Ngoài vấn đề điều trị các yếu tố nguy cơ rất quan trọng việc sử dụng thuốc phải làm thế nào đạt được mức chuẩn như CT phải giảm dưới 200mg% và hoặc TG dưới 200mg%.

5.2.3.4.Thuốc chống oxy hóa

Như các vitamine A, C, E, dầu gan cá.

5.2.4. Thuốc dẫn mạch

Papaverine 0.04g X 2-4 viên/ ngày, Hydergine 3-6mg/ ngày, Tegretol 100mgX 3-6 viên/ ngày. Ngoài ra còn có nhiều chế phẩm tương tự có thể áp dụng Vastarel, Fonzylane, Praxilen, Torental, Sermion, Trivastal, Cervoxan.

5.2.5. Điều trị ngoại khoa

Phẫu thuật lấy bỏ cục nghẽn hoặc nong động mạch bằng bóng kết hợp đặt stent, bắt cầu qua chỗ tắt.

5.2.6. Phòng ngừa cục máu đông

Cục máu đông tạo thành trên mảng VXĐM làm cho tiến triển bệnh nhanh và gây ra các biến chứng như mạch vành. Aspirin có hiệu quả trong phòng ngừa tái phát NMCT cấp, liều dùng 100mg/ ngày đơn thuần hoặc phối hợp dipyridamol (Persantine) liều 75-150 mg/ ngày.

VI. DỰ PHÒNG BỆNH VXĐM

Chia ra 2 mức dự phòng, tiên phát và thứ phát.

6.1. Dự phòng tiên phát

Nhằm dự phòng sớm kể cả khi mới sinh:

- Bảo đảm chế độ sữa mẹ, tránh các thức ăn làm tăng lipid như đường và tinh bột.
- Giảm muối trong chế độ ăn nhằm làm giảm tăng huyết áp. Đảm bảo chế độ ăn nhiều rau quả, nên ăn nhiều cá tươi. Không hút thuốc lá.
- Có chế độ luyện tập dự phòng béo phì. Tập thể dục tùy theo mức độ đều có tác dụng chống tăng lipoproteine có hại.
- Sinh đẻ kế hoạch để tránh tăng cân sau sinh.

6.2. Dự phòng thứ phát: yếu tố nguy cơ gây bệnh như thuốc lá, đái tháo đường, tăng huyết áp. Giảm stress, tăng cường hoạt động thể lực.

- Theo dõi và điều trị các biến chứng tại các trung tâm đều đặn có theo dõi nhằm tránh tái phát.