

CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN TÁI HẸP TRONG STENT SAU CAN THIỆP Ở CÁC BỆNH NHÂN NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP

NGUYỄN QUỐC THÁI, NGUYỄN LÂN VIỆT.
Viện Tim mạch Việt Nam- Bệnh viện Bạch Mai.

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến tái hẹp trong Stent sau can thiệp ở những BN bị NMCT (nhồi máu cơ tim) cấp.

Phương pháp và đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu dựa trên phân tích 97 BN (bệnh nhân) NMCT cấp trong đó 54 trường hợp được can thiệp bằng Stent phủ thuốc Sirolimus (SES) và 43 trường hợp được can thiệp bằng Stent thường (BMS), chụp lại ĐMV 12 tháng sau khi can thiệp (28 ca tái hẹp trong tổn thương và 69 ca không tái hẹp).

Kết quả: Các yếu tố tiên lượng độc lập của tái hẹp ĐMV sau can thiệp là tăng huyết áp (THA) với OR=2,64 (95%CI: 1,06-6,55; p=0,049), động mạch chủ phạm là động mạch liên thất trước (ĐMLTT) OR=3,36 (95%CI: 1,21-9,31; p=0,03), tổn thương nhiều ĐMV (OR=3,47; 95%CI: 1,31-9,22; p=0,019), tổn thương can xi hóa (OR=4,27; 95%CI: 1,46-12,33; p=0,013) và loại Stent (OR=3,96; 95%CI: 1,55-10,08; p=0,006).

Kết luận: Tiền sử THA, ĐM chủ phạm là ĐMLTT, tổn thương nhiều ĐMV, tổn thương can xi hóa và can thiệp bằng Stent thường là yếu tố tiên lượng độc lập của tái hẹp.

Từ khóa: Stent, nhồi máu cơ tim

SUMMARY

PREDICTIVE FACTORS OF IN-STENT RESTENOSIS AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Objectives: Risk factors of in-stent restenosis in acute myocardial infarction.

Methods: We performed a prospective trial of 97 patients with acute myocardial infarction assigned to receive SES or BMS. At 12 months angiography follow-up, we find out the predictive factor of restenosis after PCI.

Results: Analysis showed that hypertension (OR:2.64;95%CI:1.06-6.55;p=0.04), LAD lesions (OR:3.36; 95%CI:1.21-9.31; p=0.03), multivessel lesions (OR:3.47; 95%CI: 1.31-9.22; p=0.019), calcified lesions (OR:4.24; 95%CI: 1.46-12.33; p=0.013) and type of Stent (OR:3.96; 95%CI: 1.55-10.88; p=0.006) were the predictive factors of in-stent restenosis.

Conclusions: Hypertension, LAD lesions, multivessel lesions, calcified lesions and type of Stent were the independent predictors of in-stent restenosis in acute myocardial infarction.

Keywords: stent, acute myocardial infarction

ĐẶT VẤN ĐỀ:

Nong ĐMV bằng bóng được thực hiện đầu tiên bởi

Andreas Gruentzig năm 1977 đã tạo ra cuộc cách mạng trong điều trị bệnh mạch vành đồng thời tạo ra sự phát triển nhanh chóng của các phương pháp can thiệp qua da mới trong bệnh lý xơ vữa mạch. Cùng với thành công ban đầu, việc sử dụng rộng rãi nong ĐMV trong lâm sàng cũng cho thấy ĐM phản ứng lại bằng quá trình tăng sinh như hình thức liền sẹo vết thương và quá trình này được hiểu là tái hẹp. Tái hẹp ĐMV sau can thiệp được định nghĩa là hiện tượng hẹp lại lòng mạch đã điều trị bằng hoặc lớn hơn 50%. Tỷ lệ tái hẹp sau nong ĐMV bằng bóng từ 30-60% và sau đặt stent thường (BMS) là 16-44% [2]. Đặc biệt ở các BN (bệnh nhân) NMCT cấp là đối tượng nguy cơ tái hẹp cao. Việc nghiên cứu các yếu tố nguy cơ của tái hẹp trong Stent sau can thiệp ĐMV giúp ích trong việc tiên lượng các trường hợp tái hẹp cao từ đó lựa chọn loại Stent phù hợp để giảm bớt nguy cơ này. Vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu sau:

Tim hiểu các yếu tố nguy cơ tái hẹp trong Stent sau can thiệp ở các bệnh nhân NMCT cấp có can thiệp ĐMV qua da.

PHƯƠNG PHÁP VÀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Đối tượng nghiên cứu gồm 97 bệnh nhân được chẩn đoán là NMCT cấp theo tiêu chuẩn của WHO (1971) và được can thiệp ĐMV qua da bằng Stent phủ thuốc Sirolimus (54 ca) hoặc Stent thường (43 ca). Tất cả các bệnh nhân này được chụp lại ĐMV sau 12 tháng, trong đó có 28 ca tái hẹp và 69 ca không tái hẹp.

1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.

* **Chúng tôi loại trừ khỏi nghiên cứu các bệnh nhân sau:** chống chỉ định dùng các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu, trường hợp sốc tim, các bệnh nặng như suy thận, suy gan nặng, ung thư giai đoạn cuối...

* **Chúng tôi loại trừ khỏi nghiên cứu các bệnh nhân sau:** hẹp thân chung ĐMV trái, ĐM thủ phạm hẹp dưới 70% và đạt dòng chảy TIMI-3, ĐM thủ phạm chỉ tưới máu một diện cơ tim nhỏ.

2. Phương pháp nghiên cứu.

2.1. Thiết kế nghiên cứu.

Nghiên cứu phân tích dựa trên kết quả chụp ĐMV sau 12 tháng của 97 bệnh nhân NMCT cấp được can thiệp ĐMV qua da.

2.2. Các bước tiến hành.

Thầy thuốc trực tiếp hỏi tiền sử, bệnh sử và khám lâm sàng kỹ lưỡng bệnh nhân khi nhập viện, đặc biệt chú ý dấu hiệu đau ngực, nhịp tim, huyết áp, đánh giá mức độ suy tim trong giai đoạn cấp của NMCT theo phân độ Killip và làm bệnh án theo mẫu riêng.

Bệnh nhân được làm đầy đủ một số xét nghiệm cơ bản như: men tim, đường máu, điện giải máu, phức hợp lipid máu, Urê, Créatinin máu, điện tâm đồ, siêu âm Doppler tim...

Việc chụp và can thiệp ĐMV tại phòng chụp mạch của Viện Tim mạch Việt Nam bằng máy chụp mạch Infinitive của hãng Toshiba (Nhật Bản).

Dụng cụ can thiệp:

- **Stent thường:** Stent được gắn sẵn trên bóng có đường kính từ 2,5 đến 4,0 mm, dài từ 8 đến 33 mm của các hãng Cordis, Terumo, Medtronic, Boston Scientific, Sorin...

- **Stent có phủ thuốc sirolimus:** Cypher Stent của hãng Cordis- Johnson&Johnson

Tiêu chuẩn thành công: Thủ thuật được coi là thành công khi đường kính lòng mạch còn hẹp < 20%, không có bóc tách thành động mạch, dòng chảy trong động mạch thủ phạm trở lại bình thường (TIMI-3).

Tiến hành chụp ĐMV cả hai nhóm vào thời điểm 12 tháng sau can thiệp. Nếu bệnh nhân có đau ngực tái phát thì tiến hành chụp ĐMV ngay không cần cứ vào thời điểm.

2.3. Quy trình điều trị và theo dõi bệnh nhân [1]

Phác đồ điều trị trong khi nằm viện: Heparin trọng lượng phân tử thấp, Clopidogrel 300-600mg ngày đầu tiên, Aspirin 200mg/ngày, Statin, Nitrate, chẹn beta giao cảm, ức chế men chuyển...(nếu cần).

Phác đồ điều trị khi ra viện: Aspirin 100mg/ngày, Clopidogrel 75mg/ngày ít nhất trong 12 tháng đối với SES và ít nhất 1 tháng đối với BMS, các thuốc khác như: Statin, Nitrate, chẹn beta giao cảm, ức chế men chuyển...

Đánh giá tái hẹp trên chụp ĐMV: hẹp \geq 50% đường kính lòng mạch đã can thiệp từ trước. Tái hẹp trong tổn thương (In-lesion restenosis): tổn thương tái hẹp trong Stent và cả ở trước và sau Stent 5 mm.

3. Xử lý số liệu:

Các số liệu thu thập được của nghiên cứu được xử lý theo các thuật toán thống kê y học trên máy vi tính bằng chương trình phần mềm SPSS 10.0-2000 và EPI INFO 2000 để tính toán các thông số thực nghiệm: trung bình thực nghiệm, phương sai, độ lệch chuẩn. Tim hiểu sự liên quan giữa các yếu tố tiên lượng với tỷ lệ tái hẹp của các bệnh nhân NMCT cấp được can thiệp ĐMV qua da chúng tôi dùng tỷ suất chênh (*Odds ratio*) với khoảng tin cậy (*Confidence interval*) 95%. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 8 năm 2005 đến tháng 3 năm 2009 chúng tôi đã nghiên cứu trên 97 bệnh nhân bị NMCT cấp được can thiệp ĐMV qua da và chụp lại ĐMV sau 12 tháng. Trong đó có 28 BN bị tái hẹp trong tổn thương và 69 bệnh nhân không bị tái hẹp.

Bảng 1. Các thông số cơ bản của hai nhóm tái hẹp và không tái hẹp

Thông số	Tái hẹp (n=28)	Không tái hẹp (n=69)	P
Tuổi	62,32±10,87	62,78±9,2	0,84
Giới (nam),n(%)	25(89,3%)	55(79,7%)	0,26
ĐTĐ, n(%)	4(14,3%)	9(13%)	0,87
THA, n(%)	16(57,1%)	24(34,8%)	0,04
RL lipid máu, n(%)	15(53,6%)	27(39,1%)	0,2
Hút thuốc lá, n(%)	21(75%)	38(55,1%)	0,08
TS can thiệp ĐMV, n(%)	0(0%)	4(5,8%)	0,19
TS TBMN, n(%)	0(0%)	3(4,5%)	0,26
T/g đau ngực→can	26,15±25,15	17,43±19,54	0,12

thiệt (giờ)			
Killip I, n(%)	25(89,3%)	62(89,9%)	0,78
Killip II, n(%)	2(7,1%)	6(8,7%)	
Killip III, n(%)	1(3,6%)	1(1,4%)	
CK (UI/I-370C) đỉnh	1897±1642,99	2186±1720	0,53
CK-MB (UI/I-370C)	207,28 ±193,55	227,91±229,15	0,73
EF, simpson (%)	42,43±16,93	48,52±12,82	0,18
EF<30%, %	3(10,7%)	3(4,35%)	0,54

Nhìn chung, các thông số cơ bản của hai nhóm là tương tự như nhau riêng tỷ lệ THA ở nhóm tái hẹp cao hơn nhóm không tái hẹp (p=0,04).

Bảng 2. Kết quả chụp ĐMV ở cả hai nhóm nghiên cứu

Tổn thương	Tái hẹp (n=28)	Không tái hẹp (n=69)	P
Một ĐMV, %	13(46,4%)	52(75,4%)	0,006

Hai ĐMV, %	8(28,6%)	11(15,9%)	0,16
Ba ĐMV, %	7(25%)	6(8,7%)	0,03
ĐMV thủ phạm ĐM liên thất trước (LAD), %	22(78,6%)	38(55,1%)	0,03
ĐMV phải (RCA), %	6(21,4%)	25(36,2%)	0,15
ĐM mũ (LCx), %	0(0%)	6(8,7%)	0,24
Mức độ hẹp ĐMV thủ phạm, %	96,04±7,55	96,75 ±5,79	0,65

Qua bảng 2 cho thấy tỷ lệ tổn thương một ĐMV ở nhóm không tái hẹp nhiều hơn (p=0,006), ngược lại tỷ lệ tổn thương ba ĐMV ở nhóm tái hẹp nhiều hơn (p=0,03) và tỷ lệ ĐM thủ phạm là ĐM liên thất trước ở nhóm tái hẹp cũng cao hơn (p=0,03).

Bảng 3. Kết quả can thiệp ĐMV

Thông số	Tái hẹp (n=28)	Không tái hẹp (n=69)	P
Tỷ lệ can thiệp thành công, %	98,6	100	0,99
Đường kính Stent, mm	3,04±0,36	3,02±0,29	0,36
Chiều dài Stent, mm	31,70±13,35	34,46±13,15	0,75
Áp lực bơm bóng tối đa, atm	16,49±3,33	16,50±3,80	0,38
Tỷ lệ đặt Stent trực tiếp, n(%)	9(13%)	2(7,1%)	0,41
TIMI trước can thiệp 0/1, n(%)	58(84%)	22(18,6%)	0,52
2, n(%)			
3, n(%)	10(14,5%)	6(21,4%)	0,03
	1(1,4%)	0(0%)	0,99
TIMI sau can thiệp 0/1, n(%)	0(0%)	0(0%)	
2, n(%)			
3, n(%)	1(1,4%)	0(0%)	0,99
	68(98,6%)	28(100%)	0,52
TMP sau can thiệp 0/1, n(%)	0(0%)	0(0%)	
2, n(%)			
3, n(%)	3(4,3%)	1(3,6%)	0,86
	66(95,7%)	27(96,4%)	0,86

Kết quả can thiệp ĐMV của hai nhóm tương tự nhau duy chỉ có tỷ lệ TIMI-2 trước can thiệp ở nhóm không tái hẹp cao hơn (p=0,03).

Bảng 4. Kết quả phân tích các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến tái hẹp ĐMV sau can thiệp

Đặc điểm	Nhóm tái hẹp (n=28)	Nhóm không tái hẹp (n=69)	Odds Ratio (95% CI)	p
Nam giới	89,3%	79,7%	2,12 (0,56-8,05)	0,26
Đái tháo đường	14,3%	13%	1,11 (0,31-3,95)	0,87
THA	57,1%	34,8%	2,64 (1,06-6,55)	0,04
RL lipid máu	53,6%	39,1%	1,79 (0,73-4,37)	0,2
ĐM liên thất trước	47,8%	21,4%	3,36 (1,21-9,31)	0,03
Tổn thương nhiều mạch	53,6%	25%	3,47 (1,31-9,22)	0,019
ĐK Stent ≤ 2,75mm	13,4%	7,1%	2,01 (0,41-9,99)	0,38
Chiều dài Stent ≥ 38mm	26,8%	15,9%	2,1 (0,74-5,99)	0,38
Tổn thương huyết khối	75,8%	24,2%	1,64 (0,66-4,05)	0,28
Tổn thương chỗ chia	10,1%	3,6%	3,05 (0,35-26)	0,28
Tổn thương can xi hóa	35,7%	11,6%	4,24(1,46-12,33)	0,013
Tổn thương tại lỗ	10,7%	7,2%	1,54 (0,34-4,24)	0,57
Loại Stent			3,96(1,55-10,08)	0,006
SES	32,1%	65,2%		
BMS	67,9%	34,8%		

BÀN LUẬN:

Trong nghiên cứu của chúng tôi thì các bệnh nhân đái tháo đường có nguy cơ tái hẹp cao hơn 1,11 lần so với các trường hợp không bị bệnh này (OR: 1,79; 95%CI: 0,31-3,95), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p=0,87). Một số yếu tố nguy cơ khác

như rối loạn lipid máu (OR: 1,79; 95%CI: 0,73-4,37), hút thuốc lá (OR: 2,29; 95%CI: 0,91-5,8) cũng cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05 (bảng 4). Nhưng ở những bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp thì có nguy cơ tái hẹp cao hơn 2,64 lần so với các BN không bị THA (OR: 2,64; 95%CI: 1,06-6,55; p=0,049).

Như vậy, tiền sử THA là yếu tố tiên lượng độc lập về tái hẹp sau can thiệp ĐMV của bệnh nhân NMCT cấp. Cutlip DE và cộng sự đã phân tích tổng hợp dựa trên dữ liệu của 6 nghiên cứu lâm sàng gồm 6186 bệnh nhân (6219 tổn thương). Từ kết quả chụp ĐMV phân tích cho thấy THA là yếu tố tiên lượng độc lập của nguy cơ tái thông tổn thương đích (OR: 1,27; 95%CI: 1,01-1,61) [2]. Trong bệnh nhân THA do có sự rối loạn chức năng nội mạc, mất cân bằng giữa hệ thống co và giãn mạch dẫn đến tăng tình trạng mạch bị xơ vữa [3] và sự giải phóng quá mức các yếu tố tăng trưởng dẫn đến tăng sinh tế bào cơ trơn là cơ chế chính của lòng mạch hẹp lại sau khi đặt Stent ĐMV.

Vị trí can thiệp ĐMV là yếu tố tiên lượng tái hẹp được chứng minh qua hai nghiên cứu. Tỷ suất chênh OR: 1,7 (95%CI: 1,5-2,1) của nong ĐMV bằng bóng tại vị trí ĐMLTT đoạn 1 so với các đoạn mạch khác là kết quả từ nghiên cứu của Weintraub WS và cộng sự phân tích trên 2500 bệnh nhân [6]. Một kết quả tương tự từ Kastrati A và cộng sự đã nghiên cứu trên 1349 bệnh nhân (1753 tổn thương) được đặt Stent ĐMV, theo dõi bằng chụp mạch sau 6 tháng được thực hiện 80,4% bệnh nhân (1084 ca, 1399 tổn thương). Phân tích cho thấy can thiệp tại ĐMLTT là yếu tố tiên lượng độc lập của tái hẹp (OR: 1,31; $p < 0,05$) [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi phân tích cho thấy can thiệp tại ĐMLTT có nguy cơ tái hẹp cao hơn 3,36 lần so với can thiệp ở các mạch khác (OR: 3,36; 95%CI: 1,21-9,31; $p = 0,03$). Như vậy, ĐM thủ phạm là ĐMLTT là yếu tố tiên lượng độc lập về tái hẹp trong Stent sau can thiệp.

Tan KH và cộng sự phân tích trên 569 bệnh nhân được tái can thiệp ĐMV do tái phát đau ngực nhận thấy số lượng mạch vành tổn thương có liên quan mật thiết đến tái can thiệp ($p < 0,001$) [7]. Tác giả khác là Gurlek A và cộng sự nghiên cứu trên 630 trường hợp nong ĐMV bằng bóng thành công, chụp lại ĐMV trong quá trình theo dõi tỷ lệ tái hẹp là 49%, khi phân tích các yếu tố nguy cơ cho thấy bệnh nhân tổn thương nhiều mạch có tỷ lệ tái hẹp cao hơn bệnh nhân chỉ có tổn thương một mạch ($p < 0,001$) [8]. Phân tích số liệu từ nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tổn thương nhiều nhánh ĐMV có nguy cơ tái hẹp cao hơn bệnh nhân tổn thương một nhánh ĐMV (OR: 3,47; 95%CI: 1,31-9,22; $p = 0,019$). Như vậy, tổn thương nhiều nhánh ĐMV là yếu tố tiên lượng độc lập về tái hẹp ĐMV sau can thiệp ở bệnh nhân NMCT cấp.

Tổn thương canxi hóa hiện nay vẫn là một thách thức cho các bác sĩ tim mạch can thiệp mặc dù đã có nhiều dụng cụ và thiết bị mới. Khi so sánh với các tổn thương không canxi hóa, nong ĐMV bằng bóng ở những tổn thương này bóng thường không nở hết, gây tách thành mạch vành, tắc mạch cấp và vỡ mạch. Sự phân bố của canxi trong thành mạch có thể tác động đến động học giãn nở của bóng và của Stent. Tổn thương canxi hóa cũng có thể làm giảm bung ra của

Stent dẫn đến Stent không nở hết mà hậu quả dẫn đến là huyết khối và tái hẹp trong Stent [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tổn thương canxi hóa có nguy cơ tái hẹp cao hơn 4,24 lần so với tổn thương không canxi hóa (OR: 4,24; 95%CI: 1,46-12,33; $p = 0,013$). Như vậy, tổn thương canxi hóa là yếu tố tiên lượng độc lập về tái hẹp ĐMV sau can thiệp.

Khi phân tích các yếu tố nguy cơ tái hẹp trong nghiên cứu thì loại Stent là yếu tố tiên lượng độc lập: Stent thường có nguy cơ tái hẹp cao hơn gấp 3,96 lần so với Stent phủ thuốc Sirolimus (OR: 3,96; 95%CI: 1,55-10,08; $p = 0,006$). SES đã kết hợp được sự chống đỡ cơ học của lưới Stent và tác dụng sinh học chống tăng sinh của thuốc trong việc phòng và điều trị tái hẹp ĐMV sau can thiệp.

KẾT LUẬN:

Các yếu tố tiên lượng độc lập của tái hẹp ĐMV sau can thiệp của các bệnh nhân NMCT cấp là: tiền sử tăng huyết áp, ĐMV tổn thương là ĐM liên thất trước, tổn thương nhiều nhánh ĐMV, tổn thương canxi hóa và loại Stent sử dụng trong can thiệp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Nguyễn Lâm Việt, Nguyễn Quang Tuấn và cộng sự (2008), "Khuyến cáo 2008 của Hội Tim mạch học Việt Nam về xử trí nhồi máu cơ tim cấp có đoạn ST chênh lên". Nhà xuất bản Y học. Tr 394-437.
2. Ducker HJ, Nabel EG, Serruys PW (2007). *Essentials of Restenosis for the Interventional Cardiologist*. Humana Press. *Epidemiology and Pathogenesis of Restenosis*. 7-28.
3. Cutlip DE, et al. (2002), "Clinical Restenosis After Coronary Stenting: Perspectives From Multicenter Clinical Trials". *J. Am. Coll. Cardiol*, (40), 2082-2089.
4. Boulanger CM, et al. (1999), "Secondary endothelial dysfunction: Hypertension and heart failure". *J Mol Cell Cardiol*, (31), 39-49.
5. Colombo A, Stankovic G, et al. (2007), "Problem Orientated Approaches in Interventional Cardiology". Informa UK.
6. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, et al. (1997), "Predictive factors of restenosis after coronary stent placement". *J Am Coll Cardiol*, (30), 1428-1436.
7. Weintraub WS, Kosinski AS, Brown CL, King SB III. (1993), "Can restenosis after coronary angioplasty be predicted from clinical variables?" *J Am Coll Cardiol*, (21), 6-14.
8. Tan KH, Sulka N, Taub N, Sowton E. (1995), "Predictors of angiographic findings when chest pain recurs after successful coronary angioplasty". *Eur Heart J*, (16), 1593.
9. Gurlek A et al. (1995), "Restenosis after transluminal coronary angioplasty: arisk factor analysis". *J Cardiovasc Risk*, 2(1), 51-55.