

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

BÙI LONG

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CAN THIỆP BỆNH NHÂN
HỘI CHỨNG ĐỘNG MẠCH VÀNH CẤP BẰNG STENT
PHỦ THUỐC CÓ POLYMER TỰ TIÊU**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2018

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ QUỐC PHÒNG
HỌC VIỆN QUÂN Y

BÙI LONG

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CAN THIỆP BỆNH NHÂN
HỘI CHỨNG ĐỘNG MẠCH VÀNH CẤP BẰNG STENT
PHỦ THUỐC CÓ POLYMER TỰ TIÊU**

Chuyên ngành: Nội tim mạch

Mã số: 62 72 01 41

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HƯỚNG DẪN KHOA HỌC

PGS.TS. NGUYỄN QUANG TUẤN

PGS.TS. LÊ VĂN THẠCH

CHỦ NHIỆM BỘ MÔN

PGS.TS. NGUYỄN OANH OANH

HÀ NỘI – 2018

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của tôi.

Các số liệu trong luận án là trung thực và chưa được ai công bố trong bất kỳ công trình nghiên cứu khác.

Nghiên cứu sinh

LỜI CẢM ƠN

Trước tiên, cho phép tôi được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc và lời cảm ơn chân thành tới PGS.TS Nguyễn Quang Tuấn, PGS.TS Lê Văn Thạch, những người thầy đã tận tình hướng dẫn, tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Xin trân trọng cảm ơn các thầy cô trong Ban giám hiệu, các thầy cô ở Bộ môn Tim Thận Khớp - Nội tiết và Phòng Đào tạo sau đại học Học viện Quân y đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt thời gian học tập tại trường.

Tôi cũng xin chân thành cảm ơn các bác sỹ, điều dưỡng ở các phòng ban của Bệnh viện Hữu nghị đã giúp đỡ và tạo điều kiện cho tôi trong quá trình nghiên cứu.

Xin trân trọng cảm ơn các bệnh nhân là đối tượng cũng như là động lực giúp tôi thực hiện nghiên cứu đề tài này.

Cuối cùng, xin chân thành cảm ơn gia đình, bạn bè luôn là nguồn động viên, khích lệ tôi cố gắng học tập, hoàn thành tốt luận án tốt nghiệp tiến sĩ này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2018

Bùi Long

MỤC LỤC

Trang phụ bìa	
Lời cam đoan	
Lời cảm ơn	
Mục lục	
Danh mục các chữ viết tắt	
Danh mục bảng	
Danh mục biểu đồ	
Danh mục hình	
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN	3
1.1. ĐẠI CƯƠNG HỘI CHỨNG ĐỘNG MẠCH VÀNH CẤP	3
1.1.1. Định nghĩa Hội chứng động mạch vành cấp.....	3
1.1.2. Cơ sở sinh lý bệnh Hội chứng động mạch vành cấp	3
1.1.3. Chẩn đoán và điều trị Hội chứng mạch vành cấp không có ST chênh9	
1.1.4. Chẩn đoán và điều trị Nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh	14
1.2. LỊCH SỬ PHÁT TRIỂN CỦA STENT ĐỘNG MẠCH VÀNH	21
1.2.1. Stent kim loại thường.....	22
1.2.2. Stent phủ thuốc thế hệ 1	23
1.2.3. Stent phủ thuốc thế hệ thứ 2.....	26
1.2.4. Stent phủ thuốc có polymer mang thuốc tự tiêu theo thời gian	28
1.2.5. Stent động mạch vành tự tiêu sinh học	30
1.3. NHỮNG NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN STENT PHỦ THUỐC BIOLIMUS A9 CÓ POLYMER TỰ TIÊU TRONG ĐIỀU TRỊ CAN THIỆP BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG ĐỘNG MẠCH VÀNH CẤP.....	32
1.3.1. Stent phủ thuốc Biolimus A9 có polymer tự tiêu trong điều trị can thiệt động mạch vành qua da nói chung	33
1.3.2. Stent phủ thuốc Biolimus A9 có polymer tự tiêu trong điều trị can thiệt bệnh nhân Hội chứng mạch vành cấp.....	36
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	39
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	39
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân	39
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	39
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	40
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	40

2.2.2. Phương pháp lựa chọn đối tượng nghiên cứu	40
2.2.3. Quy trình chụp và can thiệp động mạch vành qua da.....	41
2.2.4. Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu.....	45
2.2.5. Địa điểm và phương tiện nghiên cứu.....	56
2.3. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU	60
2.4. XỬ LÝ SỐ LIỆU	60
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	62
3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ TỶ LỆ TỬ vong	
ĐỘNG MẠCH VÀNH CỦA CÁC BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG ĐỘNG	
MẠCH VÀNH CẤP ĐƯỢC CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH QUA DA. 62	
3.1.1. Đặc điểm lâm sàng.....	62
3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng	66
3.1.3. Đặc điểm tổn thương động mạch vành	69
3.2. KẾT QUẢ CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH QUA DA BẰNG	
STENT PHỦ THUỐC BIOLIMUS A9 CÓ POLYMER TỰ TIÊU.....	73
3.2.1. Kết quả về thủ thuật can thiệp.....	73
3.2.2. Kết quả điều trị bệnh nhân	76
3.2.3. Biến chứng của can thiệp động mạch vành qua da.....	76
3.3. KẾT QUẢ THEO DÕI THEO THỜI GIAN BỆNH NHÂN HỘI	
CHỨNG MẠCH VÀNH CẤP ĐƯỢC ĐẶT STENT PHỦ THUỐC	
BIOLIMUS A9 CÓ POLYMER TỰ TIÊU	77
3.3.1. Kết quả theo dõi lâm sàng.....	77
3.3.2. Kết quả theo dõi men tim	79
3.3.3. Kết quả theo dõi tuân thủ điều trị thuốc chống kết tập tiểu cầu	80
3.3.4. Theo dõi các biến cố tim mạch chính sau đặt stent phủ thuốc có	
polymer tự tiêu.....	81
3.3.5. Huyết khối trong Stent	82
3.3.6. Tái hẹp trong Stent sau can thiệp động mạch vành bằng stent phủ	
thuốc có polymer tự tiêu	83
3.3.7. Nhận xét một số yếu tố nguy cơ của tái hẹp sau can thiệp ĐMV	
qua da ở bệnh nhân Hội chứng động mạch vành cấp bằng stent	
phủ thuốc có polymer tự tiêu	85
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	87
4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN	
HỘI CHỨNG MẠCH VÀNH CẤP ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ CAN THIỆP ĐỘNG	
MẠCH VÀNH QUA DA TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ.....	87

4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới	87
4.1.2. Đặc điểm về các yếu tố nguy cơ tim mạch	87
4.1.3. Đặc điểm về thể bệnh Hội chứng mạch vành cấp.....	88
4.1.4. Đặc điểm suy tim trên lâm sàng.....	88
4.1.5. Đặc điểm xét nghiệm	89
4.1.6. Đặc điểm điện tim.....	89
4.2. KẾT QUẢ TỒN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH VÀNH CỦA BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG VÀNH CẤP ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH QUA DA	90
4.2.1. Vị trí và số tổn thương động mạch vành.....	90
4.2.2. Đặc điểm tổn thương động mạch vành	91
4.2.3. Dòng chảy động mạch vành trước can thiệp.....	92
4.3. KẾT QUẢ SỚM CỦA PHƯƠNG PHÁP CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH BẰNG STENT PHỦ THUỐC BIOLIMUS A9 CÓ POLYMER TỰ TIÊU	92
4.3.1. Kết quả thành công về mặt thủ thuật	92
4.3.2. Kết quả thành công về lâm sàng	94
4.1. KẾT QUẢ THEO DÕI DỌC TRONG 12 THÁNG SAU ĐẶT STENT PHỦ THUỐC BIOLIMUS A9 CÓ POLYMER TỰ TIÊU	95
4.4.1. Biến cố tim mạch chính trong quá trình theo dõi	95
4.4.2. Huyết khối trong Stent	98
4.4.3. Tỷ lệ tái hẹp trong Stent.....	100
4.4.4. Hình thái và vị trí tái hẹp trong Stent.....	101
4.4.5. Bước đầu nhận xét một số yếu tố nguy cơ của bệnh nhân tái hẹp sau can thiệp động mạch vành qua da bằng stent phủ thuốc Biolimus A9 có polymer tự tiêu	103
KẾT LUẬN	112
KIẾN NGHỊ.....	114
DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN TÀI LIỆU THAM KHẢO PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

1. TIẾNG VIỆT

BN	: Bệnh nhân
ĐM	: Động mạch
ĐMC	: Động mạch chủ
ĐMLTS	: Động mạch liên thất sau
ĐMLTT	: Động mạch liên thất trước
ĐMV	: Động mạch vành
ĐTĐ	: Điện tâm đồ
ĐTNKÔĐ	: Đau thắt ngực không ổn định
LVEF	: Phân số tổng máu thất trái
NMCT	: Nhồi máu cơ tim
PBV	: Polymer bền vững
PTT	: Polymer tự tiêu
TBMN	: Tai biến mạch não
THA	: Tăng huyết áp
THBH	: Tuần hoàn bàng hệ
TM	: Tĩnh mạch

2. TIẾNG ANH

ACC	: American College of Cardiology (<i>Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ</i>)
AHA	: American Heart Association (<i>Hội Tim mạch Hoa Kỳ</i>)
ARC	: Academic Research Consortium (<i>Liên đoàn nghiên cứu hàn lâm</i>)
BMS	: Bare Metal Stent (<i>Stent kim loại trần</i>)
BES	: Biolimus Eluting Stent (<i>Stent phủ thuốc Biolimus</i>)
DES	: Drug Eluting Stent (<i>Stent phủ thuốc</i>)
IVUS	: Intravascular Ultrasound (<i>Siêu âm trong lòng mạch</i>)

NYHA	: New York Heart Association <i>(Phân độ suy tim theo Hội Tim mạch New York)</i>
MACE	: Major Adverse Cardiac Events <i>(Các biến cố tim mạch chính)</i>
PES	: Paclitaxel Eluting Stent <i>(Stent phủ thuốc Paclitaxel)</i>
SES	: Sirolimus Eluting Stent <i>(Stent phủ thuốc Sirolimus)</i>
TIMI	: Thrombolysis In acute Myocardial Infarction <i>(Cách đánh giá mức độ dòng chảy trong động mạch vành dựa trên nghiên cứu TIMI)</i>
TMP	: TIMI myocardial perfusion <i>(Mức độ tưới máu cơ tim)</i>
TLR	: Target lesion revascularization <i>(Tái can thiệp tổn thương đích)</i>
TVF	: Target vessel failure <i>(Can thiệp mạch máu đích thất bại)</i>
CRP	: C-reaction protein <i>(Protein C phản ứng)</i>
MSCT	: Multi Slides Computed Tomography <i>(Chụp cắt lớp điện toán đa dãy đầu dò)</i>
FDA	: Food and Drug Administration <i>(Hiệp hội quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ)</i>
HDL-C	: High Density Lipoprotein – Cholesterol <i>(Cholesterol trọng lượng phân tử cao)</i>
LDL-C	: Low Density Lipoprotein – Cholesterol <i>(Cholesterol trọng lượng phân tử thấp)</i>
OCT	: Optical Coherence Tomography <i>(Chụp cắt lớp điện toán quang học)</i>

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng	Tên bảng	Trang
1.1.	Phân tầng nguy cơ Hội chứng mạch vành cấp không có ST chênh theo thang điểm TIMI	11
2.1.	Nguyên nhân và cơ chế làm tăng troponin không do huyết khối động mạch vành	48
2.2.	Vị trí định khu vùng Nhồi máu cơ tim trên điện tâm đồ	49
3.1.	Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu.....	62
3.2.	Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu	63
3.3.	Đặc điểm các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành	64
3.4.	Đặc điểm giờ can thiệp ĐMV ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim có đoạn ST chênh	65
3.5.	Đặc điểm xét nghiệm một số chỉ số sinh hoá.....	66
3.6.	Đặc điểm xét nghiệm một số chỉ số huyết học	67
3.7.	Phân bố vùng thiếu máu cơ tim trên điện tim	67
3.8.	Đặc điểm rối loạn nhịp và dẫn truyền tim	68
3.9.	Tần suất xuất hiện các nhánh ĐMV thủ phạm gây HCMV cấp.....	69
3.10.	Kết quả chụp ĐMV theo số lượng tổn thương/bệnh nhân	70
3.11.	Đặc điểm type tổn thương ĐMV theo ACC/AHA.....	71
3.12.	Đặc điểm tổn thương khác của ĐMV	72
3.13.	Đặc điểm can thiệp ĐMV qua da của bệnh nhân nghiên cứu	73
3.14.	Kết quả can thiệp ĐMV qua da	74
3.15.	Biến chứng can thiệp ĐMV qua da	76
3.16.	Kết quả thay đổi mức độ suy tim theo NYHA sau can thiệp và sau 12 tháng.....	77
3.17.	Kết quả thay đổi cường độ cơn đau thắt ngực theo phân độ CCS sau can thiệp và sau 12 tháng	78

3.18.	Thay đổi nồng độ TnT (ng/ml) trước và khi ra viện	79
3.19.	Tỷ lệ dùng thuốc kháng kết tập tiểu cầu	80
3.20.	Tỷ lệ biến chứng xuất huyết do dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu kép....	80
3.21.	Biến cố tim mạch chính trong quá trình theo dõi	81
3.22.	Phân loại huyết khối trong Stent	82
3.23.	Kết quả chụp lại ĐMV qua da.....	83
3.24.	Vị trí tổn thương tái hẹp trên chụp ĐMV.....	84
3.25.	Hình thái tái hẹp trong Stent ĐMV	84
3.26.	Nhận xét các yếu tố nguy cơ liên quan đến lâm sàng	85
3.27.	Nhận xét các yếu tố nguy cơ liên quan đến đặc điểm tổn thương động mạch vành.....	86
3.28.	Nhận xét các yếu tố nguy cơ liên quan đến thủ thuật can thiệp ĐMV qua da	86

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ	Tên biểu đồ	Trang
3.1.	Phân bố các đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi	64
3.2.	Phân bố thể bệnh Hội chứng mạch vành cấp	65
3.3.	Phân loại mức độ suy tim theo NYHA	65
3.4.	Phân bố vị trí thiếu máu cơ tim trên ĐTĐ	68
3.5.	Phân bố ĐMV thủ phạm ở bệnh nhân nghiên cứu	70
3.6.	Phân bố tổn thương động mạch vành theo type	71
3.7.	Mức độ hẹp ĐMV trung bình trước và sau can thiệp	75
3.8.	Thang điểm TIMI trung bình trước và sau can thiệp	75
3.9.	Sự thay đổi TMP trung bình trước và sau can thiệp	75
3.10.	Sự thay đổi NYHA trung bình trước và sau can thiệp.....	77
3.11.	Thay đổi NYHA TB trước can thiệp và sau 12 tháng	78
3.12.	Thay đổi CCS TB trước can thiệp và sau can thiệp	78
3.13.	Thay đổi CCS TB trước can thiệp và sau 12 tháng	79
3.14.	Sự thay đổi Tn-T trung bình trước can thiệp và khi xuất viện	79
3.15.	Biến cố tim mạch chính trong quá trình theo dõi	82

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình	Tên hình	Trang
1.1.	Hình cắt ngang mảng xơ vữa ĐMV với lõi lipit được ngăn cách với lòng mạch bởi một lớp vỏ xơ.....	4
1.2.	Huyết khối hình thành do xói mòn lớp nội mạc. Cục huyết khối lớn bám trên bề mặt mảng xơ vữa	6
1.3.	Huyết khối hình thành do nứt vỡ mảng xơ vữa. Lớp vỏ xơ bị rách và lõi vào lòng mạch. Cục máu đông hình thành tại vị trí đó nhưng không gây tắc hoàn toàn mạch máu, cơ chế điển hình của cơn ĐTN không ổn định	7
1.4.	Huyết khối do nứt vỡ mảng xơ vữa. Cục máu đông lan rộng vào trong lòng mạch gây tắc hoàn toàn mạch máu, cơ chế điển hình của NMCT cấp.....	8
1.5.	Thuyên tắc vi mạch do các hạt tiểu cầu từ cục vón tiểu cầu trôi đến	9
1.6.	Cơ chế tác dụng của Sirolimus lên chu kỳ tế bào.....	23
1.7.	Cơ chế tác dụng của Paclitaxel lên chu kỳ tế bào.....	24
1.8.	Khung polymer tự tiêu được kết hợp từ polylactide và trimethylene carbonate.....	30
2.1.	Cách luồn ống thông vào ĐMV trái (A) và ĐMV phải (B)	43
2.2.	Minh hoạ góc nhìn hẹp mạch vành về đường kính và diện tích.....	50
2.3.	Phân loại các hình thái tái hẹp trong Stent ĐMV	54
2.4.	Hệ thống máy chụp mạch số hoá xoá nền FD-20 của hãng Philip.....	57
2.5.	Phần mềm tính toán mức độ hẹp, chiều dài tổn thương trên hệ thống máy chụp mạch	58
2.6.	Dây dẫn can thiệp động mạch vành.....	59
2.7.	Bóng nong động mạch vành	59
2.8.	Stent động mạch vành khi được bung.....	59
2.9.	Bộ dụng cụ can thiệp ĐMV qua da.....	59

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng động mạch vành cấp bao gồm cơn đau thắt ngực không ổn định, Nhồi máu cơ tim ST không chênh và Nhồi máu cơ tim ST chênh [8].

Can thiệp động mạch vành qua da ngày nay đã trở thành một biện pháp điều trị hiệu quả bệnh nhân bị Hội chứng động mạch vành cấp.

Stent động mạch vành bằng kim loại đối diện với nguy cơ tái hẹp sau can thiệp khá cao, ước tính theo các nghiên cứu từ 20-25% [89]. Nguyên nhân chính gây tái hẹp là do hiện tượng tăng sinh quá mức lớp nội mạc và tế bào cơ trơn thành mạch.

Stent động mạch vành phủ thuốc được phủ lên bề mặt stent một lớp polymer có mang thuốc ức chế tăng sinh nội mạc và tế bào cơ trơn thành mạch, nhờ đó mà hạn chế được nguy cơ tái hẹp [107]. Tuy nhiên nguy cơ xuất hiện huyết khối lại cao hơn so với stent kim loại thường [62]. Tỷ lệ huyết khối trong stent nói chung từ 0,5-3,1%. Tỷ lệ tử vong và nhồi máu cơ tim do huyết khối trong stent tương ứng là 45-75% và 25-65% [62], [128].

Các thế hệ stent phủ thuốc liên tục được nghiên cứu cải tiến, từ thiết kế khung kim loại, lớp polymer mang thuốc tương thích sinh học cho đến loại thuốc phủ. Thế hệ stent phủ thuốc thứ hai với khung kim loại mỏng hơn, lớp polymer tương thích sinh học hơn, phủ thuốc Everolimus (stent Xience V, Xience Prime, Abbott Vascular, USA và stent Promus Element, Boston Scientific USA) đã được chứng minh tốt hơn stent kim loại thường và stent phủ thuốc thế hệ 1 qua nhiều nghiên cứu lớn ở nước ngoài và cho đến nay vẫn được coi là stent tiêu chuẩn trong can thiệp động mạch vành. Không dừng lại ở đó, xuất phát từ những giả thiết cho rằng lớp polymer mang thuốc tồn tại vĩnh viễn có thể là một trong những nguyên nhân gây huyết khối muộn, thế hệ stent phủ thuốc mới xuất hiện với việc cải tiến lớp polymer mang thuốc tự phân hủy theo thời gian sau khi đã hoàn thành nhiệm vụ giải phóng thuốc

cùng với công nghệ phủ thuốc áp thành hứa hẹn an toàn và hiệu quả đối với các bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp có chỉ định can thiệp động mạch vành qua da [25], [35], [40], [62], [85]. Một trong những loại stent thuộc thế hệ này được sử dụng đầu tiên tại một số trung tâm tim mạch can thiệp trong nước là stent phủ thuốc Biolimus A9 công nghệ áp thành trên nền polymer sinh học tự tiêu theo thời gian. Nhiều nghiên cứu trên thế giới về loại stent mới này đã cho kết quả tốt khi so sánh với stent phủ thuốc thế hệ hai. Tỷ lệ tái hẹp theo nghiên cứu Leader là 6,7%, tỷ lệ huyết khối muện 1,9% [136]. Nghiên cứu Compare 2, tỷ lệ tái can thiệp là 2,1%, tỷ lệ huyết khối là 0,8% [97], [111].

Đối tượng bệnh nhân của bệnh viện Hữu nghị thường cao tuổi, mắc nhiều bệnh phối hợp, có sinh lý bệnh đặc trưng khác với người trẻ tuổi. Việc can thiệp động mạch vành qua da cho đối tượng này thường gặp khó khăn về mặt thủ thuật cũng như đối mặt với nhiều nguy cơ sau can thiệp. Thực tế đã có một số nghiên cứu về đặc điểm bệnh lý động mạch vành ở những bệnh nhân trên 75 tuổi. Việc nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm cũng như hình thái tổn thương động mạch vành ở đối tượng bệnh nhân này là cần thiết. Hiện nay ở Việt Nam vẫn chưa có nghiên cứu nào chi tiết và đầy đủ đánh giá kết quả và sự an toàn của stent phủ thuốc có polymer tự tiêu trong điều trị can thiệp động mạch vành qua da. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên những bệnh nhân Hội chứng mạch vành cấp tại bệnh viện Hữu nghị nhằm hai mục tiêu sau:

- 1. Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, các yếu tố nguy cơ và đặc điểm tổn thương ĐMV của bệnh nhân Hội chứng động mạch vành cấp được điều trị can thiệp ĐMV qua da tại bệnh viện Hữu nghị.***
- 2. Đánh giá kết quả của phương pháp can thiệp ĐMV qua da sử dụng stent phủ thuốc Biolimus A9 có polymer tự tiêu theo thời gian trong điều trị bệnh nhân Hội chứng động mạch vành cấp.***

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. ĐẠI CƯƠNG HỘI CHỨNG ĐỘNG MẠCH VÀNH CẤP

1.1.1. Định nghĩa Hội chứng động mạch vành cấp

Hội chứng động mạch vành cấp – Acute coronary syndrome (ACS), còn gọi ngắn gọn là Hội chứng vành cấp là bệnh cảnh lâm sàng bao gồm Nhồi máu cơ tim cấp ST chênh (STEMI), Nhồi máu cơ tim ST không chênh (NSTEMI) và Cơ đau thắt ngực không ổn định (UA). Nhồi máu cơ tim ST chênh lên được xác định bằng hình ảnh điện tim có sự xuất hiện đoạn ST chênh lên 1-2mm trên ít nhất 2 chuyển đạo liền kề và có tăng men tim. Trong khi cơn đau thắt ngực không ổn định/Nhồi máu cơ tim ST không chênh được xác định trên điện tim có hình ảnh đoạn ST chênh xuống/sóng T cao đảo ngược có hoặc không có biến đổi men tim [137].

1.1.2. Cơ sở sinh lý bệnh Hội chứng động mạch vành cấp

Phần lớn NMCT xảy ra do cục huyết khối gây tắc động mạch vành thủ phạm tại vị trí của mảng xơ vữa. Rất hiếm khi NMCT xảy ra trên một bệnh nhân không có xơ vữa động mạch trừ một số trường hợp đặc biệt như viêm ĐMV, bóc tách thành ĐMV tự phát, thuyên tắc huyết khối ĐMV, co thắt ĐMV, cầu cơ ĐMV. Huyết khối luôn là yếu tố chính gây nên cơn đau thắt ngực không ổn định ngay khi nghi với các mức độ từ nhẹ đến nặng nề. Các nghiên cứu trên mô tử thi cho thấy 50-70% bệnh nhân bị đột tử do bệnh thiếu máu cơ tim có sự xuất hiện của huyết khối ĐMV.

1.1.2.1. Mảng xơ vữa thủ phạm

Vai trò của huyết khối trong cơ chế bệnh sinh Hội chứng ĐMV cấp đã được khẳng định, cần thiết phải hiểu rõ hơn về cấu trúc mảng xơ vữa động mạch trước khi huyết khối được hình thành, nguyên nhân làm cho nó biến đổi đột ngột từ trạng thái ổn định sang trạng thái không ổn định.

Một mảng xơ động mạch phát triển đầy đủ ở người, typ IV hoặc Va theo định nghĩa của Hội tim mạch Hoa Kỳ (AHA), bao gồm một lõi lipit được bao bọc bởi một tổ chức mô liên kết (hình 1.1) [113]. Lõi là một khối tế bào lipit bao gồm cholesterol và ester của nó, một số tồn tại dưới dạng tinh thể. Bao bọc xung quanh lõi lipit là một lượng lớn đại thực bào, rất nhiều trong số đó là các tế bào bọt (đại thực bào mà bào tương chứa các tinh thể cholesterol). Các đại thực bào này có nguồn gốc từ các tế bào bạch cầu đơn nhân, sau khi thâm nhập qua lớp nội mạc mạch máu từ thành mạch. Chúng không phải là những tế bào tro hay những tế bào ở giai đoạn chuyển hóa cuối cùng mà là những tế bào được hoạt hóa cao, có khả năng sản sinh ra các yếu tố tiền đông máu và các tế bào trung gian gây viêm như yếu tố hoại tử u alpha (TNF α), các interleukin và các men phân hủy protein cần xúc tác kim loại. Lớp vỏ cấu trúc bởi mô liên kết bao xung quanh “khối viêm” này có thành phần chủ yếu là các sợi liên kết được tổng hợp từ các tế bào cơ trơn mạch máu. Phần vỏ xơ ngăn cách sự tiếp xúc của lõi lipit với thành mạch chính là vỏ của mảng xơ vữa.



Hình 1.1. Hình cắt ngang mảng xơ vữa DMV với lõi lipit được ngăn cách với lòng mạch bởi một lớp vỏ xơ

*Nguồn: Stary H.C. và cộng sự (1995) [113]

Những mảng xơ vữa ở giai đoạn sớm (typ I-III theo AHA) thường không gây tổn hại đến cấu trúc lớp nội mạc mạch máu. Chỉ khi ở giai đoạn IV, sự ảnh hưởng này mới khá rõ ràng [43]. Lớp tế bào nội mạc phía trên và

giữa các mảng xơ vữa thường có sự nhô lên một cách mạnh mẽ so với ở mạch máu bình thường, cho thấy sự non nớt và những rối loạn về mặt chức năng sinh lý học của các tế bào này. Sự bóc trần nội mạc xảy ra từ trung tâm đến tận lớp mô liên kết bên ngoài, tạo điều kiện cho một lớp tiểu cầu bám dính tại chỗ. Các “cục máu đông siêu nhỏ” như vậy tuy không thể quan sát được qua chụp ĐMV hay gây cản trở dòng chảy, nhưng có thể làm mảng xơ vữa phát triển lớn hơn với sự tập trung nhiều tế bào cơ trơn thông qua các yếu tố tăng trưởng giải phóng từ tiểu cầu.

1.1.2.2. Khái niệm mảng xơ vữa nguy hiểm

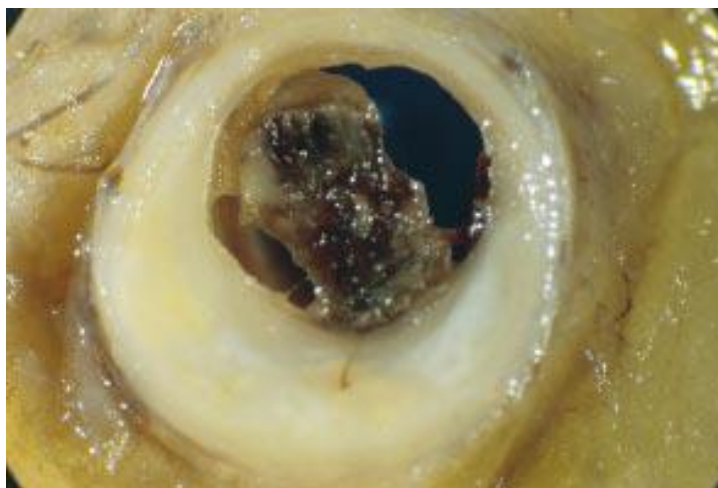
Việc phân tích cấu trúc mảng xơ vữa từ khi hình thành cho đến lúc nó bất ổn định (bị nứt vỡ) có ý nghĩa quyết định các giai đoạn lâm sàng của bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim. Một mảng xơ vữa được coi là nguy hiểm khi nó là nguyên nhân dẫn đến hình thành cục máu đông gây bít tắc một phần hoặc hoàn toàn lòng ĐMV gây ra bệnh cảnh NMCT cấp và bao gồm các tiêu chuẩn sau [42]:

- Lõi lipit lớn chiếm trên 50% thể tích mảng xơ vữa.
- Nhiều đại thực bào.
- Rất ít tế bào cơ trơn ở lớp vỏ xơ.
- Chứa nhiều yếu tố mô.
- Lớp vỏ xơ mỏng với cấu trúc sợi liên kết bị phá hủy.

Tất cả những yếu tố kể trên đều là kết quả trực tiếp từ hoạt động đại thực bào, càng làm cho lõi lipit dày thêm và lớp vỏ xơ mỏng đi. Các biến cố mạch vành liên quan đến Hội chứng ĐMV cấp trong tương lai phụ thuộc nhiều vào số lượng những mảng xơ vữa nguy hiểm chứ không phải tổng số mảng xơ vữa động mạch. Vì thế mà bệnh cảnh lâm sàng của bệnh nhân cũng khác nhau dựa vào số lượng mảng xơ vữa nguy hiểm hiện diện trong động mạch vành. Điều này giải thích là tại sao có những bệnh nhân bị NMCT tái diễn trong khi có những bệnh nhân chỉ bị NMCT duy nhất một lần trong đời.

1.1.2.3. Cơ chế tạo cục máu đông

Huyết khối hình thành tại mảng xơ vữa thông qua hai con đường khác nhau. Thứ nhất, sự bóc trần nội mạc lan rộng làm cho một vùng rộng lớn bề mặt lớp mô liên kết dưới nội mạc của mảng xơ vữa bị lộ ra tạo điều kiện cho huyết khối bám vào (hình 1.2). Quá trình này còn gọi là sự xói mòn lớp nội mạc mạch máu. Các nghiên cứu quan sát cho rằng các tế bào nội mạc bị mất đi có liên quan đến các đại thực bào gần nó. Các đại thực bào này được hoạt hóa cao gây ra sự chết theo chương trình của các tế bào nội mạc và sản sinh ra các men phân hủy protein cắt đứt mối liên kết bền chặt giữa tế bào nội mạc và thành mạch máu.



Hình 1.2. Huyết khối hình thành do xói mòn lớp nội mạc.

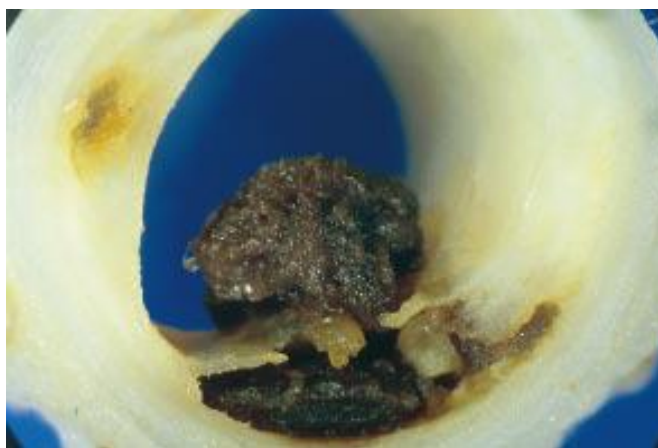
Cục huyết khối lớn bám trên bề mặt mảng xơ vữa

*Nguồn: Davies M.J. và cộng sự (1988) [43]

Cơ chế tiếp theo hình thành cục máu đông là do sự nứt vỡ mảng xơ vữa động mạch (hình 1.3). Hiện tượng này xé vỡ cấu trúc vỏ xơ và bộc lộ lõi lipit tiếp xúc trực tiếp với dòng máu. Cấu trúc của lõi ngoài thành phần cơ bản là lipit còn bao gồm các yếu tố mô, các mảnh mô liên kết và các tinh thể bề mặt có khả năng thúc đẩy quá trình đông máu. Cục máu đông ban đầu hình thành từ bên trong mảng xơ vữa, sau đó phát triển lan rộng chiếm gần như toàn bộ lòng động mạch (hình 1.4). Mảng xơ vữa khi bị nứt vỡ, giống như hiện tượng

xói mòn lớp nội mạc mạch máu, là cơ sở thúc đẩy phản ứng viêm tại chỗ [102]. Lớp vỏ xơ là một cấu trúc động mà sự bền chắc của chúng phụ thuộc vào mạng lưới mô liên kết, liên tục được đổi mới và duy trì đặc tính bởi các tế bào cơ trơn. Khi quá trình viêm xảy ra, tế bào cơ trơn thành mạch bị ức chế hoạt động dẫn tới giảm tổng hợp sợi liên kết đồng thời đẩy nhanh sự chết tế bào theo chương trình. Đại thực bào cũng sản sinh ra nhiều men phân hủy protein làm tiêu hủy tất cả các thành phần của mạng lưới mô liên kết, bao gồm cả các sợi liên kết. Các men phân hủy protein này được tiết ra dưới dạng không hoạt động, sau khi xâm nhập vào mô liên kết, chúng được chuyển sang dạng hoạt động dưới tác dụng của plasmin và được điều hòa sinh tổng hợp bởi các cytokine viêm như $TNF\alpha$.

Tầm quan trọng của hiện tượng nứt vỡ mảng xơ vữa như là một yếu tố khởi phát đông máu thì khác nhau giữa các nhóm bệnh nhân. Ở những bệnh nhân nam giới, da trắng có nồng độ LDL-C huyết thanh cao và nồng độ HDL-C huyết thanh thấp thì sự nứt vỡ mảng xơ vữa là nguyên nhân của hơn 85% trường hợp huyết khối ĐMV. Ngược lại, ở bệnh nhân nữ giới thì sự xói mòn lớp nội mạc chỉ chiếm khoảng 50% các trường hợp bị huyết khối [86], [102].



Hình 1.3. Huyết khối hình thành do nứt vỡ mảng xơ vữa. Lớp vỏ xơ bị rách và lòi vào lòng mạch. Cục máu đông hình thành nhưng không gây tắc hoàn toàn mạch máu, cơ chế điển hình của cơn đau thắt ngực không ổn định

*Nguồn: Ross R. (1999) [102]



Hình 1.4. Huyết khối do nứt mảng xơ vữa. Cục máu đông gây tắc hoàn toàn mạch máu, cơ chế điển hình của nhồi máu cơ tim cấp

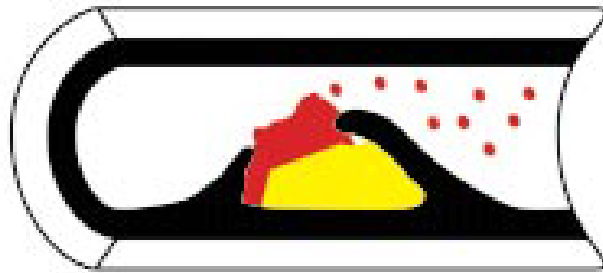
*Nguồn: Ross R. (1999) [102]

Các bệnh cảnh lâm sàng chính không phụ thuộc vào bản chất là sự xói mòn lớp nội mạc hay sự nứt vỡ mảng xơ vữa vì cả hai quá trình này có đặc điểm giống nhau là có mặt phản ứng viêm tại chỗ và đều đáp ứng với các biện pháp giảm mỡ máu. Trường hợp mảng xơ vữa bị nứt vỡ, có một thành phần trong mảng xơ vữa không bị ảnh hưởng bởi các thuốc tiêu Fibrin, trong khi huyết khối dễ dàng hình thành hơn nếu lớp nội mạc bị xói mòn. Một điểm khác biệt với hiện tượng nứt vỡ, huyết khối hình thành trong trường hợp xói mòn lớp nội mạc thường xảy ra ở những mảng xơ vữa gây hẹp nặng lòng mạch. Ở phụ nữ, có một dạng huyết khối hình thành không liên quan gì đến mảng xơ vữa động mạch vành, không có sự hiện diện của lõi lipid hay các phản ứng viêm mà giả thiết cho rằng có thể liên quan đến vấn đề nghiện thuốc lá và các chất gây nghiện khác [24].

1.1.2.4. Quá trình hình thành cục máu đông

Cục máu đông hình thành từ sự xói mòn nội mạc và nứt vỡ mảng xơ vữa luôn hoạt động và tiến triển qua nhiều giai đoạn. Tại vị trí mảng xơ vữa bị nứt, cục máu đông cơ bản được hình thành bên trong lõi lipid với thành phần chủ yếu là tiểu cầu. Khi cục máu đông lan dần vào trong lòng mạch thì bắt đầu

có sự lắng đọng fibrin, nhưng toàn bộ bề mặt tiếp xúc trực tiếp với dòng máu vẫn được phủ bởi một lớp tiểu cầu hoạt hóa. Các cục vón tiểu cầu này khi tiếp xúc với dòng máu chảy liên tục trong lòng ĐMV sẽ bị phá vỡ tạo nên các hạt tiểu cầu nhỏ li ti trôi đến các đoạn động mạch nhỏ ở xa gây tắc các mạch máu đó tạo nên hiện tượng thuyên tắc huyết khối vi mạch (hình 1.5).



Hình 1.5. Thuyên tắc vi mạch do các hạt tiểu cầu từ cục vón tiểu cầu trôi đến

*Nguồn: Ross R. (1999) [102]

Cục máu đông có thể phát triển dần dần gây tắc hoàn toàn lòng động mạch, dẫn đến giai đoạn cuối cùng của sự hình thành huyết khối với cấu trúc mạng lưới fibrin lỏng lẻo và nhiều tế bào hồng cầu lắng đọng. Giai đoạn 3 và giai đoạn cuối cùng của quá trình hình thành huyết khối vẫn có thể tiếp tục xảy ra sau khi khởi phát cơn nhồi máu cơ tim cấp và có đặc điểm là vẫn còn rất hiệu quả với các biện pháp điều trị tiêu đông. Tuy nhiên, sau điều trị có thể sớm hình thành những mảng huyết khối mới có cấu trúc bền vững hơn, đề kháng cao hơn với các thuốc tiêu sợi huyết.

1.1.3. Chẩn đoán và điều trị Hội chứng mạch vành cấp không có ST chênh

Hội chứng động mạch vành cấp không có ST chênh bao gồm cơn đau thắt ngực không ổn định và Nhồi máu cơ tim không có ST chênh [17].

1.1.3.1. Triệu chứng cơ năng

Triệu chứng cơ năng cũng giống cơn đau thắt ngực ổn định nhưng với cường độ và tính chất dữ dội hơn, kéo dài hơn, có thể xảy ra cả trong khi nghỉ, có thể không hoặc ít đáp ứng với Nitrat.

1.1.3.2. Khám lâm sàng

Chủ yếu để chẩn đoán phân biệt với các bệnh lý khác như viêm màng ngoài tim, viêm phế quản, viêm khớp ức sườn, các bệnh tim thực tổn kèm theo. Nghe tim nhằm phát hiện các triệu chứng bệnh van tim, suy tim...

1.1.3.3. Cận lâm sàng

- Điện tâm đồ là phương tiện chẩn đoán đầu tiên được áp dụng khi bệnh nhân xuất hiện cơn đau thắt ngực. Điện tim có thể biến đổi đoạn ST chênh lên hoặc chênh xuống thoáng qua, sóng T đảo chiều. Tuy nhiên có đến 20% trường hợp không có thay đổi trên điện tâm đồ.

- Men tim được sử dụng để theo dõi là CK, CK-MB và Troponin T hoặc I. Trong cơn đau thắt ngực không ổn định thường không có tăng men tim, nếu tăng thường nghĩ đến nhồi máu cơ tim không ST chênh hoặc cơn đau thắt ngực không ổn định có tiên lượng xấu.

- Siêu âm tim có thể phát hiện rối loạn vận động vùng, chức năng tâm thu thất trái hoặc phân biệt với bệnh lý van tim và màng ngoài tim.

1.1.3.4. Phân tầng nguy cơ

Phân tầng nguy cơ cơn đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim không có ST chênh có ý nghĩa quan trọng giúp ích cho tiên lượng và điều trị. Có nhiều thang điểm phân tầng nguy cơ như thang điểm GUSTO, thang điểm Braunwald, thang điểm Rizik, thang điểm TIMI. Tuy nhiên thường áp dụng trong lâm sàng là thang điểm TIMI. Thang điểm này dựa trên nghiên cứu TIMI 11B và ESSENCE, trong đó bao gồm các yếu tố tuổi, đặc điểm lâm sàng, thay đổi điện tim, men tim. Điểm TIMI cao liên quan đến tỷ lệ tử vong và các biến cố tim mạch khác qua theo dõi.

Bảng 1.1. Phân tầng nguy cơ Hội chứng mạch vành cấp không có ST chênh theo thang điểm TIMI

Yếu tố	Điểm
Tuổi trên 65	1
Có ít nhất 3 yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành	1
Có tiền sử hẹp ĐMV > 50%	1
Có thay đổi đoạn ST trên điện tim	1
Có ít nhất 2 cơn đau mới xuất hiện trong vòng 24 giờ	1
Có tăng men tim TnT hoặc TnI	1
Đã dùng Aspirin trên 7 ngày	1

*Nguồn: Nguyễn Lâm Việt (2007) [17]

Tổng số là 7 điểm, từ 0-2 điểm: nguy cơ thấp, từ 3-4 điểm: nguy cơ trung bình, trên 4 điểm: nguy cơ cao.

1.1.3.5. Điều trị Hội chứng mạch vành cấp không có ST chênh

Chiến lược điều trị Hội chứng động mạch vành cấp không có ST chênh bao gồm nhanh chóng phân tầng nguy cơ, dùng thuốc chống đông, chống kết tập tiểu cầu và các biện pháp điều trị nội khoa cơ bản. Xem xét chụp động mạch vành qua da để can thiệp sớm hay điều trị bảo tồn và chiến lược điều trị lâu dài.

a. Điều trị nội khoa cơ bản

- **Aspirin:** Là thuốc chống kết tập tiểu cầu cơ bản, thông qua chẹn con đường Thromboxan A2 làm bất hoạt tiểu cầu. Aspirin làm giảm đến 50% nguy cơ tử vong hoặc nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định qua các nghiên cứu. Sử dụng liều nạp khoảng 300mg ngay từ đầu để đạt được khả năng ức chế tiểu cầu tối đa. Sau đó duy trì 81-100mg/ngày.

- **Plavix (Clopidogrel):** Ức chế tiểu cầu thông qua con đường ức chế thụ thể ADP trên màng tiểu cầu nên khả năng ức chế tiểu cầu mạnh hơn Aspirin. Cũng cần cho sớm liều nạp Plavix ngay khi chẩn đoán xác định Hội chứng mạch vành cấp không có ST chênh. Liều nạp 300-600mg, sau đó duy trì 75-150mg/ngày.

- **Heparin trọng lượng phân tử thấp (Enoxaparin):** So với thuốc chống đông Heparin, Enoxaparin (Lovenox) có thời gian tác dụng kéo dài, liều cố định do dùng tiêm dưới da mà không cần phải theo dõi xét nghiệm đông máu, ức chế cả yếu tố Xa và IIa, ít gây giảm tiểu cầu. Liều dùng Enoxaparin 1mg/kg cân nặng, tiêm dưới da mỗi 12 giờ.

- **Các thuốc ức chế thụ thể glycoprotein IIb/IIIa của tiểu cầu:** Việc ức chế các thụ thể glycoprotein IIb/IIIa trên bề mặt tiểu cầu đã ức chế tận gốc quá trình ngưng kết tiểu cầu nên các thuốc thuộc nhóm này sẽ có tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu rất mạnh. Các thuốc này thường chỉ có lợi ích rõ rệt ở những bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định có nguy cơ cao và phối hợp khi can thiệp động mạch vành qua da.

- **Các Nitrat:** Có tác dụng giảm đau ngực cho bệnh nhân và cải thiện triệu chứng. Nó không làm giảm nguy cơ tử vong và NMCT ở bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định. Có thể dùng xịt dưới lưỡi hoặc truyền tĩnh mạch liều 10-20mcg/phút, điều chỉnh theo lâm sàng của bệnh nhân.

Các thuốc chẹn beta giao cảm: Chẹn beta giao cảm giúp làm giảm nhu cầu oxy của cơ tim do giảm co bóp cơ tim và giảm nhịp tim. Thuốc làm giảm áp lực đổ đầy tâm trương nên làm tăng máu về động mạch vành trong thì tâm thu. Điều trị chẹn beta giao cảm không những làm giảm cơn đau thắt ngực tốt mà còn được chứng minh là giảm tỷ lệ NMCT và giảm diện cơ tim hoại tử nếu bị nhồi máu. Nên bắt đầu bằng liều thấp chẹn beta giao cảm và theo dõi sát huyết áp và nhịp tim và tăng liều dần theo đáp ứng của bệnh nhân.

- **Các thuốc nhóm statin:** Gần đây nhiều nghiên cứu đã chỉ ra vai trò của việc cho sớm statin trong Hội chứng mạch vành cấp đã làm giảm các biến cố chính về tim mạch do làm ổn định mảng xơ vữa và chống viêm.

b. Điều trị can thiệp động mạch vành qua da

Xu hướng can thiệp động mạch vành sớm đã được chứng minh mang lại nhiều lợi ích. Tuy nhiên lợi ích thực sự chỉ đối với nhóm nguy cơ cao. Đối với nhóm nguy cơ vừa thì tùy thuộc vào kinh nghiệm và trang thiết bị của cơ

sở y tế mà quyết định can thiệp ngay hay không. Riêng nhóm nguy cơ thấp thì nên điều trị bảo tồn trước sau đó đánh giá lại khả năng gắng sức để quyết định. Theo khuyến cáo hiện nay thì chỉ định chụp ĐMV qua da để can thiệp cho những bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định và Nhồi máu cơ tim không có ST chênh được áp dụng cho những đối tượng sau:

- Đau ngực tái phát, đau ngực trở lại khi có vận động nhẹ.
- Tăng men tim Troponin T hoặc Troponin I.
- Có sự chênh mới đoạn ST.
- Đau ngực tái phát kèm suy tim hoặc hở van hai lá nặng lên.
- Phân suất tống máu < 40%.
- Huyết động không ổn định.
- Đã có nghiệm pháp gắng sức dương tính với nguy cơ cao trước đây.
- Rối loạn nhịp thất.
- Đã từng can thiệp ĐMV trong vòng 6 tháng.
- Tiền sử mổ bắc cầu ĐMV.

c. Mổ cầu nối chủ vành: Xem xét mổ cầu nối chủ-vành trong các trường hợp sau:

Tổn thương nhiều thân ĐMV mà đoạn xa còn tốt.

Tổn thương thân chung ĐMV.

Các tổn thương quá phức tạp không thể đặt stent được hoặc không thích hợp cho việc đặt stent.

Can thiệp thất bại.

Các yếu tố dự đoán nguy cơ cao của phẫu thuật bao gồm tuổi cao, có nhiều bệnh nặng kèm theo, chức năng thất trái giảm nhiều, tiểu đường, kinh nghiệm của bác sĩ phẫu thuật.

d. Điều trị nội khoa lâu dài

Thuốc chống kết tập tiểu cầu duy trì.

Thuốc chẹn beta giao cảm.

Các thuốc ức chế men chuyển.

Statin.

Điều chỉnh các yếu tố nguy cơ: bỏ thuốc lá, giảm cân, tập thể dục đều đặn, chế độ ăn uống hợp lý, điều trị tốt tiểu đường, rối loạn chuyển hoá lipid, tăng huyết áp...

1.1.4. Chẩn đoán và điều trị Nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh

Chẩn đoán xác định Nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh cần dựa chủ yếu vào triệu chứng cơ năng, các xét nghiệm cận lâm sàng và hình ảnh chụp động mạch vành qua da. Điều trị tái tưới máu bằng các thuốc tiêu sợi huyết và can thiệp động mạch vành qua da càng sớm càng đem lại hiệu quả vượt trội [1].

1.1.4.1. Triệu chứng cơ năng

Cơn đau thắt ngực điển hình: đau như bóp nghẹt phía sau xương ức hoặc vùng trước tim, lan lên vai trái và mặt trong tay trái cho đến tận ngón đeo nhẫn và ngón út. Cơn đau thường xuất hiện đột ngột, kéo dài hơn > 20 phút và không đỡ khi dùng nitroglycerin. Đau có thể lan lên cổ, cằm, vai, sau lưng, tay phải, hoặc vùng thượng vị. Tuy nhiên, có trường hợp bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim mà không có hoặc ít cảm giác đau: hay gặp ở bệnh nhân sau mổ, người già, tiểu đường hoặc tăng huyết áp. Ngoài ra, còn có các triệu chứng khác: vã mồ hôi, khó thở, hồi hộp trống ngực, nôn hoặc buồn nôn, lú lẫn...

1.1.4.2. Khám thực thể

Giúp chẩn đoán phân biệt, phát hiện các biến chứng, tiên lượng bệnh. Những triệu chứng hay gặp: nhịp tim nhanh, tiếng tim mờ, tiếng ngựa phi; huyết áp có thể tăng hoặc tụt; xuất hiện tiếng thổi mới ở tim: thổi tâm thu do hở van hai lá, thông liên thất do thủng vách liên thất, các rối loạn nhịp, các dấu hiệu của suy tim, phù phổi cấp, ran ẩm ở phổi, tiếng cọ màng tim (hội chứng Dressler).

1.1.4.3. Cận lâm sàng

a. Điện tim

Xuất hiện sóng Q mới (rộng ít nhất 0,04 giây và sâu 0,20mV) ở ít nhất 2 trong số các chuyển đạo sau: D2, D3 và aVF; V1 đến V6; D1 và aVL. Sóng Q xuất hiện sau 8-12 giờ. Một số trường hợp không có sóng Q mà chỉ có biến đổi của đoạn ST (nhồi máu cơ tim không Q – hay nhồi máu cơ tim dưới nội tâm mạc).

Xuất hiện đoạn ST chênh lên hoặc chênh xuống ($> 0,10\text{mV}$) ở ít nhất 2 trong số các miền chuyển đạo nói trên.

Mới xuất hiện block nhánh trái hoàn toàn trong bệnh cảnh lâm sàng nói trên.

b. Xét nghiệm men tim

Creatin kinase (CK): có 3 iso – emzym của nhóm này. CK – MB đại diện cho cơ tim, CK – MM đại diện cho cơ vân, CK-BB của não. CK-MB chiếm khoảng $< 5\%$ lượng CK toàn phần (bình thường CK toàn phần trong huyết thanh từ 24 – 190U/I và CK – MB $< 24\text{U/I}$). Men này bắt đầu tăng 6-12 giờ sau nhồi máu, đỉnh cao khoảng 24 giờ và trở về bình thường sau 48 – 72 giờ. CK – MB có thể tăng trong: viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim, sau mổ tim, sau sốc điện, chấn thương sọ não, chấn thương cơ (kể cả tiêm truyền), bệnh viêm cơ, tiêu cơ, suy thận mạn, tập thể lực quá mạnh...

Troponin: Bao gồm troponin I và T, là hai loại men có giá trị chẩn đoán cao, đặc hiệu cho cơ tim, có giá trị tiên lượng bệnh. Men bắt đầu tăng 6 – 12 giờ sau nhồi máu cơ tim, đạt đỉnh ở 24 – 48 giờ và tăng kéo dài 5-14 ngày.

Các transaminase AST và ALT ít đặc hiệu cho cơ tim. Tuy nhiên, ở điều kiện của chúng ta thì xét nghiệm các men này cũng vẫn có giá trị nhất định. Trong nhồi máu cơ tim thì AST tăng nhiều hơn ALT.

c. Siêu âm tim

Siêu âm tim trong nhồi máu cơ tim cũng rất có giá trị, đặc biệt trong những thể nhồi máu cơ tim không có đoạn ST chênh lên hoặc có bloc nhánh. Thường

thấy hình ảnh rối loạn vận động vùng liên quan đến vị trí nhồi máu. Mức độ rối loạn từ giảm vận động, không vận động, vận động nghịch thường và phình thành tim, dịch màng tim, huyết khối trong buồng tim... Siêu âm Doppler tim còn giúp đánh giá chức năng thất trái, các biến chứng cơ học của nhồi máu cơ tim (thủng vách tim gây thông liên thất, hở van tim do đứt dây chằng).

1.1.4.4. Điều trị Nhồi máu cơ tim cấp

a. Điều trị ban đầu

Bệnh nhân phải được bất động tại giường.

Thở oxy với liều 2-4 lít/phút.

Giảm đau: morphin sulphat, liều dùng từ 1/2 -1 ống tiêm tĩnh mạch, sau đó nhắc lại sau 5-10 phút nếu bệnh nhân vẫn đau. Chú ý nhịp thở và nhịp tim: Nếu có nhịp chậm tiêm tĩnh mạch atropin 1mg.

Nitroglycerin (0,4mg) ngậm dưới lưỡi hoặc Natispray xịt dưới lưỡi, có thể nhắc lại sau mỗi 5 phút nếu huyết áp > 90mmHg. Lưu ý: nitroglycerin có thể gây nhịp chậm và không dùng khi có nhồi máu cơ tim thất phải.

Cho ngay thuốc chống ngưng kết tiểu cầu: Aspirin với liều 325-500mg nhai hay tiêm tĩnh mạch. Nếu bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày – tá tràng đang tiến triển thì có thể thay bằng: clopidogrel (Plavix) cho ngay 300mg-600mg, sau đó 75mg/ngày. Có thể phối hợp giữa aspirin, clopidogrel làm giảm đáng kể tỉ lệ tử vong.

Thuốc chống đông: Heparin tiêm thẳng TM liều 65 – 70 đơn vị/kg sau đó duy trì liều 15-18 đơn vị/kg/giờ hoặc Heparin trọng lượng phân tử thấp (Enoxaparin) liều 1mg/kg tiêm dưới da.

Thuốc chẹn beta giao cảm: làm giảm tỉ lệ tử vong và giảm diện cơ tim bị nhồi máu hoại tử. Không dùng các thuốc này khi bệnh nhân có dấu hiệu suy tim nặng, nhịp tim chậm < 60, huyết áp tâm thu < 90mmHg, bloc nhĩ thất độ cao, bệnh phế quản tắc nghẽn.

b. Điều trị tái tưới máu

*** Điều trị tiêu sợi huyết**

Điều trị tiêu sợi huyết được chỉ định cho những bệnh nhân có biểu hiện đau thắt ngực trong vòng 12 giờ kể từ lúc khởi phát, có kèm theo đoạn ST chênh lên (1mm ở ≥ 2 chuyển đạo ngoại vi, 2mm ở ≥ 2 chuyển đạo liên tiếp trước tim) và/hoặc biểu hiện block nhánh trái mới xuất hiện trên điện tim. Muốn đạt hiệu quả tối ưu, phải dùng thuốc tiêu sợi huyết càng sớm càng tốt dựa trên những tiêu chuẩn về điện tim mà không cần đợi các kết quả về men tim như creatinin kinase (CK) hay troponin [5], [7], [18], [19], [23]. Tỷ lệ tử vong khi dùng thuốc tiêu sợi huyết sau 30 ngày nói chung vào khoảng 7% qua các thử nghiệm lớn ngẫu nhiên, tỷ lệ tử vong này vẫn thấp hơn đáng kể so với nhóm giả dược ngay cả sau 10 năm [75].

Hạn chế của điều trị tiêu sợi huyết

Mặc dù điều trị tiêu sợi huyết có hiệu quả, nhưng đáng tiếc là chưa đến một phần ba số lượng bệnh nhân phù hợp với chỉ định dùng thuốc. Sau khi đã truyền thuốc, < 50% các động mạch thủ phạm được mở thông có dòng chảy đạt mức TIMI-3, chưa kể tới việc hơn một phần ba các động mạch trong số đó vẫn còn hẹp nhiều, lâu dần sẽ tắc lại. Nguyên nhân là các thuốc tiêu sợi huyết chủ yếu có tác dụng hoà tan lưới fibrin của huyết khối mà không làm thay đổi lõi giàu tiểu cầu, thuốc không thể đảo ngược được quá trình ngưng tập tiểu cầu cũng như không có tác dụng lên thrombin, chất hoạt hoá tiểu cầu mạnh nhất. Tác dụng tiêu huyết khối bị PAI-I (chất ức chế tiểu cầu 1) ức chế nên nồng độ PAI-I cao sẽ dự báo hiện tượng tắc lại trong tương lai [5], [23], [26].

*** Can thiệp động mạch vành qua da**

Trong vòng vài năm gần đây việc mở thông các ĐMV bị tắc cấp tính để khôi phục lại dòng chảy bình thường tới vùng cơ tim bị tổn thương đã được công nhận là phương pháp điều trị NMCT cấp hiệu quả nhất. Can thiệp ĐMV thì đầu đã mở ra như một chiến lược được lựa chọn với nhiều ưu điểm hơn so

với thuốc tiêu sợi huyết. Có 3 chiến lược can thiệp ĐMV trong NMCT cấp [1], [5], [23], [45], [101], [124]:

- Can thiệp ĐMV thì đầu (*Primary infarct angioplasty*): can thiệp ĐMV cấp cứu trong giai đoạn cấp của NMCT mà không được điều trị trước bằng thuốc tiêu sợi huyết.

- Can thiệp ĐMV được tạo thuận (*Facilitated coronary angioplasty*): can thiệp thường quy cấp cứu nhánh ĐMV gây nhồi máu càng sớm càng tốt sau khi được điều trị thuốc tiêu sợi huyết.

- Can thiệp ĐMV cứu vãn (*Rescue coronary angioplasty*): can thiệp ĐMV sớm sau khi điều trị thuốc tiêu sợi huyết thất bại.

*** Can thiệp ĐMV thì đầu**

Nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh can thiệp ĐMV thì đầu với điều trị thuốc tiêu sợi huyết cho thấy hiệu quả sớm và lâu dài hơn ở nhóm bệnh nhân được can thiệp ĐMV thì đầu [19], [54], [59], [66], [77], [126].

Những thử nghiệm này cũng cho thấy ưu thế hơn hẳn của can thiệp ĐMV trong khôi phục dòng chảy, tỷ lệ nhồi máu tái phát thấp hơn, tỷ lệ biến chứng chảy máu cũng như tỷ lệ tử vong thấp hơn và thời gian nằm viện ngắn hơn.

*** Nong động mạch vành bằng bóng qua da**

Nong ĐMV bằng bóng qua da cho bệnh nhân NMCT cấp được nghiên cứu do kết quả điều trị tiêu sợi huyết chưa triệt để và có nhiều bệnh nhân không phù hợp. Nghiên cứu PCAT (*Primary Coronary Angioplasty versus Thrombolysis*) gộp tất cả dữ liệu của trên 2600 bệnh nhân từ 10 thử nghiệm lớn (kể cả PAMI và GUSTO II) để làm rõ ưu thế của nong ĐMV bằng bóng qua da đơn thuần so với điều trị thuốc tiêu sợi huyết [116], [122].

Tỷ lệ thành công chung của nong ĐMV bằng bóng đạt khoảng 97%. Tuy nhiên, hiệu quả nong bằng bóng đơn thuần bị hạn chế do tỷ lệ tái phát triệu chứng thiếu máu khoảng 10-15%, tỷ lệ tắc lại sớm và tái hẹp muộn chiếm tới 31-45% các trường hợp [83].

*** Đặt Stent trong ĐMV**

Đặt Stent được áp dụng rộng rãi để cải thiện kết quả chập mạch sau nong bằng bóng đơn thuần và để duy trì kết quả lâu dài. Thử nghiệm ngẫu nhiên Stent-PAMI (*Stent-Primary Angioplasty in Myocardial Infarction*) trên 900 bệnh nhân cho thấy Stent Palmaz-Schatz bọc heparin có thể đặt thành công ở 99% trường hợp. Tỷ lệ tử vong sau 30 ngày là 3,5% ở những bệnh nhân đặt Stent và 1,8% ở những bệnh nhân nong bằng bóng. Tỷ lệ tử vong sau 6 tháng tương ứng là 4,2% so với 2,7% và sau 12 tháng tương ứng là 5,8% so với 3,1% (không có ý nghĩa thống kê). Đặt Stent làm giảm đáng kể tỷ lệ tái can thiệp ĐMV thủ phạm so với nong bằng bóng (10,6% so với 21%) trong khi tỷ lệ NMCT (2,2%) và đột quy (0,2%) tương đương ở hai nhóm [116].

Thử nghiệm CADILLAC (*Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications*) so sánh 2082 bệnh nhân được nong bằng bóng hoặc đặt Stent đơn thuần hoặc kết hợp với abciximab cho thấy: đặt Stent làm giảm đáng kể tỷ lệ các biến cố tim mạch chính (MACE), vì hạ thấp được tỷ lệ tái can thiệp ĐMV thủ phạm mà không ảnh hưởng đến tỷ lệ nhồi máu lại hoặc tỷ lệ tử vong [118].

*** Phẫu thuật tái tưới máu cơ tim**

Phẫu thuật bắc cầu nối chủ – vành cấp cứu hay khẩn cấp ở các bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có đoạn ST chênh lên nên được tiến hành trong các tình huống sau:

+ Can thiệp động mạch vành qua da thất bại hoặc huyết động không ổn định ở các bệnh nhân có giải phẫu động mạch vành phù hợp bắc cầu nối.

+ Còn đau ngực hoặc tái phát, đau ngực kháng trị ở các bệnh nhân có giải phẫu động mạch vành phù hợp với phẫu thuật bắc cầu nối, có một vùng cơ tim lớn bị nguy cơ, bệnh nhân không phù hợp cho can thiệp động mạch vành qua da hay điều trị tiêu sợi huyết.

+ Tại thời điểm phẫu thuật sửa chữa các biến chứng cơ học như vỡ vách liên thất hay hở hai lá nhiều.

+ Bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có đoạn ST chênh lên hay bloc nhánh trái mới trên điện tim bị sốc tim trong vòng 36 giờ, tuổi < 75, bị tổn thương nhiều nhánh động mạch vành hay tổn thương thân chung động mạch vành trái và phù hợp với phẫu thuật tái tưới máu có thể tiến hành trong vòng 18 giờ kể từ khi bị sốc tim, trừ khi bệnh nhân từ chối hay có chống chỉ định/không phù hợp với các thủ thuật can thiệp.

c. Điều trị tiếp theo: Khi bệnh nhân đã vào nằm viện:

- Chế độ vận động: Trong giai đoạn cấp hoặc chưa ổn định bệnh nhân cần bắt động tại giường. Bệnh nhân được điều trị tái tưới máu tốt mà không còn đau ngực thì sau đó 12 giờ có thể cho cử động nhẹ nhàng tại giường. Sau 24 giờ có thể cho vận động nhẹ nhàng và sau 48 giờ có thể cho đi bộ nhẹ tại phòng rồi tăng dần mức vận động để trở về bình thường.

- Chế độ dinh dưỡng: ăn nhẹ, tránh táo bón, chế độ ăn đủ năng lượng (1200 - 1800 calorie/ngày) ít cholesterol và muối.

- Duy trì các thuốc:

+ Các thuốc chống ngưng kết tiểu cầu (aspirin, ticlopidin, clopidogrel).

+ Heparin cần thiết khi có dùng thuốc tiêu huyết khối và khi can thiệp động mạch vành. Heparin không nên dùng kéo dài > 5 ngày.

+ Các thuốc kháng vitamin K đường uống chỉ dùng khi có kèm theo rung nhĩ hoặc có phình vách thất gây cục máu đông.

+ Các nitrat cải thiện tình trạng thiếu máu cục bộ, cải thiện triệu chứng và suy tim nếu có.

+ Các thuốc chẹn beta giao cảm: nên tiếp tục kéo dài (nếu không có các chống chỉ định).

+ Các thuốc ức chế men chuyển: nên cho sớm và bắt đầu liều nhỏ (trong vòng 24 giờ đầu). Chú ý huyết áp của bệnh nhân.

+ Thuốc an thần kinh.

+ Điều trị tích cực các yếu tố nguy cơ trong đó chú ý điều trị tốt đái tháo đường, rối loạn mỡ máu (nếu có) kèm theo.

1.2. LỊCH SỬ PHÁT TRIỂN CỦA STENT ĐỘNG MẠCH VÀNH

Sự ra đời của stent động mạch vành được coi là bước ngoặt trong lĩnh vực tim mạch can thiệp. Stent động mạch vành giúp làm giảm nguy cơ tắc mạch cấp tính do bóc tách thành mạch cũng như hiện tượng tái hẹp do phản ứng âm tính của thành động mạch sau khi nong động mạch vành bằng bóng đơn thuần. Nhưng thật không may, giống nong bóng đơn thuần, stent kim loại thường gây ra tình trạng tăng sinh quá mức lớp nội mạc, một phản ứng tự nhiên tương tự quá trình lành vết thương, dẫn tới hiện tượng tái hẹp sau đặt stent. Tỷ lệ tái hẹp có thể lên đến 30-40% [112]. Các nghiên cứu giải phẫu bệnh chỉ ra rằng sự hàn gắn của mạch máu sau khi đặt stent cũng tương tự hình thành sẹo vết thương, bao gồm sự kết dính tiểu cầu, lắng đọng fibrin và tập trung các tế bào viêm tại chỗ. Tiếp đến là hiện tượng tái nội mạc hoá, tăng sinh và di chuyển các tế bào cơ trơn thành mạch dẫn đến tăng sinh quá mức lớp áo trong mạch máu gây hiện tượng tái hẹp xảy ra trong vòng 3-6 tháng sau đặt stent, thậm chí còn kéo dài sau đó [130].

Stent động mạch vành phủ thuốc (DES) có tác dụng ức chế tăng sinh các tế bào cơ trơn thành mạch bằng cách giải phóng các thuốc ức chế phân bào, kết quả làm giảm tỷ lệ tái hẹp trên chụp mạch và tỷ lệ tái can thiệp tổn thương thủ phạm. Nhiều nghiên cứu lâm sàng so sánh trực tiếp giữa stent phủ thuốc Sirolimus và Palitaxel đã ủng hộ việc sử dụng rộng rãi loại stent này. Tuy nhiên dần dần thì stent phủ thuốc cũng bộc lộ điểm yếu là huyết khối muện sau can thiệp. Sinh bệnh học khẳng định nguyên nhân gây huyết khối muện liên quan đến sự hàn gắn mạch máu, phản ứng quá nhạy cảm, sự áp thành mạch không hoàn toàn do tái cấu trúc động mạch, hệ quả của các thuốc ức chế tăng sinh và ảnh hưởng của lớp polymer mang thuốc [84]. Để hạn chế các hiện tượng trên, stent phủ thuốc thế hệ thứ hai với thiết kế khung cobalt chromium, phủ thuốc ức chế chu trình tế bào có cải tiến (Everolimus và Zotalimus) trên nền lớp polymer tương thích sinh học. Khi so sánh với stent phủ thuốc thế hệ đầu tiên, stent phủ thuốc thế hệ hai tỏ ra không thua kém về

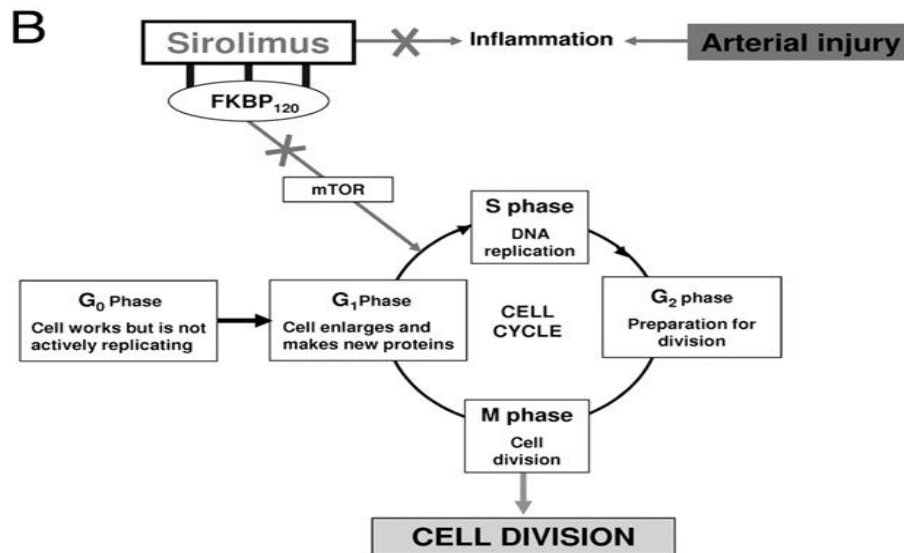
kết cục lâm sàng và cải thiện tình hình huyết khối [123]. Mặc dù đã có những tiến bộ trong lĩnh vực can thiệp tim mạch, từ bóng nong đến stent phủ thuốc thế hệ 2, nhưng những nghiên cứu về stent phủ thuốc không dừng lại. Công nghệ stent phủ thuốc trong tương lai sẽ phải đáp ứng được các mục tiêu, là vật liệu chống đỡ thành mạch giúp ngăn ngừa được các biến chứng sớm sau nong bóng đơn thuần, phải tiêu huỷ dần theo thời gian để trả lại chức năng tự nhiên của mạch máu và phải hạn chế tối đa tỷ lệ tái hẹp và huyết khối thông qua cơ chế giảm thiểu tối đa đáp ứng viêm, sự tăng sinh tế bào cơ trơn và sự hình thành mảng xơ vữa động mạch mới.

1.2.1. Stent kim loại thường

Stent kim loại thường được thiết kế với chức năng ngăn ngừa biến chứng bóc tách thành động mạch vành, tắc mạch cấp và tái cấu trúc bất lợi của thành mạch sau khi nong bóng. Ban đầu chúng được thiết kế bằng thép không rỉ với lõi nitinol, tự giãn nở hoặc được mang bằng bóng. Khảo sát giải phẫu bệnh tổn thương sau khi được đặt stent kim loại thường có sự hàn gắn của thành mạch máu tương tự quá trình hàn gắn vết thương [127]. Giai đoạn sớm, trong vòng 30 ngày sau đặt stent, có sự kết dính tiểu cầu, hình thành các cục máu đông nhỏ, lắng đọng fibrin, xâm nhập của các yếu tố viêm tại chỗ bao gồm bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào. Tế bào lympho T bắt đầu xâm nhập sau 2 tuần và kéo dài tới vài tháng. Sau khoảng 2-4 tuần, là sự di trú của các tế bào cơ trơn thành mạch, tăng sinh và hình thành các phức hợp (proteoglycan/typ 3 collagen). Quá trình sửa chữa mạch máu kết thúc bằng sự tái nội mạc hoá khoảng 3-4 tháng sau đặt stent. Sự hình thành lớp nội mạc mới đạt đỉnh vào tháng thứ 6-12, thể tích lớp nội mạc giảm đi, thay thế vào đó là collagen typ 1 và 3 [127]. Khoảng 30-40% các trường hợp hoạt hoá các tế bào cơ trơn thành mạch dẫn đến quá sản lớp áo trong mạch máu gây nên các triệu chứng lâm sàng của tái hẹp sau can thiệp cần phải điều trị can thiệp lại [21].

1.2.2. Stent phủ thuốc thế hệ 1

Stent kim loại thường đối diện với nguy cơ tái hẹp sau can thiệp lên đến 30-40% càng thôi thúc phát triển stent phủ thuốc có tác dụng ức chế quá sản lớp nội mạc mạch máu và tăng sinh tế bào cơ trơn. Stent có phủ một lớp polymer bền vững mang thuốc chống tăng sinh và giải phóng thuốc có kiểm soát. Stent phủ thuốc sirolimus (SES) có cấu tạo khung stent giống stent kim loại thường, phủ lớp polymer bền vững polyethylene-co-vinyl (PEVA) và poly n-butyl methacrylate (PBMA) giải phóng đến 80% thuốc sirolimus trong tháng đầu tiên.



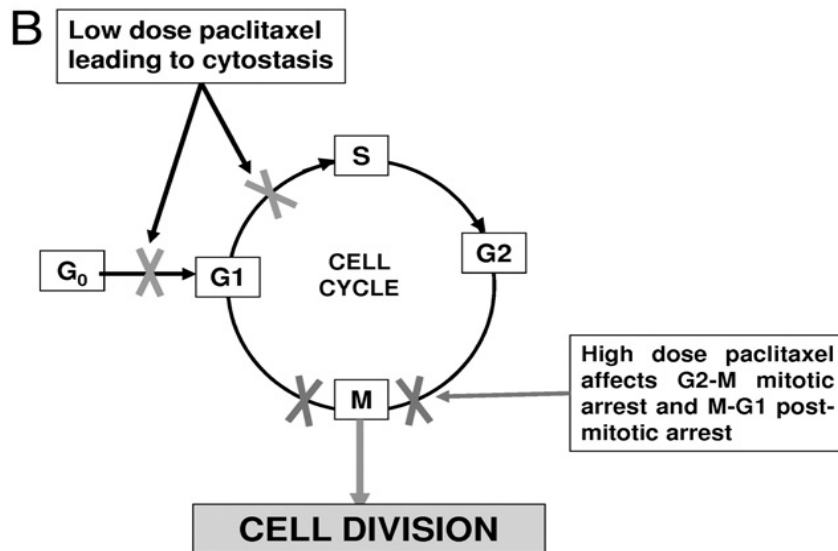
Hình 1.6. Cơ chế tác dụng của Sirolimus lên chu kỳ tế bào

*Nguồn: Braun-Dullaeus R.C. và cộng sự (1998) [30]

Sirolimus (rapamycin) là kháng sinh thuộc nhóm macrocyclic chiết xuất từ sự lên men của vi khuẩn *Streptomyces hygroscopicus* [74]. Năm 1999, cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã chấp nhận rapamycin trong điều trị chống thải ghép thận [125]. Sirolimus gắn với một receptor protein FKBP12 tạo thành phức hợp gắn và ức chế kinase có tên là mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Gắn kết này làm tăng nồng độ p27 bên

trong tế bào và đáp ứng này gây ức chế phức hợp CDKs (*cyclin-dependent kinase*). Bởi vì phức hợp CDKs là chìa khóa cấu thành sự phosphoryl hóa nhiễm sắc thể và tổng hợp protein do đó chu kỳ tế bào bị dừng ở cuối giai đoạn G₁ [30]. Kết quả cuối cùng của chu kỳ tế bào dừng ở giai đoạn G₁-S làm cho tế bào T, B và cơ trơn không tăng sinh. Sirolimus được coi là thuốc ổn định tế bào hơn là thuốc gây độc tế bào do đó khi điều trị bằng thuốc này các tế bào cơ trơn vẫn tồn tại.

Các thế hệ stent phủ thuốc paclitaxel (PES) có mang lớp polymer giải phóng thuốc chậm, dần được nghiên cứu công thức giải phóng thuốc trung bình cải thiện tỷ lệ tái hẹp và tái can thiệp tổn thương thủ phạm.



Hình 1.7. Cơ chế tác dụng của Paclitaxel lên chu kỳ tế bào

*Nguồn: Giannakakou P. và cộng sự (2001) [50]

Paclitaxel được chiết xuất từ cây thủy tùng Thái Bình Dương (tên khoa học: *Taxus brevifolia*) là loại thuốc được sử dụng nhiều nhất của nhóm này. Các loại thuốc khác như: Actinomycin D, ức chế tyrosin kinase, Angiopeptin, Batimastat, Perlecan, Flavopiridol. Sản phẩm Taxol[®] (Bristol-Myers Squibb) là thuốc điều trị đầu tiên của ung thư vú và ung thư buồng trứng. Cơ chế tác dụng của paclitaxel là tác động sự polymer hoá ống và kết quả là mất ổn định hệ vi cấu trúc hình ống (microtubules) [103], [138]. Vi cấu trúc ống là thành

phần của sợi phân bào cần thiết cho sự phân chia và giữ định dạng tế bào. Với liều cao, paclitaxel gây độc tế bào và chu kỳ tế bào dừng ở giai đoạn G_2 -M và M- G_1 . Với liều thấp, chu kỳ tế bào dừng ở giai đoạn giữa G_0 - G_1 và G_1 - G_2 , paclitaxel không gây độc tế bào và chỉ còn tác dụng ức chế tăng sinh và ức chế di trú [50].

Các nghiên cứu đầu tiên so sánh đối đầu giữa stent phủ thuốc thế hệ 1 với stent kim loại thường đã khẳng định stent phủ thuốc tốt hơn trong việc làm giảm có ý nghĩa tái hẹp sau can thiệp, ở nghiên cứu RAVEL là $< 10\%$ [81], ngoài ra còn được chứng minh ở các nghiên cứu SIRIUS [135] và TAXUS [58]. Vì vậy đến năm 2002/2003, cả stent phủ thuốc sirolimus và paclitaxel đều được sử dụng rộng rãi trên thị trường châu Âu và Bắc Mỹ.

Những thành công bước đầu của stent phủ thuốc thế hệ 1 đã ủng hộ cho loại stent này được sử dụng rộng rãi cho các tổn thương phức tạp bao gồm tổn thương tắc hoàn toàn mãn tính, tổn thương thân chung động mạch vành trái. Tuy nhiên dần lại lộ ra những điểm yếu của stent phủ thuốc thế hệ 1, mà theo dữ liệu từ một nghiên cứu lớn ở Thụy Điển và các nghiên cứu khác thì stent phủ thuốc thế hệ 1 lại gia tăng nguy cơ huyết khối muện. Các nghiên cứu về giải phẫu bệnh đã cho thấy nguy cơ tăng huyết khối muện gây tử vong ở stent phủ thuốc thế hệ 1 là do sự trì hoãn quá trình hàn gắn mạch máu cũng như sự tái nội mạc hoá thành mạch [62]. Có sự phát triển trong lòng lớp nội mạc tân tạo những yếu tố không ổn định như những mảng xơ vữa động mạch mới, được coi là một trong những nguyên nhân hình thành huyết khối muện [84]. Đáng chú ý là có những ca lâm sàng báo cáo về huyết khối muện sau 4 năm đặt stent phủ thuốc thế hệ 1 khiến việc sử dụng loại stent này giảm đáng kể vào năm 2007 do lo ngại về yếu tố an toàn. Các bác sĩ lâm sàng vì thế đã ủng hộ việc sử dụng kéo dài thuốc chống kết tập tiểu cầu kép sau 1 năm để hạn chế huyết khối muện [84]. Hiệp hội an toàn thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã yêu cầu tất cả các công ty sản xuất stent phủ thuốc phải hỗ trợ cho

các thử nghiệm lâm sàng về sử dụng thuốc chống kết tập tiểu cầu kép nhằm tìm ra thời gian điều trị tối ưu liệu pháp này trên bệnh nhân sau đặt stent phủ thuốc thế hệ 1. Tuy nhiên dữ liệu sau 5 năm theo dõi của nghiên cứu SCAAR lại cho kết quả là không có sự gia tăng huyết khối muện theo thời gian ở stent phủ thuốc so với stent kim loại thường [105].

1.2.3. Stent phủ thuốc thế hệ thứ 2

Mặc dù stent phủ thuốc thế hệ 1 có những tiến bộ vượt bậc so với stent kim loại thường, nhưng vẫn còn tồn tại nguy cơ huyết khối muện và khả năng triển khai do thanh giàng stent/polymer khá dày. Stent phủ thuốc thế hệ thứ 2 được thiết kế có cấu tạo thanh giàng/polymer mỏng hơn với lõi cobal chromium, phủ thuốc ức chế phân bào thế hệ mới (everolimus/zotarolimus) và lớp polymer mang thuốc tương thích sinh học hơn (fluoropolymer/phosphorylcholine). Trong khi stent phủ thuốc thế hệ 1 giải phóng thuốc trong thời gian dài thì stent phủ thuốc thế hệ thứ hai giải phóng thuốc trong thời gian ngắn hơn.

Stent phủ thuốc thế hệ 2 phủ thuốc everolimus bao gồm hai loại trên thị trường là Xience V (Abbott Vascular, CA, USA) và Promus (Boston Scientific, USA), có khả năng giải phóng đến 80% lượng thuốc everolimus trong vòng 1 tháng đầu và giải phóng hoàn toàn 100% lượng thuốc sau 4 tháng. Các thử nghiệm lâm sàng liên quan đến 2 loại stent này bao gồm SPIRIT I [123], SPIRIT II [109], SPIRIT III [117], SPIRIT IV [90], nghiên cứu mở bộ mã mở SPIRIT V [57] và nghiên cứu COMPARE [69]. Tất cả các thử nghiệm và nghiên cứu đều cho thấy giảm các biến cố tim mạch chính, tỷ lệ tái can thiệp và huyết khối trong stent ở stent phủ thuốc everolimus so với stent phủ thuốc palitaxel thế hệ 1 (PES). So sánh giữa hai loại stent phủ thuốc thế hệ 2 với nhau, nghiên cứu mang tên PLATINUM cho thấy stent Promus Element (Boston Scientific, Natick, Massachusetts) không kém hơn so với stent Xience V (Abbott Vascular, Santa Clara, California). Kết quả sau 3 năm

về tỷ lệ tái hẹp, tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim, tái can thiệp tổn thương đích và đặc biệt là tỷ lệ huyết khối trong stent là tương đương nhau [79]. Đây cũng chính là hai loại stent được sử dụng trong đề tài này.

Polymer tương thích sinh học là một cải tiến mới ở stent phủ thuốc thế hệ 2 với khả năng ái nước hơn và ít bám dính hồng cầu hơn so với polymer thế hệ trước. Những thử nghiệm trên thỏ cho thấy dạng polymer này hạn chế tối đa phản ứng viêm và lắng đọng fibrin sau 30 ngày. Stent Endeavor của Medtronic phủ thuốc zotarolimus trên nền polymer tương thích sinh học đã được nghiên cứu trong nhiều thử nghiệm lâm sàng bao gồm ENDEAVOR [133], ENDEAVOR II [48], ENDEAVOR III [64], SORT OUT III [73], ZEST [96] và nghiên cứu số bộ E-FIVE [61]. Kết quả các nghiên cứu đều cho thấy tỷ lệ các biến cố tim mạch chính (MACE), tỷ lệ tái can thiệp tổn thương thủ phạm và tái can thiệp động mạch vành thủ phạm thấp hơn, đặc biệt tỷ lệ huyết khối trong stent hiếm gặp ở nhóm đặt stent Endeavor. Stent phủ thuốc Zotarolimus thế hệ sau có tên là Resolute, mang lớp polymer tương thích sinh học ái nước, là hỗn hợp của chất polymer giống ở stent Endeavor và lõi ái nước giúp kéo dài thời gian giải phóng thuốc và cải thiện đáng kể khả năng ức chế sự quá sản lớp nội mạc mạch máu mới. Stent Resolute giải phóng 50% lượng thuốc sau 7 ngày và 85% lượng thuốc đến ngày thứ 60, so với stent Endeavor giải phóng đến 75% lượng thuốc chỉ sau 2 ngày. Sự thay đổi cơ chế giải phóng thuốc dẫn đến hiệu quả lâm sàng tương ứng, tỷ lệ tái can thiệp tổn thương thủ phạm (TLR) ở nhóm đặt stent Resolute là 12% so với nhóm đặt stent Endeavor là 16% sau 2 năm [120].

Một loại stent phủ thuốc thế hệ 2 cải tiến, còn được gọi là stent phủ thuốc thế hệ 3, thực chất chỉ khác về khung stent có lõi là platinum tăng khả năng quan sát trên màn hình, giảm bớt một số mắt liên kết khiến stent mềm mại hơn để đưa qua tổn thương cong queo, tuy nhiên hai đầu stent lại yếu hơn và dễ bị biến dạng khi có lực ép cơ học ở hai đầu. Kết quả nghiên cứu

PLATINUM liên quan đến loại stent này, stent Promus Element (Boston Scientific, USA), khi so sánh với stent Xience V là tương đương nhau sau 3 năm theo dõi [119].

Mặc dù lớp polymer mang thuốc ở stent phủ thuốc thế hệ 1 và thế hệ 2 được cho là khá tương thích về sinh học nhưng chúng vẫn tồn tại theo thời gian sau khi tất cả thuốc đã được giải phóng hết. Những báo cáo ghi nhận có tình trạng phản ứng quá mức với lớp polymer mang thuốc, tái cấu trúc dương tính mạch máu xảy ra ở những trường hợp stent phủ thuốc không áp hoàn toàn vào thành mạch, đã đưa ra giả thuyết về ảnh hưởng của lớp polymer tồn tại vĩnh viễn đến hiện tượng huyết khối muộn trong stent phủ thuốc. Hơn nữa các nghiên cứu bệnh học khác còn chỉ ra những bất lợi của khung kim loại như tình trạng viêm mãn tính, hình thành mạch tân tạo, tái hẹp, tắc các nhánh bên và huyết khối muộn trong stent [84]. Vì vậy ý tưởng sử dụng lớp polymer mang thuốc tự tiêu theo thời gian cũng như khung stent cấu tạo bằng polymer tự tiêu ra đời nhằm giảm thiểu những phản ứng bất lợi giữa mạch máu với khung kim loại và lớp polymer mang thuốc.

1.2.4. Stent phủ thuốc có polymer mang thuốc tự tiêu theo thời gian

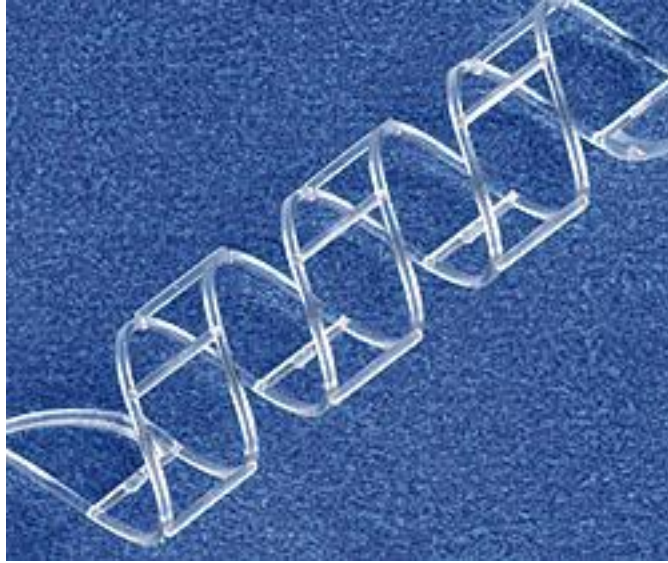
Xuất phát từ ý tưởng cải tiến lớp polymer mang thuốc tự tiêu theo thời gian mà những chiếc stent phủ thuốc trên nền polymer tự tiêu đầu tiên xuất hiện được đưa vào nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng và áp dụng trong thực hành hàng ngày. Loại thuốc sử dụng không có gì khác so với stent phủ thuốc thế hệ 2, duy chỉ có cải tiến về cách phủ thuốc cũng như lớp polymer mang thuốc.

Trước đây, trong những năm nửa đầu thế kỷ 20, vật liệu polymer được tổng hợp từ acid glycolic và các acid có gốc α -hydroxy khác nhưng đã nhanh chóng bị cấm sản xuất vì những nguy cơ bất ổn định khi sử dụng lâu dài trong nhiều ngành công nghiệp [27]. Tuy nhiên cũng chính nhờ sự bất ổn định đó mà các loại polymer có khả năng tự tiêu, được tổng hợp chủ yếu từ acid lactic

và acid glycolic, ngày càng chứng minh được tầm quan trọng đặc biệt là trong ngành công nghiệp y dược. Trong những năm 1960, lần đầu tiên chỉ khâu y tế bằng polymer được sử dụng trong phẫu thuật [52]. Kể từ đó các sản phẩm khác nhau được tổng hợp từ acid glycolic và acid lactic cũng như từ một số vật liệu khác bao gồm poly(dioxanone), poly(trimethylene carbonate) copolymers, poly(ϵ -caprolactone) homopolymers và copolymers được chấp nhận dùng cho thiết bị y tế. Cho đến nay các nhà nghiên cứu vẫn không ngừng thử nghiệm để tìm ra các chất liệu polymer tự tiêu khác [27].

Các polymer tự tiêu có thể là tự nhiên hoặc tổng hợp. Nói chung các loại polymer tổng hợp thường có ưu điểm hơn polymer tự nhiên bởi chúng được làm để có đặc tính đa dạng hơn và mặc dù bị chia nhỏ ra vẫn giữ được tính ổn định. Polylactide và Polyanhydride là hai dạng polymer tự tiêu được áp dụng chủ yếu để giải phóng thuốc và chúng hiện được sử dụng để chế tạo những chiếc stent động mạch vành phủ thuốc thế hệ mới. Polylactide có sức căng thấp, khả năng kéo giãn cao và thời gian phân huỷ rất nhanh. Những đặc tính này rất thích hợp cho thiết kế hệ thống giải phóng thuốc trong y học. Polyanhydrides được tổng hợp từ quá trình dehydrat hoá của hai phân tử acid anhydride bằng quá trình nóng chảy và ngưng tụ nhiều lần. Thời gian phân huỷ hoàn toàn của loại polymer này được điều chỉnh từ vài ngày đến vài năm tùy mục đích sử dụng [27].

Sự phân huỷ của hai loại polymer này đều dựa trên cơ chế xói mòn bề mặt hoàn toàn tương tự như trong nghiên cứu in vivo. Chính vì vậy, cho đến bây giờ chỉ duy nhất chúng được FDA Hoa Kỳ chấp nhận cho mục đích làm vật liệu giải phóng thuốc. Cơ chế giải phóng thuốc tập trung được áp dụng trong các loại stent động mạch vành phủ thuốc có polymer tự tiêu. Theo đó thuốc chỉ được phủ trên phần polymer tiếp xúc trực tiếp với thành mạch, nhờ đó nồng độ thuốc tại vị trí mạch máu bị tổn thương là cao nhất, đồng thời giảm thiểu nguy cơ ngộ độc hệ thống thuốc ức chế tăng sinh.



Hình 1.8. Khung polymer tự tiêu được kết hợp từ polylactide và trimethylene carbonate

*Nguồn : Barrows T. (1986) [27]

1.2.5. Stent động mạch vành tự tiêu sinh học

Bước tiến cuối cùng của stent động mạch vành là thế hệ stent tự tiêu sinh học, biến mất hoàn toàn sau 18-24 tháng, trả lại chức năng sinh lý cho mạch máu trong khi vẫn duy trì được khả năng chống đỡ lâu dài. Igaki và Tamai là những người tiên phong phát triển những chiếc stent polymer tự tiêu hoàn toàn bằng chất liệu poly-L-lactic acid (PLLA) với độ dày khung stent là 170 μ m, có tên Igaki-Tamai, công nghệ của Nhật Bản. Nghiên cứu đầu tiên trên người tiến hành vào năm 2000 với 25 stent được đặt cho 15 bệnh nhân. Kết quả theo dõi sau 6 tháng dựa trên chụp mạch và siêu âm trong lòng mạch (IVUS) cho thấy tỷ lệ tái hẹp và tái can thiệp mạch đích là chấp nhận được (6,7%: 1/15 bệnh nhân) và không có trường hợp nào tử vong hay huyết khối trong stent [121]. Kết quả theo dõi dài hơn trong 10 năm, không thấy có hiện tượng tái cấu trúc âm tính của mạch máu một cách có ý nghĩa, tuy nhiên tỷ lệ biến cố tim mạch chính (MACE) lại khá cao (50%) và có đến 2 trường hợp xác định huyết khối chắc chắn trong stent [91].

Ý tưởng này tiếp tục được thừa nhận và phát triển bởi công ty Abbott Vascular (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) trong việc sản xuất những chiếc giá đỡ động mạch vành phủ thuốc tự tiêu theo thời gian. Khung giá đỡ này được thiết kế bằng poly-L-lactic acid (PLLA), có sức chống đỡ tốt trong khi lớp polymer poly-D,L-lactic acid (PDLLA) có tác dụng giải phóng có kiểm soát thuốc chống tăng sinh everolimus. Cả hai thành phần PLLA và PDLLA đều bị phân huỷ và chỉ để lại hai điểm đánh dấu nhỏ bằng platinum ở hai đầu khung. Để gia tăng sức chống đỡ cơ học giống như stent phủ thuốc bằng kim loại, chúng được thiết kế thanh giằng có chiều dày đến 150µm, làm ảnh hưởng nhiều đến khả năng đẩy khung qua những tổn thương cong queo vôi hoá [93], [94]. Những nghiên cứu đầu tiên trên động mạch vành của lợn cho kết quả sau 1 tháng và 3 năm là không kém hơn stent phủ thuốc sirolimus với polymer bền vững về tỷ lệ tăng sinh nội mạc cũng như phản ứng viêm tại chỗ. Thời gian để khung polymer tiêu huỷ hoàn toàn là 2 năm. Khảo sát mô bệnh học cho thấy khung stent biến mất được thay thế bằng một mạng lưới proteoglycan dày đặc [129].

Thử nghiệm đầu tiên trên người có tên ABSORB I (nhóm A) là nghiên cứu mã mở, tiến cứu tiến hành trên 30 bệnh nhân đau thắt ngực ổn định, không ổn định hoặc thiếu máu cơ tim thể cầm lặng và chỉ có 1 tổn thương mới (type B1 và B2) mà được can thiệp đặt 1 stent kích thước 3.0x12mm hoặc 3.0x18mm. Sau 5 năm không có trường hợp nào phải tái can thiệp tổn thương thủ phạm hay tử vong tim mạch [92]. Theo dõi bằng OCT (chụp cắt lớp điện toán quang học) cho thấy toàn bộ khung stent đã bị phân huỷ và tỷ lệ mất lòng mạch muộn là 10% và phục hồi chức năng tự nhiên của mạch máu. Nghiên cứu ABSORB I (nhóm B) thực hiện trên những chiếc khung tự tiêu có cải tiến về cấu trúc thanh giằng và polymer mang thuốc. 101 bệnh nhân được làm IVUS hoặc OCT nhiều lần trong thời gian 3 năm. Toàn bộ 100% trường hợp được đặt stent thành công, trong đó có nhiều tổn thương phức tạp hơn

nhóm A. Kết quả sau 2 năm tương tự kết quả nghiên cứu SPIRIT tiến hành trên stent Xience V, không có tử vong tim mạch, 3% nhồi máu cơ tim không Q, 6% tái can thiệp tổn thương đích và không có trường hợp nào huyết khối [53], [108]. Các nghiên cứu tiếp theo bao gồm ABSORB EXTEND với nhiều tổn thương phức tạp hơn và stent chồng nhau. Nghiên cứu ABSORB II tiến hành ở châu Âu là thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh với stent Xience Prime tập trung đánh giá chức năng sinh lý của mạch vành trước và sau khi stent biến mất. Năm 2013 là nghiên cứu ABSORB III lần đầu tiên tiến hành tại Mỹ so sánh với stent Xience nhằm đánh giá tỷ lệ thất bại can thiệp sau 1 năm. Trong các nghiên cứu này, bệnh nhân đều được dùng thuốc kháng tiểu cầu kép trong 1 năm, liên quan đến việc kích thước khung stent lớn hơn so với các stent phủ thuốc cùng thời điểm.

Một loại stent tự tiêu mới với lõi magie có chiều dày khung magie là $165\mu\text{m}$ và 10% diện tích bề mặt stent không phủ thuốc (tương tự các stent có khung bằng kim loại thế hệ trước) được phát triển bởi công ty Biotronik. Kết quả ngay sau khi đặt stent đầy hứa hẹn được thể hiện trong nghiên cứu DREAMS, một nghiên cứu tiến cứu, không ngẫu nhiên, đa trung tâm [60]. Tuy nhiên việc khung stent nhanh chóng bị tiêu hủy dẫn đến giảm tính toàn vẹn và khả năng chống đỡ của stent. Vì vậy mà một số nghiên cứu đầu tiên về loại stent này cho kết quả gia tăng tỷ lệ tái hẹp so với stent kim loại thường [47], [132].

1.3. NHỮNG NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN STENT PHỦ THUỐC BIOLIMUS A9 CÓ POLYMER TỰ TIÊU TRONG ĐIỀU TRỊ CAN THIỆP BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG ĐỘNG MẠCH VÀNH CẤP

Công nghệ stent phủ thuốc bao gồm khung stent bằng kim loại, lớp polymer mang thuốc chống tăng sinh và hệ thống đưa stent, các thành phần này gần như là tách biệt trong hệ thống stent. Những hiểu biết gần đây về cơ chế tái hẹp cho phép thiết kế các thành phần này đồng bộ hơn trong một cấu

trúc stent, mở ra những cải tiến mới trong công nghệ stent phủ thuốc. Stent Biomatrix và stent Nobori phủ thuốc Biolimus A9 trên nền polymer tự tiêu polylactic a xít. Biolimus A9 với dược động học cải tiến sở hữu hai thành phần chống viêm và chống tăng sinh. Công nghệ phủ thuốc áp thành không đối xứng của stent Biomatrix cũng như stent Nobori chỉ cho phép thuốc Biolimus A9 giải phóng trực tiếp lên thành mạch máu trong khi lớp polymer bị tiêu huỷ bởi các mô xung quanh. Lớp polymer mang thuốc là a xít polylactic sẽ bị phân huỷ thành nước và CO₂ trong vòng 9 tháng sau đặt stent. Mặc dù có thiết kế và công nghệ phủ thuốc cải tiến nhưng thời gian phân huỷ của lớp polymer tự tiêu còn khá dài, nguy cơ huyết khối vì vậy vẫn còn tiềm ẩn khi mà lớp polymer chưa hoàn toàn biến mất. Chính vì vậy các stent phủ thuốc có polymer tự tiêu thế hệ sau ngày càng cải tiến để rút ngắn thời gian tiêu huỷ của lớp polymer mang thuốc, thậm chí chỉ 30 ngày đồng thời với việc thuốc phủ được giải phóng hoàn toàn. Các nghiên cứu lâm sàng về stent phủ thuốc Biolimus A9 có polymer tự tiêu đã bước đầu chứng tỏ những hiệu quả trong việc hạn chế huyết khối muộn và rất muộn, đang trở thành những chủ đề của nhiều thử nghiệm lâm sàng tiếp theo [56].

1.3.1. Stent phủ thuốc Biolimus A9 có polymer tự tiêu trong điều trị can thiệp động mạch vành qua da nói chung

Khi những chiếc stent phủ thuốc sử dụng polymer tự tiêu theo thời gian xuất hiện trên thị trường, đã có nhiều ý kiến về việc áp dụng chúng trên lâm sàng. Nhiều câu hỏi đặt ra về tính an toàn và hiệu quả của chúng đối với bệnh nhân. Tuy nhiên một số thử nghiệm lâm sàng so sánh chúng với stent phủ thuốc thế hệ 2 đã cho kết quả khả quan không thua kém gì stent phủ thuốc thế hệ 2 trên các bệnh nhân Hội chứng động mạch vành cấp không ST chênh và cả Nhồi máu cơ tim có ST chênh. Tại Việt Nam cho đến nay chưa thấy có báo cáo nào liên quan đến loại stent này, chủ yếu là các nghiên cứu trên thế giới.

Nghiên cứu đầu tiên trên người đánh giá hiệu quả của stent phủ thuốc có polymer tự tiêu được tiến hành tại 3 trung tâm (2 ở Đức và 1 ở Brazil) đã so sánh 80 bệnh nhân được đặt stent này với 40 bệnh nhân được đặt stent kim loại thường [38]. Bệnh nhân được đặt stent phủ thuốc biolimus A9 (thuộc họ sirolimus) với lớp polymer tự tiêu biến đổi hoàn toàn thành acid lactic sau 6-9 tháng, có tên thương mại là Biomatrix. Kết quả là sau 6 tháng theo dõi, tỷ lệ mất lòng mạch muện giảm rõ rệt so với stent kim loại thường, cả trong stent (0.26 ± 0.43 so với $0.74 \pm 0.45\text{mm}$, $p < 0.001$) và trong đoạn mạch (0.14 ± 0.45 so với $0.4 \pm 0.41\text{mm}$, $p = 0.004$). Tỷ lệ tái hẹp trong stent là 3.9% ở nhóm stent phủ thuốc có polymer tự tiêu và 7.7% ở nhóm stent kim loại thường ($p = 0.04$). Đánh giá trên IVUS cho thấy đặt stent Biomatrix làm giảm 10 lần phần trăm stent bị tắc ($3.2 \pm 2.5\%$ so với $32 \pm 18\%$, $p < 0.001$).

Nghiên cứu tiếp theo được thiết kế nhằm so sánh stent Nobori với stent Cypher. Đây là một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đầu tiên tiến hành trên 335 bệnh nhân (198 Nobori và 137 Cypher) tại 15 trung tâm của Nhật Bản. Bệnh nhân với các tổn thương mới xuất hiện ở một hoặc hai nhánh ĐMV được tuyển chọn vào nghiên cứu. Tiêu chí chính là tỷ lệ bệnh nhân không bị thất bại sau can thiệp tổn thương đích (TLF), tổng hợp các biến cố tử vong tim mạch, NMCT và tái can thiệp mạch đích sau 9 tháng. Kết quả nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân không bị thất bại sau can thiệp tổn thương đích là 92.6% ở nhóm Nobori và 93.8% ở nhóm Cypher (p không kém hơn < 0.001). Tương tự, chỉ số mất lòng mạch muện trong stent là $0.12 \pm 0.3\text{mm}$ và $0.14 \pm 0.34\text{mm}$ ở nhóm Nobori và nhóm Cypher. Tỷ lệ tái can thiệp tổn thương đích ở nhóm Nobori là 0.5% và ở nhóm Cypher là 3.9% ($p=0.04$). Không ghi nhận trường hợp nào hẹp nào chắc chắn hoặc có thể bị huyết khối trong stent [63].

COMPARE II là một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm của 2700 bệnh nhân với thiết kế nghiên cứu nhằm chứng minh stent phủ biolimus (Nobori, Terumo) không kém hơn stent phủ everolimus (Xience/Promus). Không có sự

khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ các biến cố giữa stent Nobori và stent phủ thuốc everolimus và ranh giới đạt được sự không kém hơn là 4%. Cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa về tiêu chí chính bao gồm tử vong tim mạch và NMCT không tử vong giữa hai nhóm điều trị (5.2% so với 4.8%, $p=0.69$), tỷ lệ huyết khối trong stent chắc chắn và có thể theo định nghĩa ARC cũng tương tự nhau và tỷ lệ tái can thiệp mạch đích cũng như nhau ở cả hai nhóm được đặt Nobori và Xience/Promus [97], [111].

Năm 2012, kết quả của một phân tích gộp từ 3 thử nghiệm lâm sàng lớn là ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4 và LEADERS với tổng số 4062 bệnh nhân đã thể hiện rõ hiệu quả của Stent phủ thuốc có polymer tự tiêu. Thời gian theo dõi các biến cố lâm sàng lên đến 4 năm và có sự đồng nhất về phương pháp nghiên cứu của cả 3 thử nghiệm lâm sàng. Trong số 4063 bệnh nhân được can thiệp, 2358 bệnh nhân được đặt stent phủ thuốc có polymer tự tiêu (sirolimus, $n=1501$ và biolimus, $n=857$) và 1704 bệnh nhân được đặt stent phủ sirolimus có polymer bền vững. Tỷ lệ tái can thiệp tổn thương đích (TLR) thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân được đặt DES có polymer tự tiêu so với nhóm bệnh nhân được đặt DES có polymer bền vững (HR 0.82, 95%CI 0.68-0.98, $p=0.029$). Ngoài ra tỷ lệ huyết khối trong stent cũng giảm một cách có ý nghĩa ở những bệnh nhân được đặt DES có polymer tự tiêu (HR 0.56, 95%CI 0.35-0.9, $p=0.015$), chủ yếu là do tỷ lệ huyết khối rất muộn thấp. Trong suốt thời gian theo dõi từ 1-4 năm, tỷ lệ xuất hiện NMCT thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm đặt DES có polymer tự tiêu so với nhóm đặt DES có polymer bền vững (HR 0.59 95%CI 0.73-0.95 $p=0.031$) [31], [114], [136].

Cùng năm 2012, nghiên cứu BEACON II tiến hành trên những bệnh nhân đau thắt ngực ổn định và hội chứng động mạch vành cấp được đặt stent Biomatrix (stent phủ thuốc biolimus A9 trên nền polymer tự tiêu) được công bố kết quả sau 2 năm, tỷ lệ biến cố tim mạch chính MACE là 7,1%, trong đó tử vong tim mạch 2,7%, nhồi máu cơ tim 2,7% và tái can thiệp tổn thương thủ

phạm (TLR) là 2,6%. Tỷ lệ can thiệp tổn thương thủ phạm thất bại (TLF) là 3,5% và 5,7% sau thời gian theo dõi 1 và 2 năm [104].

Nghiên cứu SORT OUT VI so sánh đối đầu giữa stent phủ thuốc biolimus A9 có polymer tự tiêu với stent phủ thuốc zotarolimus có polymer bền vững. Các tiêu chí đánh giá chính sau 12 tháng bao gồm tổng hợp các tiêu chí an toàn (tử vong tim mạch và nhồi máu cơ tim liên quan đến mạch thủ phạm) và tiêu chí hiệu quả (tái can thiệp tổn thương đích). Kết quả là không có sự khác biệt giữa hai loại stent về các tiêu chí an toàn và hiệu quả đã nêu [100].

1.3.2. Stent phủ thuốc Biolimus A9 có polymer tự tiêu trong điều trị can thiệp bệnh nhân Hội chứng mạch vành cấp

Chứng minh hiệu quả của stent phủ thuốc có polymer tự tiêu ở những bệnh nhân NMCT cấp được can thiệp, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên COMFORTABLE AMI đã tiến hành trên những bệnh nhân NMCT cấp được điều trị stent phủ thuốc biolimus có polymer tự tiêu so sánh với stent kim loại thường tại 11 trung tâm ở châu Âu trong vòng từ tháng 9 năm 2009 đến tháng 11 năm 2011. Tổng số 1161 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên 1:1 (575 bệnh nhân được đặt stent phủ biolimus có polymer tự tiêu và 582 bệnh nhân được đặt stent thường), theo dõi các biến cố lâm sàng sau 1 và 12 tháng. Kết quả là sau 1 năm, biến cố tim mạch chính xảy ra ở 24 bệnh nhân (4.3%) điều trị stent phủ biolimus có polymer tự tiêu và 49 bệnh nhân (8.7%) điều trị stent kim loại thường (HR 0.49, 95%CI 0.3-0.8, p=0.04). Sở dĩ có sự khác biệt là do những bệnh nhân được đặt stent phủ biolimus có polymer tự tiêu giảm được nguy cơ NMCT tái phát liên quan đến mạch vành thủ phạm và giảm nguy cơ tái can thiệp tổn thương đích (TLR). Tuy nhiên không có sự khác biệt giữa hai nhóm về tử vong do tim mạch (16 [2.9%] và 20 [3.5%], p=0.53) cũng như huyết khối chắc chắn trong stent (5 [0.9%] so với 12 [2.1%], HR 0.42; 95%CI 0.15-1.19, p=0.1) [99].

Nghiên cứu LEADERS là một nghiên cứu lớn nhằm so sánh đối đầu trực tiếp giữa stent phủ thuốc biolimus A9 có polymer tự tiêu (Biomatrix) với stent kinh điển, phủ thuốc sirolimus có polymer bền vững, stent Cypher. Đây là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, thiết kế nhằm chứng minh Biomatrix không kém hơn Cypher. Tổng cộng 1707 bệnh nhân bao gồm cả bệnh động mạch vành mạn tính và hội chứng động mạch vành cấp được chia thành hai nhóm ngẫu nhiên với tỷ lệ 1:1 và được đánh giá các tiêu chí chính bao gồm tử vong tim mạch, NMCT, tái can thiệp mạch đích khi có triệu chứng lâm sàng. Sau 1 năm theo dõi, stent Biomatrix không kém hơn stent Cypher. Các tiêu chí chính đều tương tự nhau ở cả hai nhóm [136]. Tiêu chí về chụp mạch đánh giá chỉ số mất lòng mạch muộn cũng tương tự nhau ($0.13 \pm 0.46\text{mm}$ với Biomatrix so với $0.19 \pm 0.5\text{mm}$ với Cypher, $p = 0.34$). Tỷ lệ huyết khối trong Stent cũng như nhau ở mọi thời điểm theo định nghĩa ARC [136]. Năm 2012, kết quả theo dõi sau 5 năm đã được công bố tại Hội nghị tim mạch can thiệp thế giới. Theo đó, stent phủ thuốc biolimus có polymer tự tiêu không thua kém stent phủ thuốc sirolimus có polymer bền vững. Các tiêu chí đánh giá về tử vong chung, tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim đều tỏ ra có ưu thế hơn ở stent Biomatrix, đặc biệt nguy cơ huyết khối muộn và rất muộn, một biến cố nặng gặp chủ yếu ở stent phủ thuốc, giảm đến 80% ở nhóm Biomatrix. Nhờ vậy mà tỷ lệ chung các biến cố tim mạch cũng giảm có ý nghĩa so với stent Cypher [110]. Kết quả ở phân nhóm bệnh nhân Hội chứng mạch vành cấp không ST chênh và Nhồi máu cơ tim có ST chênh, sau 2 năm theo dõi, tỷ lệ biến cố tim mạch chính (MACE) thấp hơn so với stent Cypher, đặc biệt thấp hơn một cách có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân Nhồi máu cơ tim cấp ST chênh lên. Riêng ở nhóm bệnh nhân bị NMCT có ST chênh, stent Biomatrix tỏ ra ưu việt hơn stent Cypher về làm giảm tỷ lệ các biến cố tim mạch (8.1% so với 19.3%, $p < 0.01$). Đặc biệt là không có trường hợp nào bị huyết khối rất muộn trong stent ở nhóm đặt Biomatrix (trong khi nhóm đặt Cypher có 2 trường

hợp) sau khi dùng liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép. Điều đáng chú ý quan trọng là các biến cố, đặc biệt là huyết khối trong stent rất ít xảy ra ở cả hai nhóm nghiên cứu [136].

Nobori 2 là một nghiên cứu tiến hành trên 3067 bệnh nhân được đặt stent Nobori (thiết kế giống hệt stent Biomatrix, phủ thuốc biolimus A9 và polymer tự tiêu) tại 125 trung tâm ở châu Âu, châu Á và châu Phi. Bệnh nhân được tự động chia vào hai nhóm nghiên cứu dựa trên đặc điểm của tổn thương và đặc tính lâm sàng. Nhóm bệnh nhân đơn giản bao gồm những bệnh nhân có các đặc tính lâm sàng và tổn thương ĐMV tương tự các bệnh nhân được tuyển chọn vào những thử nghiệm lâm sàng chủ yếu của stent Nobori. Trong khi đó, nhóm bệnh nhân phức tạp bao gồm những bệnh nhân không có đầy đủ các tiêu chuẩn của nhóm đơn giản, trong đó bao gồm các bệnh nhân bị Hội chứng động mạch vành cấp. Tiêu chí chính là tỷ lệ thất bại sau can thiệp tổn thương đích (TLF-Target Lesion Failure) sau 12 tháng can thiệp bao gồm tử vong tim mạch, NMCT liên quan đến mạch đã đặt stent và tái can thiệp tổn thương đích (TLR) gây thiếu máu cơ tim. Ở nhóm bệnh nhân Hội chứng mạch vành cấp, kết quả sau 3 năm cho thấy tỷ lệ thất bại sau can thiệp tổn thương đích là 3,3% [41].

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Gồm 227 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là hội chứng động mạch vành cấp bao gồm cơn đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không ST chênh và nhồi máu cơ tim ST chênh được điều trị can thiệp bằng đặt stent phủ thuốc có polymer tự tiêu và stent phủ thuốc có polymer bền vững tại khoa Tim mạch can thiệp bệnh viện Hữu nghị từ tháng 10/2010 đến tháng 12/2012.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Tất cả bệnh nhân vào điều trị tại bệnh viện Hữu nghị có chẩn đoán cơn đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim cấp ST chênh và NMCT cấp ST không chênh có chỉ định chụp và can thiệp động mạch vành qua da.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

** Loại trừ khỏi nghiên cứu những bệnh nhân*

- BN bị NMCT cấp có shock tim nặng phải thở máy.
- Có chống chỉ định dùng các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu như aspirin, clopidogrel...
- Mới bị tai biến mạch não, hoặc xuất huyết tiêu hoá trong vòng 3 tháng.
- Suy thận nặng, suy gan nặng...
- Có bệnh đi kèm nặng như: ung thư giai đoạn cuối, hôn mê do đái tháo đường...
- Những bệnh nhân chỉ can thiệp bằng bóng đơn thuần.
- Hẹp thân chung ĐMV trái > 50%.
- Bệnh nhiều nhánh ĐMV, trong đó động mạch chủ phạm có dòng chảy TIMI-3 và bệnh nhân đã hết đau ngực trên lâm sàng.
- Động mạch chủ phạm hẹp dưới 70% và đạt dòng chảy TIMI-3.
- Động mạch chủ phạm chỉ tưới máu một diện nhỏ cơ tim.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không phân bổ ngẫu nhiên, có theo dõi dọc.

2.2.2. Phương pháp lựa chọn đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện, theo trình tự thời gian. Các bệnh nhân được chẩn đoán Hội chứng động mạch vành cấp có chỉ định chụp và can thiệp động mạch vành qua da thoả mãn các tiêu chuẩn được lựa chọn.

Chúng tôi lựa chọn stent đặt cho bệnh nhân tùy thuộc vào đường kính mạch tham khảo và chiều dài tổn thương phù hợp với từng loại stent. Hai loại stent được sử dụng trong nghiên cứu là stent phủ thuốc Everolimus trên nền polymer tương thích sinh học bền vững (stent Xience V, Xience Prime, Abbott Vascular, Hoa kỳ), được coi là stent tiêu chuẩn, và stent phủ thuốc Biolimus A9 công nghệ áp thành trên nền polymer tự tiêu theo thời gian (stent Biomatrix, Biosensor, USA hoặc stent Nobori, Terumo, Japan).

Tổng số có 227 bệnh nhân được đặt stent trong thời gian nghiên cứu, trong đó có 122 bệnh nhân được đặt stent phủ thuốc Biolimus A9 trên nền polymer tự tiêu theo thời gian và 105 bệnh nhân được đặt stent phủ thuốc Everolimus trên nền polymer bền vững. Tất cả 227 bệnh nhân đều được theo dõi sau can thiệp đến 12 tháng. Chúng tôi phân tích các đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và hình ảnh tổn thương động mạch vành của tất cả bệnh nhân Hội chứng động mạch vành cấp được đặt stent, sau đó đi sâu phân tích đặc điểm can thiệp, kết quả can thiệp, kết quả sau can thiệp và sau 12 tháng của những bệnh nhân được đặt stent phủ thuốc Biolimus A9 trên nền polymer tự tiêu theo thời gian. Chúng tôi cũng tham khảo kết quả điều trị can thiệp của những bệnh nhân được đặt stent phủ thuốc có polymer bền vững và so sánh kết quả với nhóm này về tỷ lệ tái hẹp, tỷ lệ tái can thiệp tổn thương đích (TLR), tỷ lệ tái can thiệp mạch vành đích (TVR) và các biến cố tim mạch chính (MACE).

2.2.3. Quy trình chụp và can thiệp động mạch vành qua da

2.2.3.1. Quy trình chuẩn bị bệnh nhân trước can thiệp

Bệnh nhân nghiên cứu được hỏi tiền sử, bệnh sử và khám lâm sàng kỹ lưỡng, đặc biệt chú ý dấu hiệu đau thắt ngực, tần suất và tính chất cơn đau. Kiểm tra nhịp tim, huyết áp, đánh giá mức độ suy tim trong giai đoạn cấp của NMCT có ST chênh theo phân độ Killip, đánh giá mức độ NYHA đối với bệnh nhân NMCT không ST chênh và Cơn đau thắt ngực không ổn định.

Bệnh nhân được làm đầy đủ một số xét nghiệm cơ bản như: Công thức máu, men tim Creatine Kinase (CK), CK-MB và Troponin T, đường máu, điện giải đồ, phức hợp lipid máu, urê, creatinin máu, men gan (GOT, GPT), điện tâm đồ, siêu âm Doppler tim trước và sau can thiệp.

Tất cả bệnh nhân đều được sử dụng thuốc chống đông Lovenox 40mg tiêm dưới da ngày 2 lần cách nhau mỗi 12h, dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu kép, liều nạp Plavix 300mg và Aspepic 100mg trước can thiệp. Ngoài ra bệnh nhân được điều trị các thuốc khác dựa trên các bệnh mãn tính kèm theo như tiểu đường, tăng huyết áp, rối loạn chuyển hoá lipid, bảo vệ dạ dày bằng thuốc ức chế bơm proton.

Bệnh nhân và gia đình được bác sĩ can thiệp giải thích kỹ về lợi ích cũng như các nguy cơ của thủ thuật chụp và can thiệp động mạch vành qua da, chi phí thủ thuật, lựa chọn loại stent động mạch vành và ký cam đoan tiến hành thủ thuật trong hồ sơ bệnh án.

Việc chụp và can thiệp ĐMV tiến hành tại khoa Tim mạch can thiệp của bệnh viện Hữu Nghị.

2.2.3.2. Quy trình chụp và can thiệp động mạch vành qua da

Mở đường vào động mạch đùi hoặc động mạch quay phải. Những trường hợp thất bại đường vào động mạch quay phải và động mạch đùi chúng tôi chuyển sang động mạch quay trái.

Heparin không phân đoạn với liều 70-100 đơn vị/kg tiêm qua dụng cụ mở đường vào động mạch hoặc tiêm tĩnh mạch ngay khi bắt đầu thủ thuật.

Dùng ống thông chẩn đoán tiến hành chụp hệ động mạch vành 2 bên.

Nhánh ĐMV thủ phạm được xác định dựa vào biến đổi vùng thiếu máu trên điện tim, dựa vào tính chất mảng xơ vữa qua hình ảnh chụp mạch, dòng chảy động mạch vành. Sau đó catheter trợ giúp can thiệp động mạch vành được cài vào vị trí động mạch vành thủ phạm để tiến hành can thiệp (Hình 2.1).

Thuốc nitroglycerin với liều 100-200 μg có thể được bơm qua ống thông can thiệp vào ĐMV (nếu cần) để làm giãn ĐMV, giúp đánh giá chính xác đường kính của nhánh ĐMV cần can thiệp.

Một dây dẫn mềm được đưa qua nhánh ĐMV bị hẹp, hoặc tắc để đến tận đoạn xa của ĐMV. Điều quan trọng là phải đưa dây dẫn rất nhẹ nhàng và phải đảm bảo đầu của dây dẫn phải ở trong lòng thật của ĐMV. Dây dẫn đóng vai trò như một đường ray giúp đưa các dụng cụ can thiệp (bóng, Stent) vào đúng vị trí ĐMV bị tổn thương.

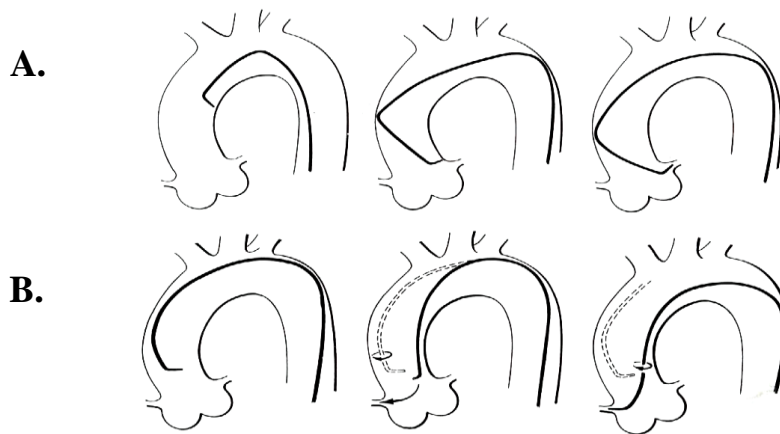
Kích thước bóng nong và stent được chọn dựa vào đường kính của phần ĐMV bình thường ở ngay trước tổn thương với tỷ lệ: đường kính bóng, Stent/đường kính động mạch = 1,1 lần. Bóng được đẩy trượt trên dây dẫn qua vị trí tổn thương sau đó rút lại ống thông. Đánh giá dòng chảy trong ĐMV sau khi đưa bóng qua tổn thương bằng cách bơm thuốc cản quang qua ống thông vào ĐMV. Bóng lại được đưa vào vị trí tổn thương và bơm lên với áp lực thấp nhất (2-6 atm) để bóng có thể nở hoàn toàn trong thời gian từ 10-60 giây. Bóng được làm xẹp và rút trở lại ống thông trong khi dây dẫn vẫn duy trì tại chỗ. Tại thời điểm này cần theo dõi bệnh nhân thật chặt chẽ để phát hiện và xử trí kịp thời các rối loạn nhịp do tái tưới máu.

Bơm thuốc cản quang vào ĐMV chụp kiểm tra kết quả sau nong.

Đặt Stent được tiến hành sau khi tổn thương được nong bằng bóng hoặc đặt Stent trực tiếp (không cần nong trước bằng bóng) [30]. Stent được

đẩy vào vị trí tổn thương dựa trên dây dẫn và bóng trong Stent được bơm lên với áp lực 12 atm đến 16 atm trong thời gian từ 10-60 giây.

Bóng được làm xẹp và rút trở lại ống thông. Thuốc cản quang được bơm vào ĐMV để chụp kiểm tra kết quả sau đặt Stent. Nếu mức độ hẹp tồn lưu trên phim chụp < 20%, dòng chảy trong ĐMV trở lại bình thường (TIMI-3), không bị bóc tách thành mạch hay có huyết khối, thì tất cả các dụng cụ được rút ra ngoài, ĐMV được chụp lại lần cuối và thủ thuật sẽ kết thúc tại đây.



Hình 2.1. Cách luồn ống thông vào động mạch vành trái (A) và động mạch vành phải (B)

*Nguồn: Popma J.J. và cộng sự (2007)[98]

2.2.3.3. Quy trình điều trị và theo dõi bệnh nhân sau can thiệp

Các bệnh nhân sau can thiệp đều được dùng các thuốc aspirin 100 mg/ngày. Heparin trọng lượng phân tử thấp liều 100 UI Xa/kg/ngày, trung bình trong vòng 3 ngày. Clopidogrel được dùng tiếp tục 75mg/ngày ít nhất trong 12 tháng. Ngoài ra chúng tôi còn phối hợp dùng một số thuốc khác như: thuốc điều chỉnh rối loạn lipid máu, dẫn xuất của nitrat, ức chế beta giao cảm, UCMC (nếu cần)...

Các bệnh nhân đều được theo dõi kỹ về lâm sàng sau khi can thiệp, trong thời gian nằm viện và theo dõi ngoại trú đến hết 12 tháng.

Theo dõi bệnh nhân ngoại trú sau can thiệp: Tất cả bệnh nhân sau can thiệp đặt stent ở cả hai nhóm đều được điều trị thuốc chống ngưng tập

tiểu cầu phối hợp bao gồm Aspirin 100mg/ngày và Plavix 75mg/ngày cùng với thuốc Statin, Ức chế men chuyển, Chẹn canxi, Nitrat và các thuốc điều trị bệnh mạn tính. Những bệnh nhân có triệu chứng viêm dạ dày tiến triển, chúng tôi sử dụng thêm nhóm thuốc ức chế bơm proton (Nexium 20mg/ngày hoặc omeprazol 20mg/ngày). Bệnh nhân được theo dõi tại phòng khám sau can thiệp của khoa Tim mạch can thiệp, có sổ khám định kỳ, theo dõi tuân thủ điều trị. Những bệnh nhân đến kỳ khám không đến được, chúng tôi khám qua điện thoại. Những bệnh nhân xuất hiện triệu chứng nghi ngờ thiếu máu cơ tim tái phát sẽ cho nhập viện điều trị xét chụp kiểm tra lại động mạch vành ở bất kỳ thời điểm nào. Sau đó bệnh nhân tiếp tục được theo dõi lâm sàng đến hết 12 tháng. Kết quả khám được ghi lại trong hồ sơ nghiên cứu.

Với những bệnh nhân không có triệu chứng điển hình, chúng tôi tiến hành chụp động mạch vành qua da thường quy cho những bệnh nhân đồng ý tiến hành thủ thuật nhằm kiểm tra tình trạng tái hẹp trong stent cũng như phát hiện hẹp nhánh mới. Thời điểm chụp lại tối thiểu sau 12 tháng. Bệnh nhân và gia đình được giải thích rõ lợi ích và nguy cơ thủ thuật chụp động mạch vành qua da. Chúng tôi không tiến hành chụp lại cho những bệnh nhân không có triệu chứng và không đồng ý chụp. Cơ sở tiến hành chụp lại động mạch vành thường quy cho bệnh nhân là do tất cả các bệnh nhân đã bị Hội chứng động mạch vành cấp là những bệnh nhân có nguy cơ cao, đã từng phải đặt stent, nhiều tổn thương trên các đoạn mạch khác, nguy cơ tái hẹp cao hơn những bệnh nhân đau thắt ngực ổn định được can thiệp. Chỉ những trường hợp chụp lại tái hẹp có ý nghĩa (>70%), có triệu chứng lâm sàng thiếu máu cục bộ cơ tim, chúng tôi mới tiến hành can thiệp lại tổn thương. Trường hợp trong thời gian theo dõi 12 tháng, nếu bệnh nhân xuất hiện cơn đau thắt ngực tái phát, điện tim hoặc men tim có biến đổi, chúng tôi tiến hành chụp lại ngay động mạch vành mà không chờ đến 12 tháng.

2.2.4. Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

2.2.4.1. Các tiêu chuẩn về lâm sàng

Chúng tôi chẩn đoán các thể bệnh Hội chứng mạch vành cấp theo tiêu chuẩn của Hội tim mạch học Hoa Kỳ năm 2007 [22]:

• **Tiêu chuẩn Chẩn đoán NMCT cấp ST chênh khi có ít nhất 2 trong 3 tiêu chuẩn sau:**

- Đau ngực điển hình, kéo dài ≥ 30 phút, dùng các thuốc giãn mạch vành không đỡ. Xanh tái, vã mồ hôi, nhịp tim nhanh hoặc có rale ẩm.

- Điện tâm đồ có biến đổi đặc hiệu: ST chênh lên ≥ 1 mm ở ít nhất 2 chuyển đạo ngoại vi, hoặc ≥ 2 mm ở ít nhất 2 chuyển đạo trước tim liên tiếp.

- Tăng chất chỉ điểm sinh học Troponin .

• **Chẩn đoán NMCT cấp không ST chênh lên:**

- Con đau thắt ngực điển hình, kéo dài, ít hoặc không đáp ứng với thuốc giãn vành.

- Biến đổi điện tim ST chênh xuống 1-2mm ở các chuyển đạo ngoại biên hoặc trước tim.

- Tăng chất chỉ điểm sinh học Troponin.

• **Chẩn đoán cơn đau thắt ngực không ổn định:**

- Cơn đau thắt ngực điển hình trên lâm sàng, xuất hiện ngay khi nghỉ, không liên quan đến gắng sức, ít đáp ứng với thuốc giãn mạch vành, thường kéo dài > 20 phút.

- Cơn đau thắt ngực mới xảy ra (trong vòng 1 tháng) với độ nặng ít nhất mức CCS3.

- Cơn đau thắt ngực đã được chẩn đoán trước đó tiến triển nặng hơn: đau nhiều hơn, kéo dài hơn và tần suất tăng.

- Cơn đau thắt ngực tái phát sau 4-6 tuần sau can thiệp mạch vành qua da hoặc sau phẫu thuật cầu nối chủ vành.

- Có thể kèm theo một số triệu chứng thiếu máu cục bộ cơ tim khác bao gồm: buồn nôn, nôn, vã mồ hôi, khó thở do suy tim, chóng mặt, vã mồ hôi, nhịp tim nhanh.

- Có biến đổi điện tim trong cơn đau, đoạn ST chênh xuống, sóng T đảo chiều, đoạn ST chênh lên thoáng qua. Có khoảng 20% bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định không có biến đổi điện tim.

• ***Phân loại cường độ cơn đau thắt ngực theo Hiệp hội tim mạch Canada (CCS)***

- CCS 1: Những hoạt động bình thường không gây đau ngực. Đau thắt ngực chỉ xuất hiện khi hoạt động thể lực mạnh.

- CCS 2: Hạn chế nhẹ hoạt động thể lực bình thường. Đau thắt ngực xuất hiện khi leo cầu thang lên cao hơn một tầng gác hoặc đi bộ dài hơn 2 dãy nhà.

- CCS 3: Hạn chế đáng kể hoạt động thể lực thông thường. Đau thắt ngực khi leo cầu thang lên 1 tầng gác hoặc đi bộ từ 1-2 dãy nhà.

- CCS 4: Các hoạt động thể lực bình thường gây đau thắt ngực. Đau thắt ngực khi làm việc nhẹ, khi gắng sức nhẹ [17].

• ***Phân độ suy tim theo Killip ở bệnh nhân Nhồi máu cơ tim cấp ST chênh lên [17].***

- Killip 1: Không có triệu chứng suy tim trái.

- Killip 2: Có rale ẩm nửa dưới phổi, tĩnh mạch cổ nổi, có thể có tiếng T3 ngựa phi.

- Killip 3: Dấu hiệu phù phổi cấp

- Killip 4: Shock tim

• ***Phân độ suy tim theo NYHA ở bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định và Nhồi máu cơ tim ST không chênh [17]:***

- NYHA I: Không hạn chế vận động, hoạt động thể lực thông thường không gây mệt hay khó thở, hồ hởi trống ngực.

- NYHA II: Hạn chế nhẹ vận động thể lực. Bệnh nhân khoẻ khi nghỉ ngơi, vận động thể lực thông thường dẫn đến mệt, hồ hởi, khó thở hay đau ngực.

- NYHA III: Hạn chế nhiều vận động thể lực. Mặc dù bệnh nhân khoẻ khi nghỉ ngơi nhưng chỉ cần vận động nhẹ đã có triệu chứng cơ năng.

- NYHA IV: Triệu chứng cơ năng của suy tim xảy ra ngay khi nghỉ ngơi, chỉ vận động thể lực nhẹ cũng làm triệu chứng cơ năng gia tăng.

2.2.4.2. Các tiêu chuẩn xét nghiệm

• Xét nghiệm men tim Troponin T [13]

Troponin T ở cơ tim và cơ xương có những khác nhau nhỏ nhưng rõ rệt về thành phần amino acid và điều này có thể phân biệt bằng phương pháp miễn dịch. Khi cơ tim bị tổn thương, TnT đặc hiệu tim (cardiac TnT: cTnT) được giải phóng khỏi tế bào cơ tim, tăng lên trong huyết tương nên việc định lượng cTnT huyết tương có thể phát hiện tổn thương cơ tim.

Hiện nay, hs-cTnT (có tài liệu viết là Troponin T hs) được định lượng bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay) với 2 kháng thể đơn dòng đặc hiệu cao (monoclonal antibodies) với cTnT người, trên máy phân tích miễn dịch Cobas e của Roche. Troponin T tim (cardiac TnT-cTnT) với thời gian bán hủy (half-life) khoảng 2 giờ, có thể tăng lên trong huyết tương 3-4 giờ đầu tiên sau nhồi máu cơ tim cấp và tăng đến 2 tuần. Trong nhồi máu cơ tim, sự thiếu oxy gây nên tổn thương màng tế bào. Kết quả là các protein trong tế bào khuếch tán vào mô rồi tràn vào máu. Mức độ tăng của TnT phụ thuộc vào độ lớn của mô bị tổn thương. Mức độ TnT tim sẽ tăng lên trong những giờ đầu sau khi có sự tưới máu lại.

Tất cả bệnh nhân đau thắt ngực nghi ngờ bệnh mạch vành tại bệnh viện Hữu nghị đều được xét nghiệm kiểm tra nồng độ hs-TnT, giá trị bình thường là $< 0,03\text{ng/ml}$.

Một số bệnh lý không phải nhồi máu cơ tim có thể tăng hs-TnT:

- Suy thận mạn, suy tim cấp hoặc mạn tính nặng.
- Viêm màng ngoài tim cấp.
- Thuyên tắc động mạch phổi cấp.

- Viêm cơ tim.
- Sốc nhiễm trùng.
- Trong các tình trạng không do huyết khối động mạch vành:

Bảng 2.1. Nguyên nhân và cơ chế làm tăng troponin không do huyết khối động mạch vành

Nguyên nhân	Cơ chế
<i>Không đáp ứng đủ nhu cầu</i>	
Hội chứng đáp ứng viêm toàn thân	Bất tương hợp cung cầu
Tụt huyết áp	Giảm áp lực tưới máu cơ tim
Giảm thể tích	Giảm áp lực đổ đầy
Nhịp nhanh trên thất/rung nhĩ	Bất tương hợp cung cầu
Phì đại thất trái	Thiếu máu cục bộ dưới nội mạc
<i>Thiếu máu cục bộ cơ tim</i>	
Co thắt động mạch vành	Thiếu máu cục bộ cơ tim kéo dài kèm hoại tử cơ tim
Xuất huyết hoặc đột quy não	Mất cân bằng hệ thần kinh tự động
Uống các thuốc kích thích hệ giao cảm	Tác động trực tiếp lên hệ Adrenergic
<i>Tổn thương cơ tim trực tiếp</i>	
Sốc điện trực tiếp	Tổn thương cơ tim
Các rối loạn thâm nhiễm tim	Chèn ép tim
Viêm cơ tim/viêm màng ngoài tim	Viêm nhiễm
Ghép tim	Viêm/Cơ chế miễn dịch
<i>Tăng sức căng cơ tim</i>	
Suy tim xung huyết	Tăng sức căng thành cơ tim
Xung huyết phổi hoặc khí phế thũng	Tăng sức căng cơ thất phải
Gắng sức	Tăng sức căng thất

* Nguồn: Nguyễn Ngọc Phương Thư và cộng sự (2011) [13]

• **Tiêu chuẩn điện tim định khu vùng nhồi máu cơ tim [10]**

Định khu vùng tổn thương cơ tim trong nhồi máu cơ tim rất quan trọng đối với bác sĩ làm tim mạch can thiệp, cho biết sơ bộ động mạch vành tương ứng bị tổn thương, mức độ trầm trọng của bệnh và tiên lượng cho bệnh nhân trước cũng như sau khi can thiệp.

Bảng 2.2. Vị trí định khu vùng Nhồi máu cơ tim trên điện tâm đồ

Vị trí Nhồi máu cơ tim	Chuyển đạo ĐTĐ biến đổi đặc hiệu
Vùng vách	V1,V2
Vùng trước	V3,V4
Vùng trước vách	V1,V2,V3.V4
Thành bên thấp (mỏm)	V5,V6
Thành bên cao	D1, aVL
Thành bên	V5,V6, D1, aVL
Vùng trước bên	V3,V4,V5,V6
Vùng trước rộng	V1 đến V6, D1, aVL
Thành dưới	D2, D3, aVF
Thành sau	V7,V8,V9
Vùng sau dưới	D2,D3,aVF kèm V7,V8,V9
Thất phải	V3R,V4R

* Nguồn: Phan Đình Phong (2015) [10]

2.2.4.3. Tiêu chuẩn về hình ảnh chụp động mạch vành và thủ thuật can thiệp

• **Phân loại tổn thương ĐMV trên chụp mạch**

Tổn thương ĐMV được phân loại dựa theo tiêu chuẩn phân loại của Trường môn tim mạch Hoa Kỳ (ACC) và Hội tim mạch học Hoa Kỳ (AHA). Theo đó tổn thương được chia thành 3 loại:

- Loại A: Tổn thương < 10mm, đồng tâm, gập góc < 45°, không hoặc rất ít vôi hoá, không tổn thương lỗ vào, không có huyết khối, không liên quan đến nhánh bên.

- Loại B: Tồn thương từ 10-20mm, lệch tâm, gập góc từ 45° đến 90°, cong queo bất thường, tồn thương lõ vào, vôi hoá vừa đến nặng, tồn thương tắc mạn tính < 3 tháng, có mặt huyết khối, tồn thương chỗ chia nhánh cần dùng 2 dây dẫn. Loại B1: Khi chỉ có 1 tiêu chuẩn trên. Loại B2: Khi có từ 2 tiêu chuẩn trên trở lên.

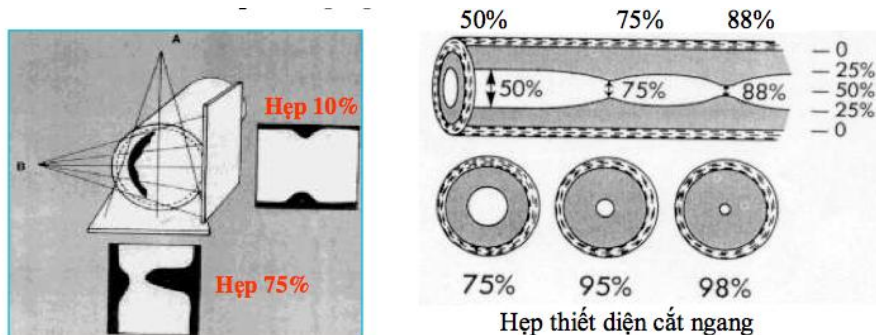
- Loại C: Tồn thương dài trên 2cm, gập góc > 90°, cong queo gập góc nhiều, tắc mạn tính > 3 tháng, tồn thương nhánh bên không thể bảo vệ được, tồn thương mảnh ghép tĩnh mạch [46].

• **Đánh giá mức độ hẹp động mạch vành**

Đánh giá mức độ hẹp động mạch vành theo tỷ lệ phần trăm giảm đường kính của tồn thương động mạch vành trong chụp mạch được sử dụng khá rộng rãi. Việc đánh giá này chỉ dựa vào hình ảnh nhìn cắt ngang của mạch đồ mà thôi. Song đa phần tồn thương là lệch tâm không đồng tâm và thậm chí với hình dạng không gian rất đa dạng và phức tạp, vì thế ở các góc nhìn khác nhau có thể cho thấy độ hẹp khác nhau (Hình 2.2). Với cùng một tồn thương thì về nguyên tắc góc nhìn nào cho thấy độ hẹp cao nhất được chọn để đánh giá. Bên cạnh đó mức hẹp về đường kính không diễn tả hết ý nghĩa về mặt huyết động của tồn thương mà ta muốn biết.

Mức hẹp ĐMV được tính: $\text{Mức hẹp (\%)} = [(D_n - D_s) / D_n] \times 100\%$

Trong đó: D_n là đường kính đoạn mạch bình thường trước đó, D_s là đường kính đoạn mạch hẹp nhất [131].



Hình 2.2. Minh họa góc nhìn hẹp mạch vành về đường kính và diện tích

*Nguồn: Wbaim D.S. và cộng sự (2006) [131]

Trên cơ sở đánh giá hẹp về đường kính người ta phân biệt ra các độ hẹp như sau để dễ dàng cho việc chỉ định can thiệp. Sự phân độ này dựa vào 2 yếu tố: thành mạch biến dạng và độ hẹp đường kính. Phân độ như sau [9], [15]:

- 0: Không hẹp.
- 1: Thành mạch không đều nhưng không hẹp khẩu kính.
- 2: Hẹp không có ý nghĩa khi hẹp khẩu kính < 50%.
- 3: Hẹp có ý nghĩa khi hẹp khẩu kính từ 50-75%.
- 4: Hẹp khít khi hẹp khẩu kính từ 75-95%.
- 5: Hẹp rất khít khi gần như toàn bộ khẩu kính từ 95-100% kèm ứ đọng thuốc cản quang trước chỗ hẹp.
- 6: Tắc hoàn toàn có tuần hoàn bàng hệ.
- 7: Tắc hoàn toàn không có tuần hoàn bàng hệ.

• **Tiêu chuẩn đánh giá mức độ tưới máu cơ tim theo thang điểm TIMI:**

Kết quả can thiệp ĐMV được ghi lại trên đĩa CD-ROM với tốc độ 30 hình/giây. Đánh giá dòng chảy trong ĐMV dựa vào hình ảnh chụp ĐMV cuối cùng sau can thiệp. Phương pháp đánh giá dòng chảy trong ĐMV theo thang điểm TIMI như sau [51]:

- TIMI 0 (không tưới máu): Không có dòng chảy phía sau chỗ tắc.
- TIMI 1 (có thấm qua nhưng không tưới máu): Chất cản quang đi qua chỗ tắc nhưng không làm cản quang phần ĐMV phía sau chỗ tắc.
- TIMI 2 (tưới máu một phần): Chất cản quang đi qua chỗ tắc và làm cản quang phần ĐM phía xa, nhưng tốc độ dòng cản quang hay tốc độ thải thuốc cản quang ở các nhánh mạch phía xa (hay cả hai) thì chậm hơn ĐMV bên đối diện.
- TIMI 3 (tưới máu đầy đủ): Tốc độ dòng cản quang chảy vào phần xa của chỗ tắc và tốc độ thải thuốc cản quang tương tự như ĐMV bên đối diện.

Thủ thuật được coi là thành công khi đường kính lòng mạch còn hẹp dưới 20%, không có bóc tách thành động mạch, được đánh giá qua hai góc chụp trực giao, dòng chảy trong động mạch thủ phạm trở lại bình thường (TIMI-3).

• ***Tiêu chuẩn đánh giá mức độ tưới máu cơ tim theo thang điểm TMP***

Bằng nhiều góc chụp trực giao để phân tách rõ nhất vùng NMCT. Đánh giá mức độ tưới máu cơ tim dựa vào mức độ ngấm thuốc cản quang của vùng cơ tim được chi phối bởi nhánh ĐMV gây nhồi máu trên hình ảnh chụp ĐMV cuối cùng sau can thiệp.

Khi duyệt lại các khung hình TIMI, hiện tượng ngấm thuốc cản quang vào cơ tim đầu tiên và thời điểm đạt tới đậm độ ngấm thuốc cực đại được ghi lại với tốc độ 30 khung hình/giây để đánh giá các mức độ tưới máu cơ tim theo thang điểm TMP (*TIMI myocardial perfusion grading*) [51]

- TMP-0: Không có hoặc rất ít thuốc cản quang ngấm vào cơ tim tại vùng tưới máu của động mạch vành thủ phạm, thể hiện không có tưới máu tại mô.

- TMP-1: Thuốc cản quang ngấm chậm nhưng không rời khỏi hệ vi mạch. Vẫn còn hiện tượng cản quang của cơ tim tại vùng tưới máu của ĐMV thủ phạm sau 30 giây.

- TMP-2: Thuốc cản quang ngấm và rời khỏi hệ vi mạch chậm. Hiện tượng cơ tim ngấm thuốc ở vùng tưới máu của ĐMV thủ phạm vẫn còn tồn tại ở 3 chu chuyển tim sau khi hết thì thải thuốc và/hoặc chỉ giảm rất ít về mức độ cản quang trong thì thải thuốc.

- TMP-3: Ngấm và thải thuốc cản quang bình thường trong hệ vi mạch. Tại vùng tưới máu của ĐMV thủ phạm, thuốc cản quang thải hết hoặc còn lại rất ít/vừa sau 3 chu chuyển tim và giảm đáng kể mức độ cản quang ở thì thải thuốc tương tự như ở các ĐMV bình thường. Hiện tượng cơ tim ngấm thuốc chỉ ở mức độ cản quang nhẹ trong suốt thì thải thuốc song mờ đi rất ít vẫn được xếp loại TMP 3.

- Tưới máu cơ tim mức độ TMP 0-1 được kết hợp với nhau khi đánh giá kết quả.

• **Tiêu chuẩn đánh giá tái hẹp trong stent theo 4 mức độ**

Đánh giá mức độ tái hẹp sau can thiệp dựa trên hình ảnh chụp động mạch vành qua da ở thời điểm 12 tháng sau can thiệp hoặc khi bệnh nhân xuất hiện cơn đau thắt ngực tái phát. Mức độ tái hẹp được đánh giá qua hai góc chụp trực giao đồng thời tỷ lệ tái hẹp trong stent được đánh giá bằng phần mềm tính toán phần trăm mức độ hẹp ĐMV trên hệ thống máy chụp mạch.

- Tái hẹp nhẹ: Hẹp < 50% đường kính lòng mạch trong stent, chủ yếu do hiện tượng tăng sinh nội mạc, dòng chảy ĐMV vẫn được bảo tồn.
- Tái hẹp vừa: Hẹp từ 50-70% đường kính lòng mạch trong stent.
- Tái hẹp nặng: Hẹp trên 70% đường kính lòng mạch trong stent.
- Tái hẹp hoàn toàn: Tắc hoàn toàn trong stent, không có dòng chảy sau vị trí hẹp, TIMI = 0.

• **Tiêu chuẩn đánh giá hình thái tái hẹp theo 4 loại [76]**

- *Loại 1*: Nhóm tái hẹp điểm với chiều dài tổn thương tái hẹp <10mm ở các vị trí không chịu lực (chỗ khớp nối hoặc chỗ trống stent), thân stent, bờ trước và bờ sau stent (không cả hai) hoặc cả hai đầu (nhiều điểm).

- *Loại 2*: Tái hẹp lan tỏa trong stent với chiều dài tổn thương >10mm, không lan ra ngoài bờ stent.

- *Loại 3*: Tái hẹp lan tỏa tăng sinh, chiều dài tổn thương > 10mm và lan ra ngoài bờ stent.

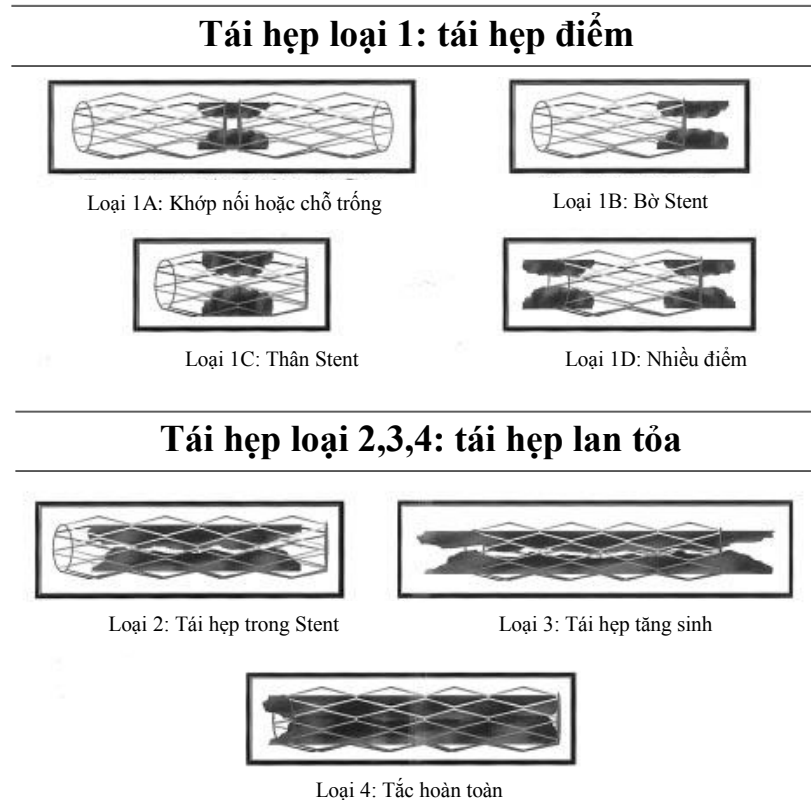
- *Loại 4*: Tổn thương tái hẹp “tắc hoàn toàn” và dòng chảy TIMI 0 tại vị trí tổn thương.

• **Tiêu chuẩn đánh giá vị trí tái hẹp trong Stent ĐMV [76]**

- Tái hẹp trong stent (In-stent Restenosis): Tổn thương tái hẹp chỉ trong đoạn stent.

- Tái hẹp trong tổn thương (In-lesion Restenosis): Tổn thương tái hẹp trong stent và cả ở trước và sau Stent 5 mm.

- Tái hẹp trong đoạn (In-segment Restenosis): Tổn thương tái hẹp ở vị trí trong đoạn mạch vành.



Hình 2.3. Phân loại các hình thái tái hẹp trong Stent động mạch vành

*Nguồn: Mehran R. và cộng sự (1999) [76]

• **Các biến chứng liên quan đến can thiệp ĐMV qua da:**

- *Không có dòng chảy ĐMV (No-reflow):* Mặc dù sau đặt stent không còn hẹp tồn dư nhưng dòng chảy vẫn không bình thường (TIMI 1-2) hoặc vẫn không có dòng chảy (TIMI 0).

- *Tắc mạch đoạn xa:* Do cục huyết khối khi nong bắn ra đoạn xa, biểu hiện là hình ảnh cắt ngang đoạn ĐMV phía sau vị trí can thiệp hoặc tại nhánh bên.

- *Thủng mạch vành:* Hình ảnh thoát thuốc cản quang ra ngoài mạch vành sau khi bơm thuốc. Có thể thủng tại vị trí tổn thương, sau vị trí tổn thương hay ở nhánh tận

- *Rối loạn nhịp:* Các rối loạn nhịp thường gặp trong và sau quá trình can thiệp bao gồm NTT nhĩ, NTT thất, rung nhĩ, rung thất, Block nhĩ thất cấp 3, nhịp chậm xoang, cơn nhịp nhanh trên thất... được phát hiện trên monitor ở phòng can thiệp.

- *Suy thận do thuốc cản quang*: Được xác định khi xét nghiệm nồng độ Creatinin máu tăng gấp 25% so với ban đầu trong vòng 24h sau khi can thiệp hoặc bệnh nhân có các biểu hiện lâm sàng thiếu niệu, vô niệu.

- *Tắc nhánh bên*: Hay gặp với tổn thương chỗ chia nhánh. Hiện tượng sau khi nong và đặt stent nhánh chính, chụp kiểm tra không thấy dòng chảy của nhánh bên, bệnh nhân có thể có biểu hiện tức ngực hoặc rối loạn nhịp.

2.2.4.4. Các tiêu chuẩn theo dõi bệnh nhân về lâm sàng sau can thiệp cho đến 12 tháng

- Tử vong do nguyên nhân bất kỳ.
- Tử vong do nguyên nhân tim mạch.
- Nhồi máu cơ tim tái phát không tử vong.
- Đột quỵ não bao gồm nhồi máu não và xuất huyết não.
- Suy tim tiến triển theo phân độ NYHA.
- Biến chứng do sử dụng thuốc chống kết tập tiểu cầu bao gồm:
 - + Xuất huyết nhẹ: Các mảng xuất huyết dưới da niêm mạc có thể kiểm soát được, xét nghiệm hồng cầu và huyết sắc tố không ảnh hưởng. Trường hợp này không cần phải dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu.
 - + Xuất huyết vừa: Các mảng xuất huyết dưới da lớn, chảy máu niêm mạc nhiều tái diễn, xét nghiệm hồng cầu và huyết sắc tố giảm nhẹ. Trường hợp này cân nhắc dùng 1 loại thuốc chống kết tập tiểu cầu.
 - + Xuất huyết nặng: Xuất huyết tiêu hoá cao, xuất huyết não, xuất huyết da niêm mạc nặng mà xét nghiệm hồng cầu và huyết sắc tố giảm nặng, cần phải truyền máu. Trường hợp này bắt buộc phải dùng cả hai thuốc chống kết tập tiểu cầu.
 - + Viêm loét dạ dày tiến triển: Có bằng chứng dựa vào kết quả soi dạ dày. Trường hợp này xem xét dùng 1 thuốc chống kết tập tiểu cầu.

• Tái can thiệp động mạch đích (TVR-Target Vessel Revascularization)

Tình trạng can thiệp lại tổn thương ở động mạch vành thủ phạm đã được đặt stent [82].

- ***Tái can thiệp tổn thương đích (TLR-Target Lesion Revascularization)***

Tình trạng can thiệp lại đoạn mạch mang stent bao gồm stent và 5mm hai đầu stent. [82]

- ***Can thiệp mạch máu đích thất bại (TVF-Target Vessel Failure):***

Bao gồm Tử vong do nguyên nhân tim mạch và Tái can thiệp động mạch vành thủ phạm sau 12 tháng.

- ***Biến cố tim mạch chính (MACE)***

Được xác định là tổng hợp các biến cố bao gồm Tử vong do nguyên nhân bất kỳ, Nhồi máu cơ tim không tử vong và Tái can thiệp động mạch vành thủ phạm (TVR).

- ***Tiêu chuẩn xác định hình thái huyết khối trong stent [55]***

- Huyết khối chắc chắn: Triệu chứng lâm sàng gợi ý Hội chứng mạch vành cấp và có hình ảnh chụp động mạch vành có hiện diện huyết khối.

- Nhiều khả năng huyết khối: Tử vong không giải thích được trong vòng 30 ngày sau khi đặt stent hoặc nhồi máu cơ tim liên quan đến mạch vành đã đặt stent mà không có hình ảnh chụp mạch vành khẳng định chắc chắn huyết khối.

- Có thể huyết khối: Mọi tử vong không giải thích được sau 30 ngày.

- ***Tiêu chuẩn xác định thời gian xuất hiện huyết khối trong stent [55]***

- Huyết khối cấp: 24h sau đặt stent.

- Huyết khối bán cấp: 24h đến 30 ngày sau đặt stent.

- Huyết khối muộn: Từ 30 ngày đến 12 tháng sau đặt stent.

- Huyết khối rất muộn: Sau 12 tháng.

2.2.5. Địa điểm và phương tiện nghiên cứu

2.2.5.1. Địa điểm nghiên cứu

Phòng chụp và can thiệp mạch máu, khoa Tim mạch can thiệp bệnh viện Hữu Nghị.

2.2.5.2. Phương tiện nghiên cứu

Chúng tôi sử dụng hệ thống máy chụp mạch số hóa xoá nền Allura Xper FD20 của hãng Philip. Bộ phận bóng tăng sáng của máy có thể xoay sang trái, sang phải, chéch lên đầu, chéch xuống chân do đó có thể chụp được ĐMV ở các góc độ cần thiết khác nhau. Máy được gắn:

- Màn tăng sáng, giúp các phẫu thuật viên có thể quan sát một cách rõ ràng các dụng cụ được đưa vào để can thiệp.

- Hệ thống chụp quay phim ĐMV với tốc độ 15 hình/giây. Kết quả chụp và can thiệp ĐMV được ghi lại trên phim X quang và đĩa CD-ROM.

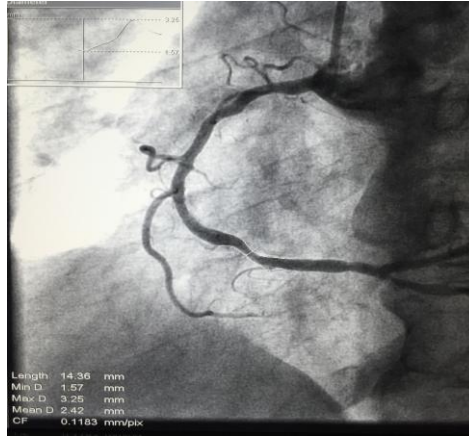
- Các bộ phận theo dõi liên tục áp lực trong ĐM, ĐTĐ trong quá trình làm thủ thuật giúp phát hiện và xử trí kịp thời các biến chứng có thể xảy ra trong khi can thiệp, đặc biệt là các rối loạn nhịp nguy hiểm do tái tưới máu.



Hình 2.4. Hệ thống máy chụp mạch số hoá xoá nền FD-20 của hãng Philip

Các thông số như đường kính lòng mạch so sánh, chiều dài tổn thương, đường kính lòng mạch tối thiểu, phần trăm (%) đường kính hẹp trước và sau thủ thuật được tính toán dựa trên phần mềm của máy chụp mạch. Kết quả chụp và can thiệp ĐMV qua da được ghi lại trên đĩa CD-ROM và mạng PACS của bệnh viện để tiện tra cứu. Phần mềm của máy cho phép phân tích chi tiết những tổn thương trên ĐMV: đo chính xác đường kính lòng mạch bình thường và lòng

mạch đoạn bị tổn thương để giúp lựa chọn bóng nong và Stent phù hợp nhất, tính được đường kính lòng mạch tối thiểu, phần trăm đường kính hẹp trước và sau can thiệp để có thể đánh giá một cách khách quan kết quả của thủ thuật.



Hình 2.5. Phần mềm tính toán mức độ hẹp, chiều dài tổn thương trên hệ thống máy chụp mạch

Ống thông can thiệp (*guiding catheter*): loại ống thông Judkins phải, trái (JR, JL), EBU 3.5, EBU 3.75 cỡ 6-8F của hãng Medtronic.

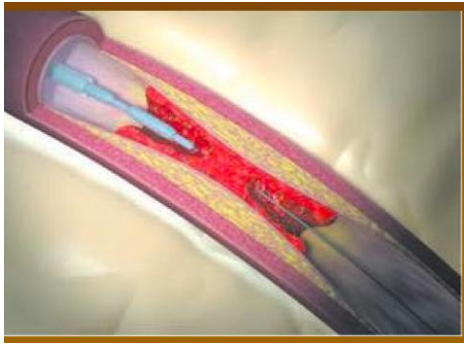
Dây dẫn (*guidewire*): 0,014 inch, dài 180 cm có đầu mềm của hãng Terumo, Medtronic... (Hình 2.6).

Bóng (*balloon*): đường kính từ 1,5 đến 4,0 mm, dài 15-20 mm của hãng Terumo, Medtronic, Biotronik...(Hình 2.7).

Stent phủ thuốc Biolimus A9 trên nền polymer tự tiêu: Stent có cấu tạo khung Cobal-Chromium được gắn sẵn trên bóng có đường kính từ 2,25 đến 3,5 mm, dài từ 15 đến 36 mm của các hãng Terumo và Biosensor (Hình 2.8). Lớp polymer mang thuốc tự tiêu là polylactic a xít, tiêu hủy hoàn toàn thành nước và CO₂ sau khoảng 9 tháng. Khung stent có thiết kế mắt mở linh hoạt.

Stent có phủ thuốc Everolimus trên nền polymer bền vững: Xience V Stent của hãng Abbott và Promus Stent của hãng Boston có đường kính từ 2,5 đến 4.0 mm và chiều dài từ 15 đến 38 mm. Stent cũng có cấu tạo khung Cobal-Chromium cấu tạo linh hoạt mềm mại. Thuốc phủ họ Everolimus với polymer mang thuốc tương thích sinh học giúp làm giảm nguy cơ phản ứng dị ứng.

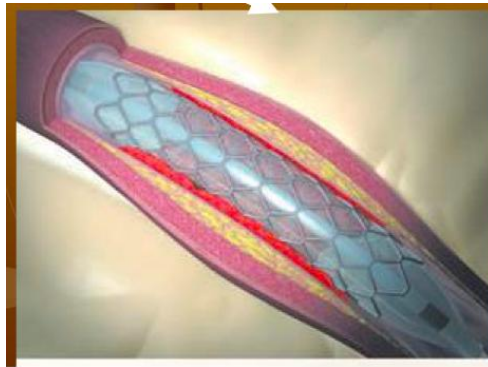
Thuốc cản quang loại Ultravist 300 của hãng Bayer Healthcare hoặc Xenetic 300 của hãng Guerbet.



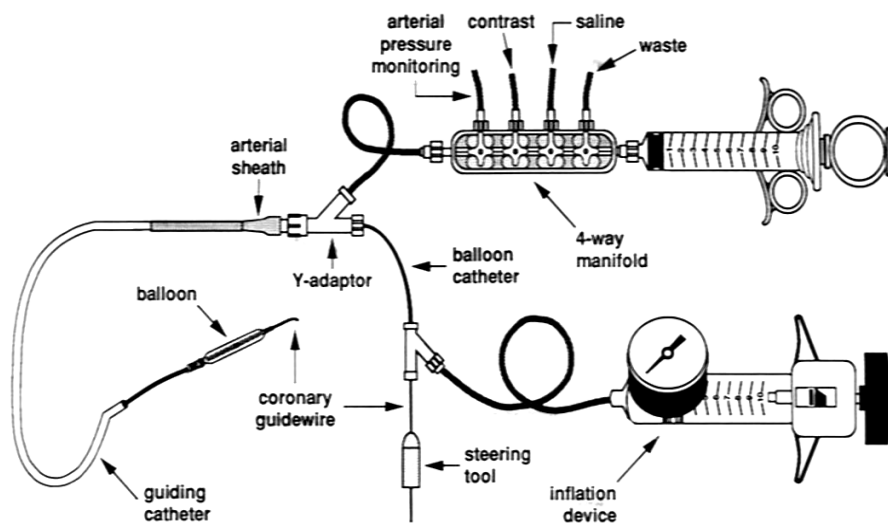
Hình 2.6. Dây dẫn can thiệp động mạch vành



Hình 2.7. Bóng nong động mạch vành



Hình 2.8. Stent động mạch vành khi được bung



Hình 2.9. Bộ dụng cụ can thiệp động mạch vành qua da (Bộ khoá nhiều cổng Manifold, Bơm áp lực, Khúc nối chữ Y, Catheter trợ giúp can thiệp, Bóng nong động mạch vành)

2.3. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán Hội chứng động mạch vành cấp dựa theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội Tim mạch Việt Nam và Hội Tim mạch Hoa Kỳ. Các bệnh nhân có chỉ định chụp và can thiệp động mạch vành qua da theo quy trình chuẩn của Bộ Y tế ban hành và hướng dẫn của Hội Tim mạch Việt Nam. Bản thân bệnh nhân và gia đình đồng ý tiến hành can thiệp, viết giấy can đoan làm thủ thuật, chấp nhận mọi nguy cơ rủi ro cũng như chi phí. Các loại stent sử dụng trong nghiên cứu đều được chứng minh an toàn và hiệu quả khi sử dụng trên người dựa trên các nghiên cứu lớn, đa trung tâm ở nước ngoài, đã được cấp phép sử dụng cho bệnh nhân Việt Nam do Bộ Y tế ban hành, được đầu thầu công khai sử dụng cho bệnh nhân của bệnh viện Hữu nghị và đã được thông qua Hội đồng khoa học công nghệ bệnh viện.

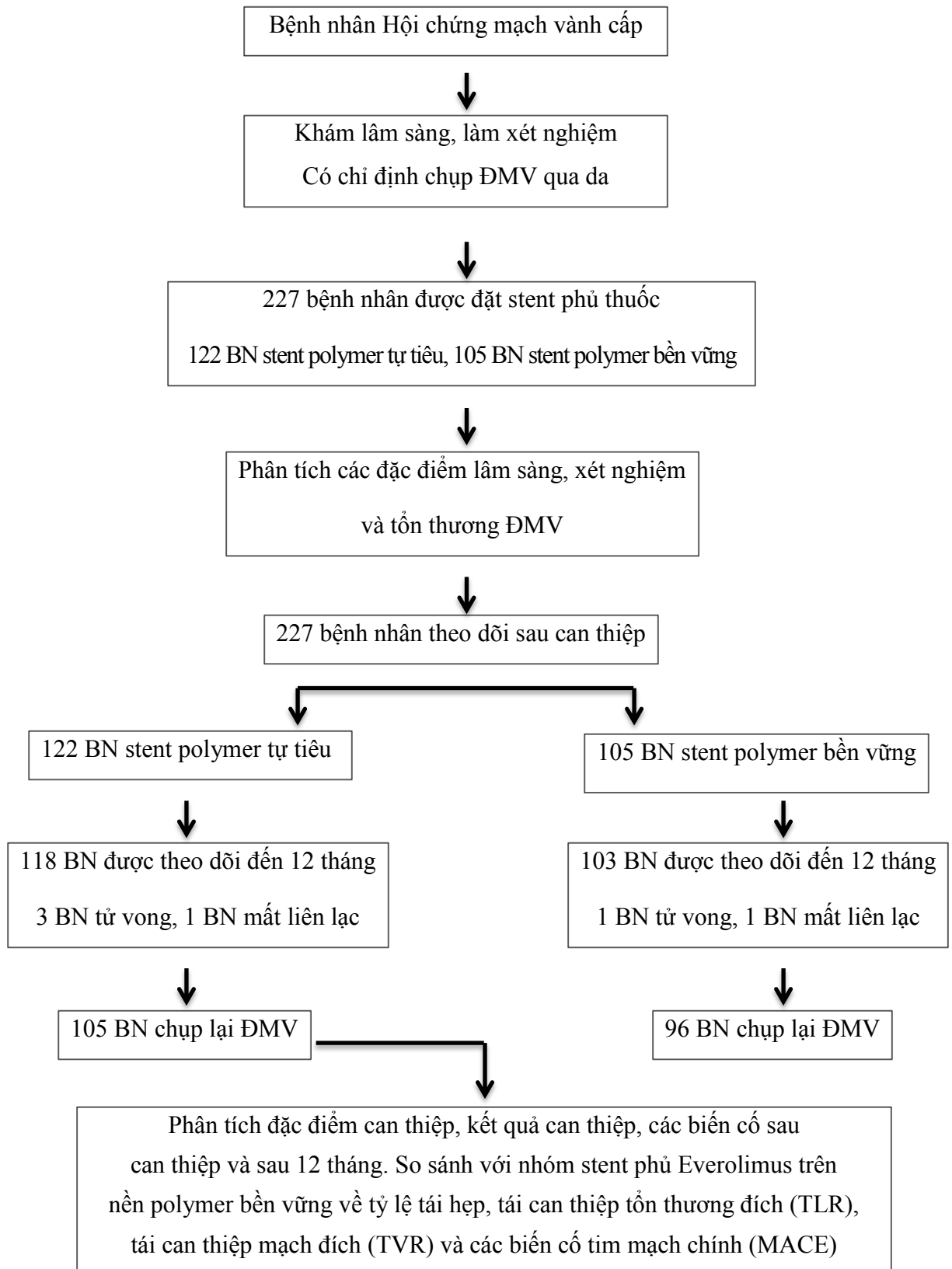
2.4. XỬ LÝ SỐ LIỆU

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 16.0 và EPI INFO 2000 để tính toán các thông số thực nghiệm: trung bình thực nghiệm, phương sai, độ lệch chuẩn.

Để so sánh hai trung bình quan sát với mẫu lớn ($n > 30$) chúng tôi dùng test “t”. Để so sánh các tỷ lệ dùng kiểm định khi bình phương.

Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH VÀNH CỦA CÁC BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG ĐỘNG MẠCH VÀNH CẤP ĐƯỢC CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH QUA DA

Trong thời gian từ tháng 10 năm 2010 đến tháng 12 năm 2012 chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu trên 227 bệnh nhân bị Hội chứng mạch vành cấp được điều trị can thiệp động mạch vành qua da tại bệnh viện Hữu nghị.

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

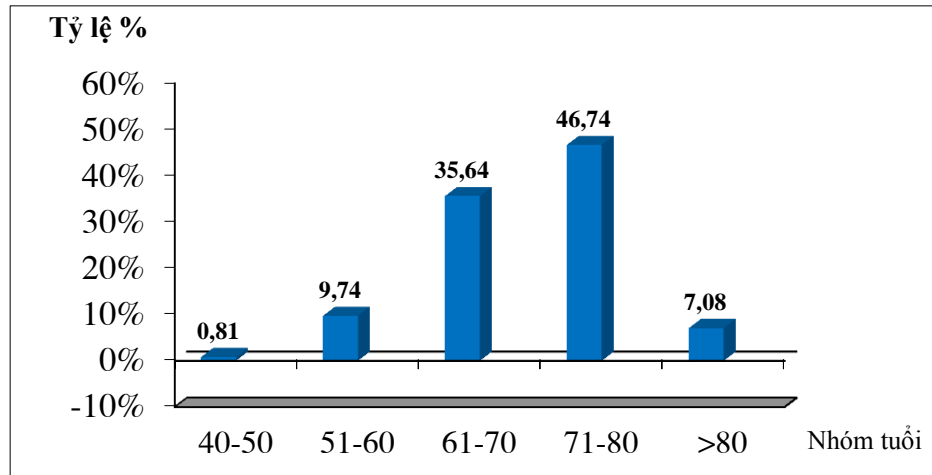
Đặc điểm	Tổng BN n=227	Stent PTT n=122	Stent PBV n=105	p
Tuổi	70,1±7,8	70,5±8	69,6±7,6	>0,05
Chiều cao (cm)	162,5±5,6	161,5±5,9	163,7±5,1	<0,05
Cân nặng (kg)	61,5±6,3	61±6,2	62,2±6,4	>0,05
BMI	23,28±1,86	23,37±1,82	23,18±1,91	>0,05
Nam, n(%)	196(86,34%)	100(81,98%)	96(91,43%)	>0,05
Nữ, n(%)	31(13,66%)	22(18,02%)	9(8,57%)	>0,05
Tiền sử NMCT, n(%)	23(10,13%)	14(11,48%)	9(8,57%)	>0,05
Tiền sử TBMN, n(%)	10(4,4%)	5(4,01%)	5(4,76%)	>0,05
Tiền sử can thiệp ĐMV, n(%)	42(18,5%)	25(20,49%)	17(16,19%)	>0,05

Trong số 227 bệnh nhân Hội chứng mạch vành cấp được can thiệp ĐMV qua da, nam giới chiếm phần lớn với 86,34%, nữ giới chiếm 13,66%. Tuổi trung bình là 70,1±7,8. Cao nhất là 85 tuổi và thấp nhất là 41 tuổi.

Bảng 3.2. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Tổng BN n=227	Stent PTT n=122	Stent PBV n=105	p
Đau ngực không ổn định	148(65,2%)	82(67,21%)	66(62,46%)	>0,05
NMCT có ST chênh	59(26%)	29(23,77%)	30(28,57%)	>0,05
NMCT không ST chênh	20(8,81%)	11(9,02%)	9(8,57%)	>0,05
HA tâm thu (mmHg)	131,14±20,3	132,9±18,6	129,1±22,1	>0,05
HA tâm trương (mmHg)	76,98±10,4	78,1±9,3	75,7±11,4	>0,05
Tần số tim (ck/ph)	76,85±12,62	77,7±12,5	75,9±12,7	>0,05
NYHA I, n(%)	141(62,11%)	74(60,66%)	67(63,8%)	>0,05
NYHA II, n(%)	51(22,47%)	34(28,87%)	17(16,2%)	<0,05
NYHA III, n(%)	34(14,98%)	13(10,66%)	21(20%)	>0,05
NYHA IV, n(%)	1(0,44%)	1(0,82%)	0(0%)	
NYHA TB	1,53±0,75	1,516±0,71	1,562±0,8	>0,05
Độ Killip 1, n(%)	44/59(74,57%)	22/29(75,86%)	22/30(73,33%)	>0,05
Độ Killip 2, n(%)	8/59(13,56%)	3/29(10,34%)	5/30(16,67%)	>0,05
Độ Killip 3, n(%)	5/59(8,47%)	3/29(10,34%)	2/30(6,67%)	>0,05
Độ Killip 4, n(%)	2/59(3,39%)	1/29(3,45%)	1/30(3,33%)	>0,05
Độ Killip TB	1,41±0,64	1,41±0,73	1,40±0,69	>0,05
Độ CCS 1, n(%)	12(5,29%)	7(5,74%)	5(4,76%)	>0,05
Độ CCS 2, n(%)	25(11,01%)	15(12,29%)	10(9,52%)	>0,05
Độ CCS 3, n(%)	109(48,02%)	57(46,72%)	52(49,52%)	>0,05
Độ CCS 4, n(%)	81(35,68%)	43(35,24%)	38(36,19%)	>0,05
Độ CCS TB	3,14±1,05	3,11±1,11	3,17±1,14	>0,05

Cường độ cơn đau thắt ngực phân loại theo CCS trung bình là 3,14±1,05, chủ yếu là đau ngực mức độ CCS3 (48,02%) và mức độ CCS4 (35,68%). Phân độ suy tim theo Killip trung bình ở những bệnh nhân NMCT cấp có ST chênh lên là 1,41±0,64, trong đó chủ yếu là suy tim Killip 1 (74,57%).



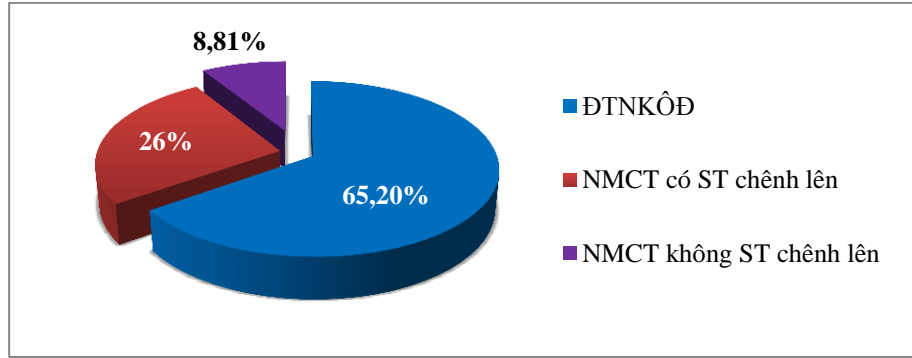
Biểu đồ 3.1. Phân bố các đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi

Độ tuổi mắc bệnh chủ yếu là từ 60-80 tuổi. Tuổi trên 80 chiếm 7,08% chỉ có 0,81% bệnh nhân dưới 50 tuổi.

Bảng 3.3. Đặc điểm các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành

Đặc điểm	Tổng số n=227	Stent PTT n=122	Stent PBV n=105	p
RL lipid máu n(%)	90(39,65)	44(36,07)	46(43,81)	>0,05
Tăng huyết áp n(%)	180(79,29)	100(81,97)	80(76,19)	
Hút thuốc lá n(%)	81(35,68)	43(35,25)	38(36,19)	
Đái tháo đường n(%)	61(26,87%)	31(25,41)	30(28,57)	

Các yếu tố nguy cơ của bệnh mạch vành là rất thường gặp. Yếu tố nguy cơ hay gặp nhất là tăng huyết áp, rồi đến rối loạn chuyển hoá lipid, hút thuốc lá và tiểu đường (Bảng 3.3).



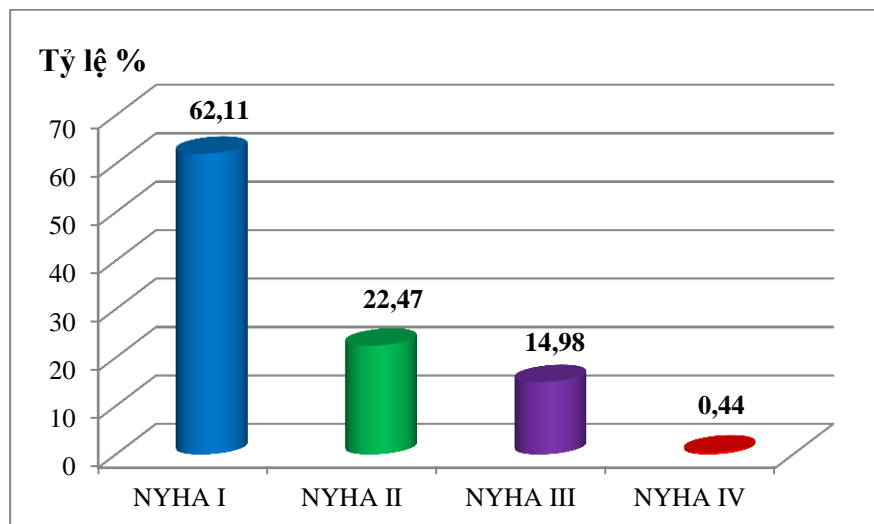
Biểu đồ 3.2. Phân bố thể bệnh Hội chứng mạch vành cấp

Bệnh cảnh gặp chủ yếu là cơn đau thắt ngực không ổn định (65,2%), rồi đến NMCT có đoạn ST chênh lên (26%) và NMCT không có đoạn ST chênh lên (8,81%).

Bảng 3.4. Đặc điểm giờ can thiệp động mạch vành ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim có đoạn ST chênh

Giờ NMCT được can thiệp ĐMV	Tổng BN Tỷ lệ (%)	Stent PTT Tỷ lệ (%)	Stent PBV Tỷ lệ (%)	p
Trước 12h	31/59(52,54%)	17/29(58,62)	14/30(46,67)	>0,05
12-24h	3/59(5,08%)	0/29(0)	3/30(10)	
Sau 24h	25/59(42,37%)	12/29(41,38)	13/30(43,33)	>0,05

Hầu hết bệnh nhân được can thiệp sớm trước 12 giờ (52,54%) và muộn sau 24 giờ (42,37%).



Biểu đồ 3.3. Phân loại mức độ suy tim theo NYHA

Phần lớn các bệnh nhân Hội chứng vành cấp không có dấu hiệu suy tim trên lâm sàng. Tỷ lệ bệnh nhân NYHA I là 62,11%, NYHA II là 22,47%, NYHA III là 14,98% và NYHA IV là 0,44%, NYHA trung bình là $1,53 \pm 0,75$. (Bảng 3.2).

3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

3.1.2.1 Đặc điểm kết quả xét nghiệm máu

Bảng 3.5. Đặc điểm xét nghiệm một số chỉ số sinh hoá

Đặc điểm	Tổng BN	Stent PTT	Stent PBV	p
Glucose (mmol/l)	$5,83 \pm 1,53$ n=223	$5,79 \pm 1,55$ n=121	$5,87 \pm 1,53$ n=102	>0,05
Cholesterol (mmol/l)	$4,74 \pm 1,02$ n=213	$4,83 \pm 1,09$ n=110	$4,64 \pm 0,93$ n=103	>0,05
Triglycerid (mmol/l)	$2,27 \pm 1,36$ n=213	$2,28 \pm 1,49$ n=110	$2,23 \pm 1,21$ n=103	>0,05
HDL-C (mmol/l)	$0,96 \pm 0,24$ n=213	$0,99 \pm 0,24$ n=110	$0,92 \pm 0,22$ n=103	<0,05
LDL-C (mmol/l)	$2,74 \pm 0,93$ n=213	$2,78 \pm 0,99$ n=110	$2,7 \pm 0,87$ n=103	>0,05
Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)	$96,97 \pm 24,04$ n=225	$95,25 \pm 18,9$ n=122	$99 \pm 0,87$ n=103	>0,05
Ure (mmol/l)	$5,74 \pm 1,92$ n=224	$5,67 \pm 1,88$ n=122	$5,82 \pm 1,99$ n=102	>0,05
TnT(ng/ml)	$2,98 \pm 3,33$ n=70	$2,25 \pm 2,32$ n=40	$3,9 \pm 4,14$ n=30	>0,05
HbA1C %	$7,04 \pm 1,66$ n=47	$7,12 \pm 1,88$ n=28	$6,94 \pm 1,32$ n=19	>0,05

Bảng 3.6. Đặc điểm xét nghiệm một số chỉ số huyết học

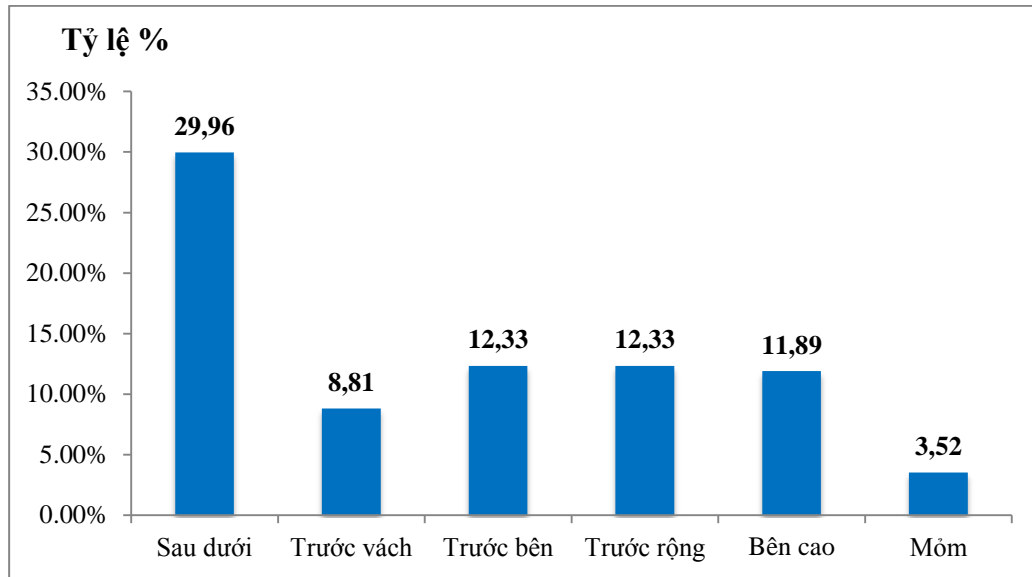
Đặc điểm	Tổng BN	Stent PTT	Stent PBV	p
Hồng cầu (T/l)	4,56±0,59 n=227	4,61±0,66 n=122	4,5±0,5 n=105	>0,05
Bạch cầu (G/l)	8,59±3,11 n=227	8,33±2,92 n=122	8,9±3,32 n=105	>0,05
Tiểu cầu (G/l)	231,35±56,82 n=227	232,25±56,49 n=122	230,3±57,47 n=105	>0,05

Men tim TnT tăng ở 63 bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp (TnT trung bình là 2,98±3,33ng/ml). Trong số 47 bệnh nhân có tiền sử đái tháo đường được xét nghiệm nồng độ HbA1c%, kết quả cho thấy nồng độ HbA1c% là 7,04±1,66% (Bảng 3.5). Các chỉ số huyết học không có gì đặc biệt (Bảng 3.6).

3.1.2.2. Đặc điểm điện tâm đồ của hai nhóm

Bảng 3.7. Phân bố vùng thiếu máu cơ tim trên điện tim

Vị trí	Tổng BN	Stent PTT		Stent PBV		p
	n=227	(n = 122)		(n = 105)		
	n(%)	n	%	n	%	
Không thay đổi	43(18,94%)	25	20,49	18	17,14	>0,05
Sau dưới	68(29,96)	35	28,69	33	31,43	>0,05
Trước vách	20(8,81)	11	9,02	9	8,57	>0,05
Trước rộng	28(12,33)	16	13,11	12	11,43	>0,05
Trước bên	28(12,33)	12	9,84	16	15,24	>0,05
Mỏm	8(3,52)	4	3,28	4	3,81	>0,05
Bên cao	27(11,89)	16	13,11	11	10,48	>0,05



Biểu đồ 3.4. Phân bố vị trí thiếu máu cơ tim trên điện tim

Vị trí thiếu máu cơ tim thường gặp nhất trên điện tim là vùng sau dưới (29,96%).

Bảng 3.8. Đặc điểm rối loạn nhịp và dẫn truyền tim

Vị trí	Tổng BN n=227	Stent PTT (n = 122)		Stent PBV (n = 105)		p
	n(%)	n	%	n	%	
Rung nhĩ	5(2,20)	4	3,28	1	0,95	>0,05
Ngoại tâm thu nhĩ	2(0,88)	1	0,82	1	0,95	
Ngoại tâm thu thất	10(4,41)	7	5,74	3	2,86	
Nhanh thất	1(0,44)	0	0	1	0,95	
Block nhánh trái	3(1,32)	1	0,82	2	1,90	
Blốc nhĩ thất cấp 1	4(1,76)	3	2,46	1	0,95	
Blốc nhĩ thất cấp 2	2(0,88)	1	0,82	1	0,95	
Blốc nhĩ thất cấp 3	4(1,76)	2	1,64	2	1,90	

Chúng tôi gặp những biến đổi kiểu loạn nhịp như Block nhĩ thất, ngoại tâm thu nhĩ, ngoại tâm thu thất, Block nhánh trái và cơn nhanh thất.

3.1.3. Đặc điểm tổn thương động mạch vành

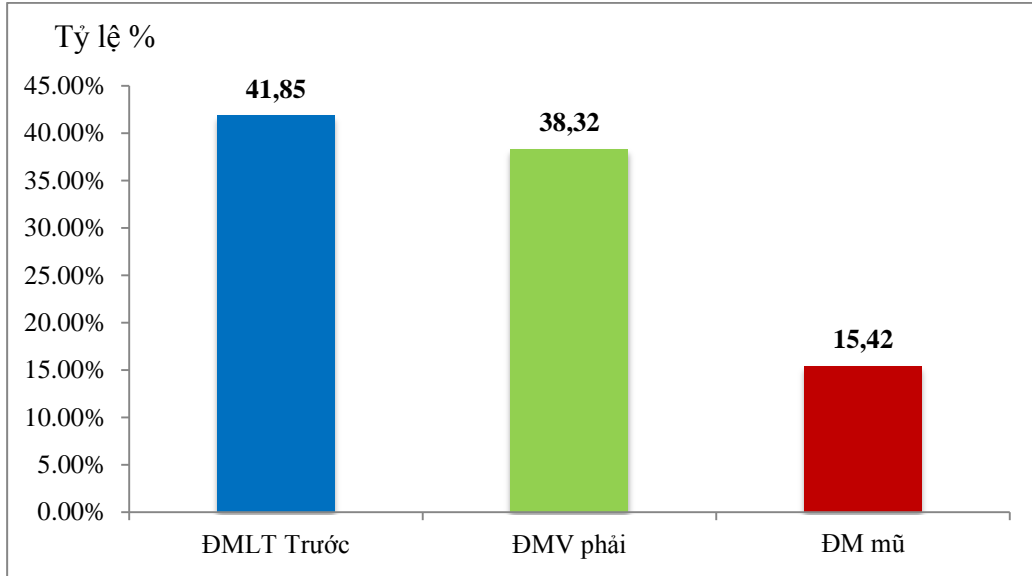
Chúng tôi đã tiến hành chụp ĐMV chọn lọc cho 227 bệnh nhân bị Hội chứng mạch vành cấp.

3.1.3.1. Vị trí tổn thương và số nhánh tổn thương động mạch vành

Bảng 3.9. Tần suất xuất hiện các nhánh động mạch vành thủ phạm gây hội chứng mạch vành cấp

Vị trí tổn thương	Tổng n(%)	Stent PTT n (%)	Stent PBV n (%)	P
<i>Động mạch liên thất trước</i>	95(41,85%)	50(40,98%)	45(42,86%)	>0,05
Đoạn gần	49(21,58%)	25(20,49%)	24(22,86%)	>0,05
Đoạn giữa	45(19,82%)	25(20,49%)	20(19,05%)	>0,05
Đoạn xa	1(0,44%)	0(0%)	1(0,95%)	
<i>Động mạch mũ</i>	35(15,42%)	23(18,85%)	12(11,43%)	>0,05
Đoạn gần	8(3,52%)	8(6,56%)	0(0%)	
Đoạn giữa	23(10,13%)	12(9,84%)	11(10,28%)	>0,05
Đoạn xa	4(1,76%)	3(2,46%)	1(0,95%)	>0,05
<i>Động mạch vành phải</i>	87(38,32%)	40(32,79%)	47(44,76%)	>0,05
Đoạn gần	31(13,65%)	9(7,38%)	22(20,95%)	<0,01
Đoạn giữa	32(14,1%)	17(13,93%)	15(14,29%)	>0,05
Đoạn xa	24(10,57%)	14(11,48%)	10(9,52%)	>0,05
<i>Nhánh khác</i>	10(4,4%)	9(7,38%)	1(0,95%)	<0,05
Tổng số	227	122	105	

Động mạch thủ phạm thường gặp là động mạch liên thất trước (41,85%) rồi đến động mạch vành phải (38,32%) và động mạch mũ (15,42%).



Biểu đồ 3.5. Phân bố động mạch vành thủ phạm ở bệnh nhân nghiên cứu

3.1.3.2. Số lượng tổn thương động mạch vành trên 1 bệnh nhân

Bảng 3.10. Kết quả chụp động mạch vành theo số lượng tổn thương/bệnh nhân

Số lượng tổn thương ĐMV trên 1 bệnh nhân	Tổng n(%)	Stent PTT n (%)	Stent PBV n (%)	p
Một tổn thương	60(26,43%)	28(22,95%)	32(30,48%)	>0,05
Hai tổn thương	74(32,6%)	42(34,43%)	32(30,48%)	>0,05
Ba tổn thương	52(22,9%)	24(19,67%)	28(26,67%)	>0,05
Trên bốn tổn thương	41(18,06%)	28(22,95%)	13(12,38%)	>0,05
Tổng số	227BN	122BN	105BN	

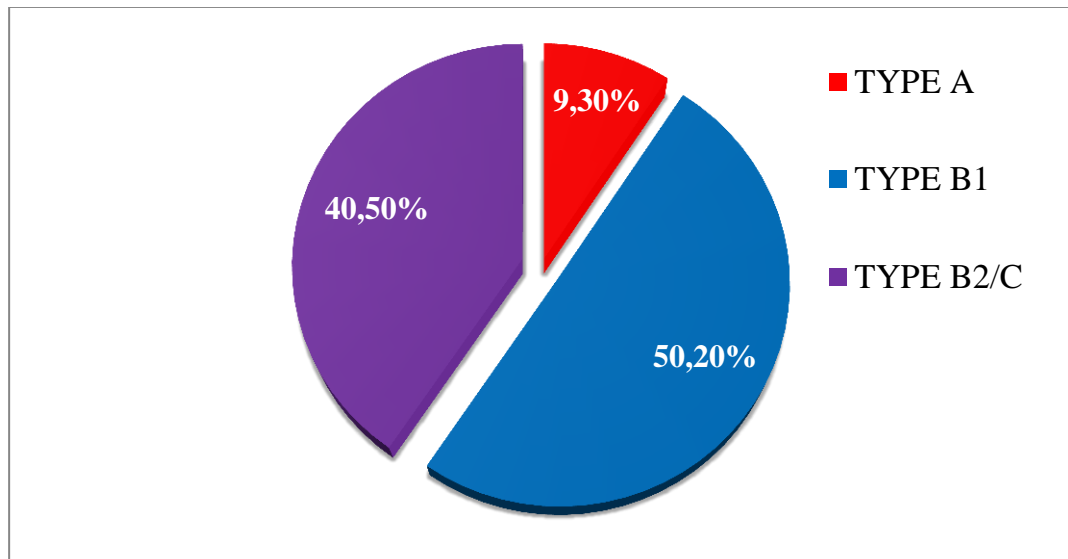
Trong 227 bệnh nhân được chụp chọn lọc động mạch vành, chúng tôi ghi nhận hầu hết bệnh nhân có từ 2 tổn thương động mạch vành trở lên (74,1%) (Bảng 3.10).

3.1.3.3. Đặc điểm tổn thương động mạch vành

Bảng 3.11. Đặc điểm type tổn thương động mạch vành theo ACC/AHA

Đặc điểm tổn thương	Tổng n=227	Stent PTT n=122	Stent PBV n=105	p
Tổn thương loại A, n (%)	21(9,3%)	14(11,5%)	7(6,7%)	>0,05
Tổn thương loại B1, n (%)	114(50,2%)	57(46,7%)	57(54,3%)	>0,05
Tổn thương loại B2/C, n (%)	92(40,5%)	51(41,8%)	41(39%)	>0,05

Kết quả cho thấy tổn thương loại B1 chiếm nhiều nhất (50,2%), rồi đến tổn thương loại B2/C (40,5%), rất ít tổn thương đơn giản loại A (9,3%) (Bảng 3.11).



Biểu đồ 3.6. Phân bố tổn thương động mạch vành theo type

Bảng 3.12. Đặc điểm tổn thương khác của động mạch vành

Đặc điểm tổn thương	Tổng n=227	Stent PTT n=122	Stent PBV n=105	p
Tổn thương vôi hóa, n (%)	48(21,15%)	31(25,41%)	17(16,19%)	>0,05
Tổn thương gập góc, n (%)	47(20,7%)	28(22,95%)	19(18,1%)	>0,05
Tổn thương lỗ vào, n (%)	18(7,93%)	12(9,84%)	6(5,71%)	>0,05
Tổn thương có bàng hệ, n(%)	25(11,01%)	14(11,48%)	11(10,48%)	>0,05
Tổn thương huyết khối, n(%)	50(22,03%)	24(19,67%)	26(24,76%)	>0,05
Tổn thương tái hẹp, n(%)	10(4,41%)	5(4,1%)	5(4,76%)	>0,05
Chiều dài tổn thương (mm)	22,19±11,32	19,75±9,88	25,03±12,22	<0,05
Đường kính ĐMV tham chiều (mm)	2,77±0,45	2,71±0,46	2,83±0,43	<0,05

Chúng tôi gặp đầy đủ các dạng tổn thương động mạch vành với các tỷ lệ khác nhau. Chiều dài tổn thương trung bình là 22,19±11,32 mm, đường kính động mạch vành tham khảo là 2,77±0,4mm.

3.2. KẾT QUẢ CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH QUA DA BẰNG STENT PHỦ THUỐC BIOLIMUS A9 CÓ POLYMER TỰ TIÊU

3.2.1. Kết quả về thủ thuật can thiệp

Bảng 3.13. Đặc điểm can thiệp động mạch vành qua da

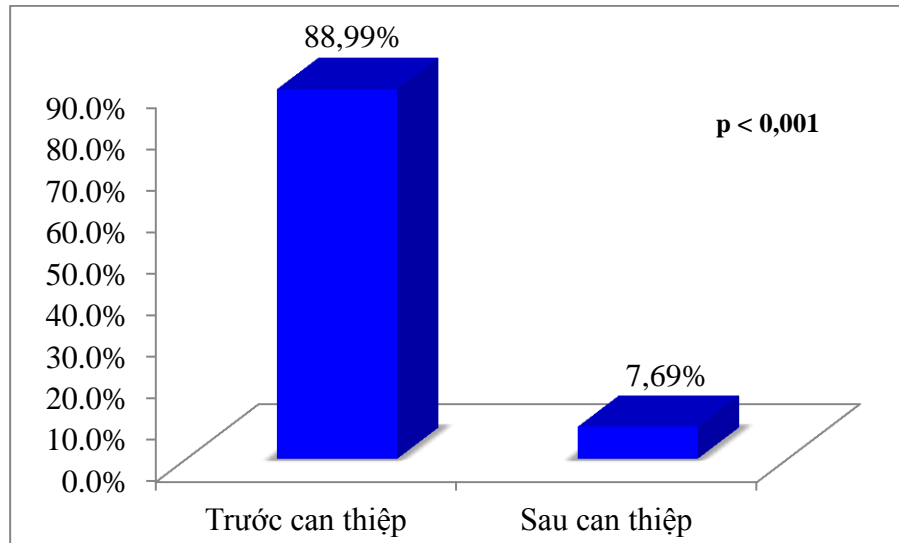
Đặc tính	Tổng n=227	Stent PTT n=122	Stent PBV n=105	P
Can thiệp qua đường ĐM đùi, n (%)	27(11,89%)	11(9,02%)	16(15,24%)	>0,05
Can thiệp qua đường ĐM quay, n (%)	200(88,11%)	111(90,98%)	89(84,76%)	>0,05
Số nhánh can thiệp				
1	198(87,22%)	111(90,98%)	87(82,86%)	
2	28(12,33%)	11(9,02%)	17(16,19%)	>0,05
3	1(0,44%)	0(0%)	1(0,95%)	
Nong+Stent, n (%)	198(87,22%)	107(87,7%)	91(86,67%)	>0,05
Stent trực tiếp, n (%)	29(12,78%)	15(12,3%)	14(13,33%)	>0,05
Số Stent/BN (n,%)				
1 stent	184(81,05%)	98(80,33%)	86(81,9%)	
2 stent	41(18,06%)	23(18,85%)	18(17,14%)	>0,05
3 stent	2(0,88%)	1(0,82%)	1(0,95%)	
Số Stent TB/BN	1,2±0,38	1,21±0,43	1,19±0,42	
Chiều dài Stent TB/BN (mm)	28,65±6,28	24,6±4,68	30,73±7,11	<0,0001
Đường kính Stent TB(mm)	2,91±0,37	2,83±0,33	2,98±0,36	<0,005
Áp lực bơm bóng tối đa (atm)	12,89±2,98	12,33±3,08	13,07±2,75	>0,05

Trong số 227 bệnh nhân bị Hội chứng mạch vành cấp được chụp động mạch vành qua da, chúng tôi đã tiến hành can thiệp 227 tổn thương thủ phạm. Tỷ lệ bệnh nhân được can thiệp qua đường động mạch quay là 88,11%. Phần lớn bệnh nhân được nong bằng bóng sau đó đặt Stent (87,22%), còn lại là được đặt Stent trực tiếp (12,78%). Đường kính stent trung bình là 2,91±0,3mm, chiều dài stent trung bình là 28,65±6,28mm. Áp lực bơm bóng tối đa trung bình là 12,89±2,98 atm. Phần lớn bệnh nhân được đặt 1 stent (81,05%) (Bảng 3.13).

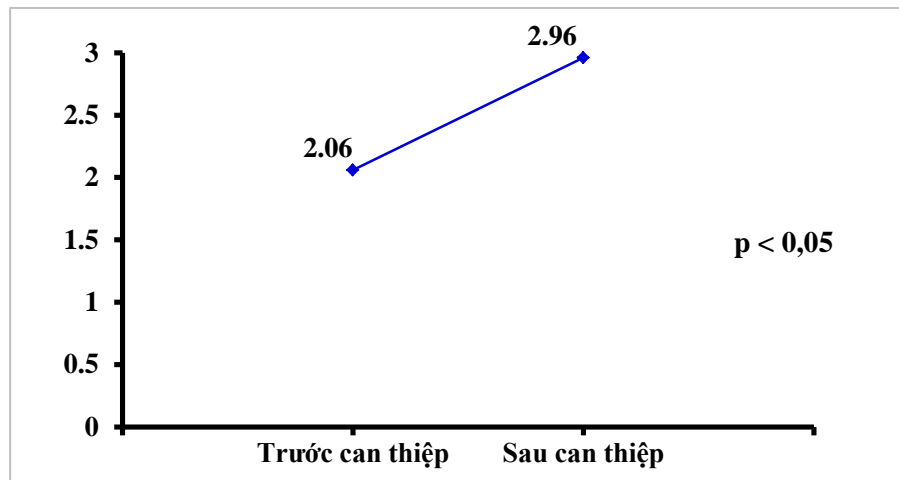
Bảng 3.14. Kết quả can thiệp động mạch vành qua da

Đặc tính	Stent PTT n=122	Stent PBV n=105	p
Mức độ hẹp ĐMV trước can thiệp (%)	89,99±8,09	89,4±8,89	
Mức độ hẹp ĐMV sau can thiệp (%)	7,69±6,71	9,05±6,12	
TIMI trước can thiệp, TB	2,06±1,01	1,98±1,13	
TIMI 0/1, n(%)	29(23,77%)	32(30,48%)	
TIMI 2, n(%)	42(39,43%)	25(23,81%)	
TIMI 3, n(%)	51(41,8%)	48(45,71%)	
TIMI sau can thiệp, TB	2,96±0,2	2,99±0,98	>0,05
TIMI 0/1, n(%)	0	0	
TIMI 2, n(%)	5(4,1%)	1(0,95%)	
TIMI 3, n(%)	117(95,9%)	104(99,05%)	
TMP trước can thiệp, TB	0,38±0,49	0,47±0,51	
TMP 0/1, n(%)	29/29(100%)	30/30	
TMP 2, n(%)	0	0	
TMP 3, n(%)	0	0	
TMP sau can thiệp, TB	2,17±0,76	2,23±0,68	>0,05
TMP 0/1, n(%)	6/29(20,69%)	4/30	>0,05
TMP 2, n(%)	12/29(41,38%)	15/30	>0,05
TMP 3, n(%)	11/29(37,93%)	11/30	>0,05
Thành công về thủ thuật, n(%)	117(95,9%)	104(99%)	>0,05

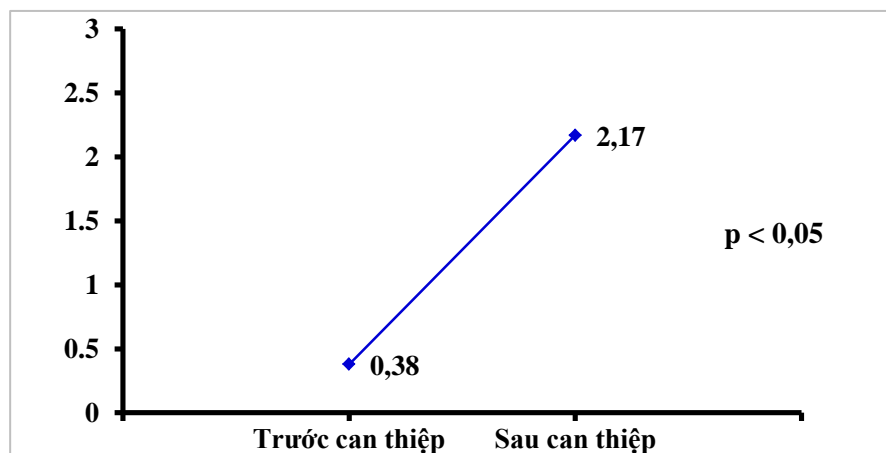
Can thiệp động mạch vành bằng stent phủ thuốc Biolimus A9 có polymer tự tiêu cải thiện có ý nghĩa phần trăm mức độ hẹp động mạch vành so với trước can thiệp (trước can thiệp: 89,99±8,09%, sau can thiệp: 7,69±6,71%). Cải thiện có ý nghĩa dòng chảy động mạch vành sau can thiệp (TIMI trước can thiệp: 2,06±1,01, TIMI sau can thiệp: 2,96±0,2) và mức độ tưới máu cơ tim sau can thiệp (TMP trước can thiệp: 0,38±0,49, TMP sau can thiệp: 2,17±0,76). Tỷ lệ thành công thủ thuật là 95,9%. Không có sự khác biệt về kết quả can thiệp giữa hai nhóm đặt stent với $p > 0,05$ (Bảng 3.14).



Biểu đồ 3.7. Mức độ hẹp động mạch vành trước và sau can thiệp



Biểu đồ 3.8. Thang điểm TIMI trước và sau can thiệp



Biểu đồ 3.9. Sự thay đổi TMP trước và sau can thiệp

3.2.2. Kết quả điều trị bệnh nhân

Tỷ lệ thành công điều trị bệnh nhân bằng can thiệp đặt stent phủ thuốc có polymer tự tiêu là 98,36%. Chúng tôi gặp 2 trường hợp tử vong trong quá trình nằm viện.

3.2.3. Biến chứng của can thiệp động mạch vành qua da

Bảng 3.15. Biến chứng can thiệp động mạch vành qua da

Biến chứng	Tổng n(%)	Stent PTT n(%)	Stent PBV n(%)	p
Suy thận	1(0,44%)	0	1(0,95%)	
Loạn nhịp	3(1,32%)	0	3(2,85%)	
Không dòng chảy-dòng chảy chậm	11(4,84%)	9(7,4%)	2(1,9%)	>0,05
Tắc nhánh bên	5(2,2%)	5(4,1%)	0	
Bóc tách động mạch vành	1(0,44%)	0	1(0,95%)	>0,05

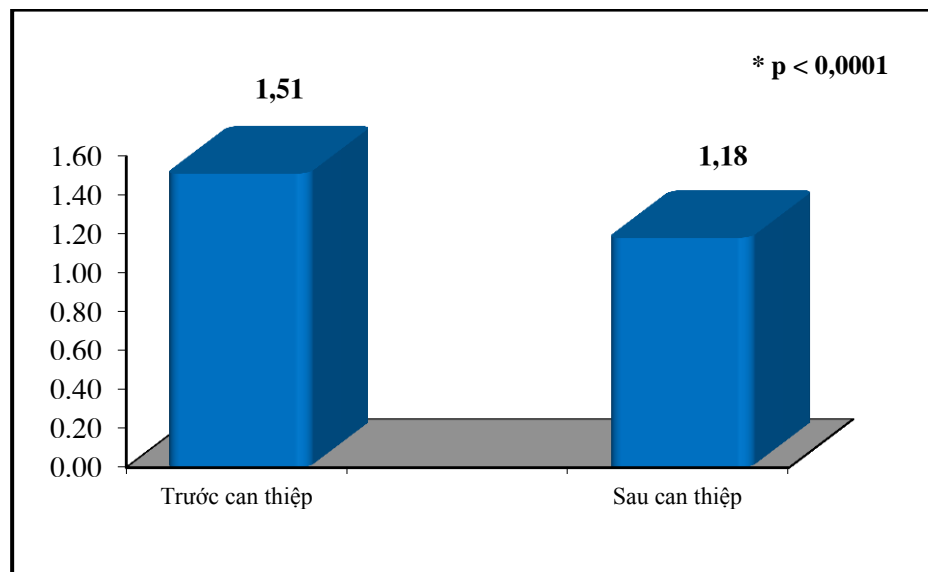
Biến chứng chúng tôi gặp là những biến chứng kinh điển của thủ thuật can thiệp động mạch vành qua da (bảng 3.15). Gặp nhiều nhất là biến chứng không có dòng chảy-dòng chảy chậm (4,84%), rồi đến tắc nhánh bên (2,2%), loạn nhịp tim (1,32%), bóc tách động mạch vành và suy thận (0,44%).

3.3. KẾT QUẢ THEO DÕI THEO THỜI GIAN BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG MẠCH VÀNH CẤP ĐƯỢC ĐẶT STENT PHỦ THUỐC BIOLIMUS A9 CÓ POLYMER TỰ TIÊU

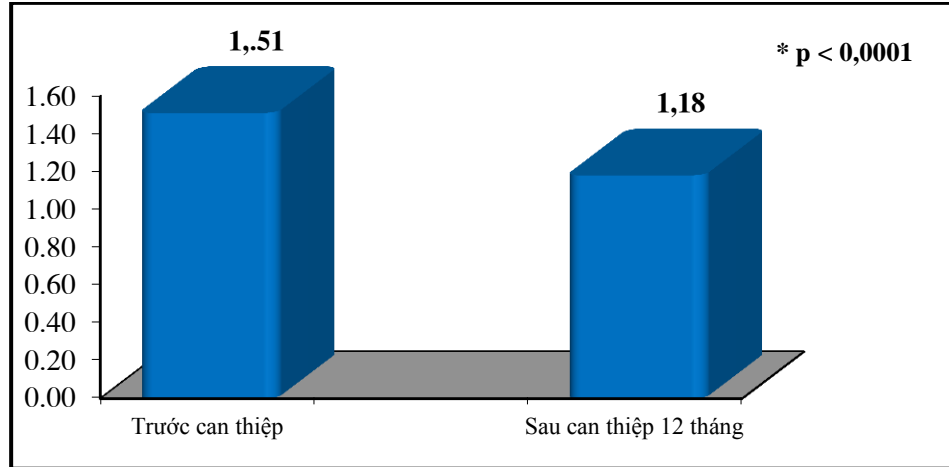
3.3.1. Kết quả theo dõi lâm sàng

Bảng 3.16. Kết quả thay đổi mức độ suy tim theo NYHA sau can thiệp và sau 12 tháng

	Trước can thiệp n=122	Sau can thiệp n=122	Sau 12 tháng n= 121	p
NYHA trung bình	1,51±0,71	1,18±0,36	1,18±0,41	<0,0001



Biểu đồ 3.10. Sự thay đổi NYHA trước và sau can thiệp



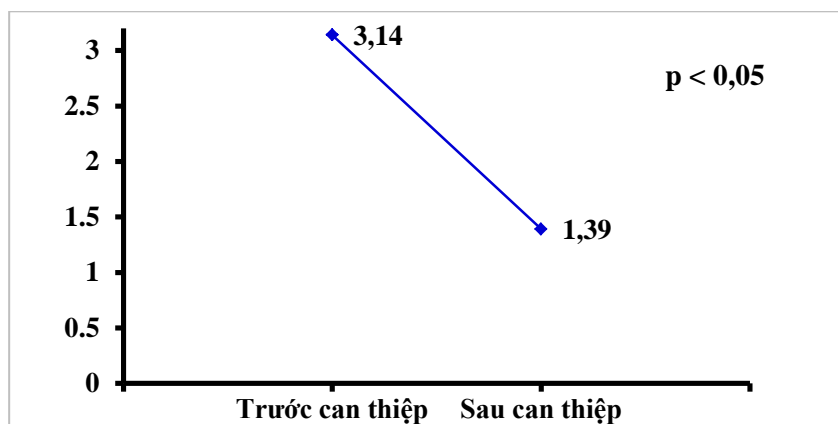
Biểu đồ 3.11. Thay đổi NYHA trước can thiệp và sau 12 tháng

Mức độ suy tim theo phân loại NYHA cải thiện rõ rệt ngay sau khi bệnh nhân được can thiệp ĐMV qua da và tại thời điểm 12 tháng sau can thiệp bằng stent phủ thuốc có polymer tự tiêu với $p < 0,0001$ (Bảng 3.16).

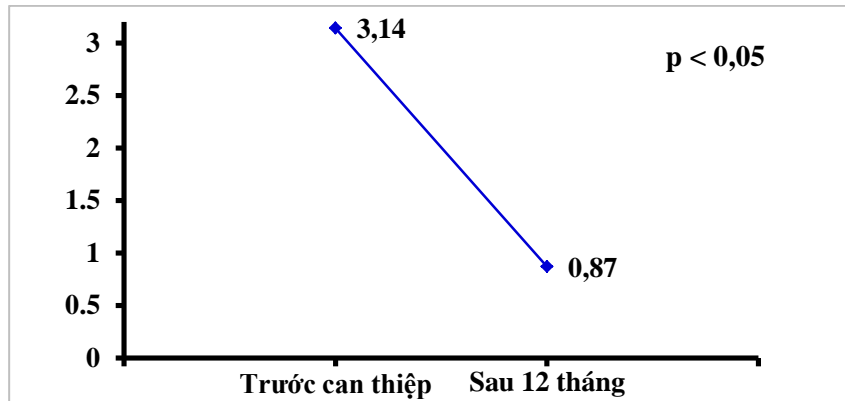
Bảng 3.17. Kết quả thay đổi cường độ cơn đau thắt ngực theo phân độ CCS sau can thiệp và sau 12 tháng

	Trước can thiệp n=122	Sau can thiệp n=122	Sau 12 tháng n=121	p
CCS trung bình	3,14±1,05	1,39±0,73	0,87±0,45	<0,05

Can thiệp động mạch vành qua da bằng stent phủ thuốc có polymer tự tiêu ở những bệnh nhân Hội chứng mạch vành cấp cải thiện có ý nghĩa mức độ đau thắt ngực ngay sau khi can thiệp và sau can thiệp 12 tháng với $p < 0,05$ (Bảng 3.17).



Biểu đồ 3.12. Thay đổi CCS trước can thiệp và sau can thiệp

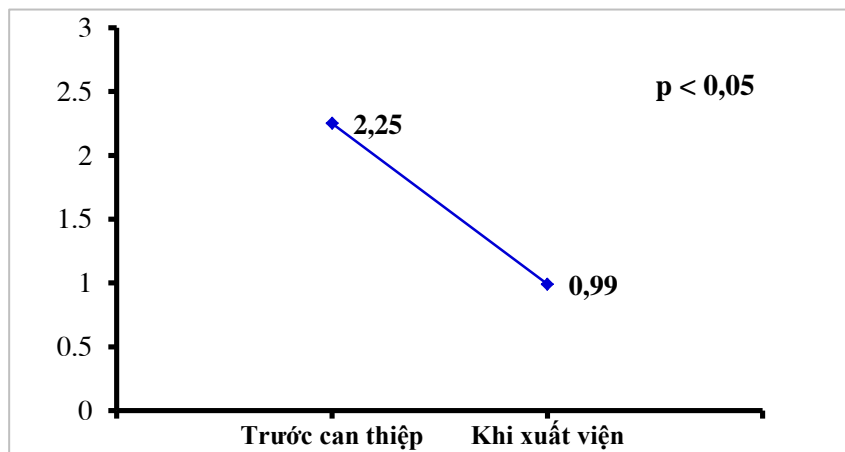


Biểu đồ 3.13. Thay đổi CCS trước can thiệp và sau 12 tháng

3.3.2. Kết quả theo dõi men tim

Bảng 3.18. Thay đổi nồng độ TnT (ng/ml) trước và khi ra viện

	Trước can thiệp n=40	Khi xuất viện n=40	p
TnT trung bình	2,25±2,32	0,99±0,78	<0,05



Biểu đồ 3.14. Sự thay đổi Tn-T trung bình trước can thiệp và khi xuất viện

Nồng độ men tim cải thiện có ý nghĩa khi bệnh nhân xuất viện so với trước can thiệp, từ 2,25±2,32 ng/ml còn 0,99±0,78ng/ml (Bảng 3.18).

3.3.3. Kết quả theo dõi tuân thủ điều trị thuốc chống kết tập tiểu cầu

Bảng 3.19. Tỷ lệ dùng thuốc kháng kết tập tiểu cầu

	Tổng n = 227	Stent PTT n = 122	Stent PBV n = 105	p
Dùng Aspirin, n(%)	7(3,08%)	7(5,74%)	0(0%)	
Dùng Plavix, n(%)	3(1,32%)	1(0,82%)	2(1,9%)	>0,05
Dùng cả hai thuốc, n(%)	1(0,44%)	1(0,82%)	0(0%)	

Có 7 bệnh nhân phải dùng Aspirin (chiếm 3,08%) và 3 bệnh nhân phải dùng Plavix (chiếm 1,32%) và 1 bệnh nhân phải dùng cả 2 thuốc trước 12 tháng (Bảng 3.19).

Bảng 3.20. Tỷ lệ biến chứng xuất huyết do dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu kép

	Tổng n = 227	Stent PTT n = 122	Stent PBV n = 105	p
Xuất huyết nhẹ, n(%)	8(3,52%)	4(3,28%)	4(3,81%)	p>0,05
Xuất huyết vừa, n(%)	2(0,88%)	1(0,82%)	1(0,95%)	p>0,05
Xuất huyết nặng, n(%)	1	1(0,82%)	0	

Trong số 11 bệnh nhân phải dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu thì có đến 8 bệnh nhân là do xuất huyết nhẹ, 2 bệnh nhân xuất huyết vừa và 1 bệnh nhân xuất huyết tiêu hoá nặng phải truyền máu (Bảng 3.20).

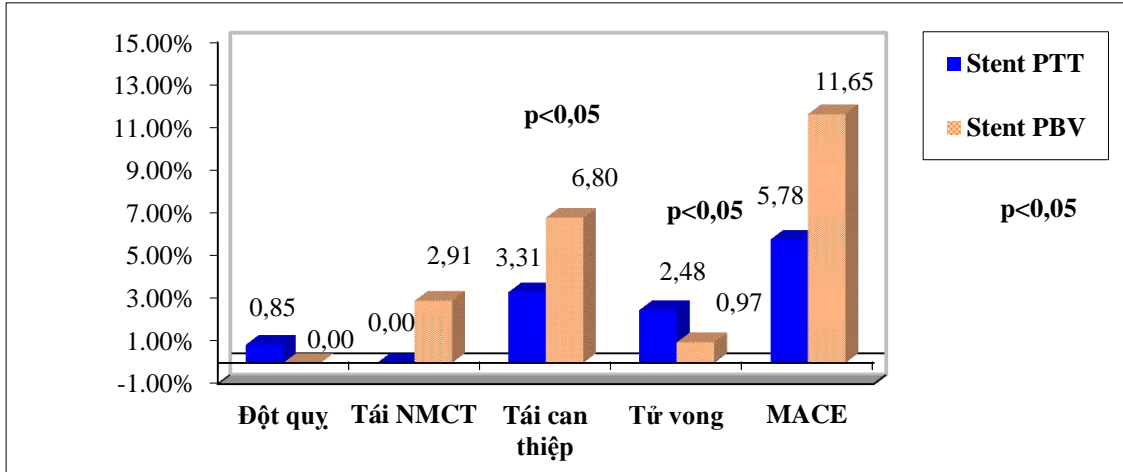
3.3.4. Theo dõi các biến cố tim mạch chính sau đặt stent phủ thuốc có polymer tự tiêu

Tất cả bệnh nhân được theo dõi lâm sàng từ sau khi can thiệp đến hết 12 tháng. Nhóm đặt stent phủ thuốc có polymer tự tiêu có 1 bệnh nhân không liên lạc được, trong khi nhóm đặt stent phủ thuốc có polymer bền vững có 2 bệnh nhân không liên lạc được. Các biến cố tim mạch chính bao gồm tử vong, NMCT tái phát và Tái can thiệp động mạch vành thủ phạm.

Bảng 3.21. Biến cố tim mạch chính trong quá trình theo dõi

Biến cố	Stent PTT n=121	Stent PBV n=103	p
Tái NMCT	0(0%)	3(2,91%)	
Tái can thiệp ĐM đích	4(3,31%)	8(6,8%)	>0,05
Tử vong	3(2,48%)	1(0,97%)	>0,05
Đột quy	1(0,85%)	0(0%)	
Biến cố tim mạch chính	7(5,78%)	12(11,65%)	>0,05

Tỷ lệ nhồi máu cơ tim tái phát ở bệnh nhân được điều trị can thiệp động mạch vành qua da bằng stent phủ thuốc có polymer tự tiêu là 0%, tỷ lệ tái can thiệp động mạch vành thủ phạm là 3,31%, tỷ lệ tử vong là 2,48% và tỷ lệ đột quy là 0,85%, biến cố tim mạch chính (MACE) là 5,78%. Khi so sánh với stent phủ thuốc có polymer bền vững thì không có sự khác biệt về các biến cố với $p > 0,05$ (Bảng 3.21).



Biểu đồ 3.15. Biến cố tim mạch chính trong quá trình theo dõi

3.3.5. Huyết khối trong Stent

Bảng 3.22. Phân loại huyết khối trong Stent

Thời điểm huyết khối	Stent PTT n=121	Stent PBV n=103	p
Bán cấp	2	1	
Muộn	0	1	
Rất muộn	0	0	
Tổng số	2(1,65%)	2(1,94%)	>0,05

Huyết khối trong stent theo định nghĩa của ARC bao gồm huyết khối chắc chắn, nhiều khả năng huyết khối và có thể huyết khối. Có 2 bệnh nhân tử vong trong vòng 48h-72h sau can thiệp bằng stent phủ thuốc có polymer tự tiêu mặc dù không khẳng định được chắc chắn hình ảnh huyết khối trên chụp động mạch vành qua da nhưng được xếp vào nhóm nhiều khả năng huyết khối trong stent. Tỷ lệ huyết khối ở trong stent ở stent phủ thuốc Biolimus A9 có polymer tự tiêu là 1,65%, trong khi ở stent phủ thuốc có polymer bền vững là 1,94%. Không khác nhau giữa hai loại stent với $p > 0,05$ (Bảng 3.22).

3.3.6. Tái hẹp trong Stent sau can thiệp động mạch vành bằng stent phủ thuốc có polymer tự tiêu

Chúng tôi đã tiến hành chụp ĐMV qua da cho 201 bệnh nhân sau 12 tháng theo dõi, tỷ lệ chụp lại là 201/227 (88,5%), thời gian chụp lại trung bình là 11,96 tháng. Trong số 26 bệnh nhân không được chụp lại động mạch vành qua da bao gồm các bệnh nhân không đồng ý chụp hoặc chụp bằng biện pháp khác, bệnh nhân tử vong trong quá trình theo dõi hoặc bệnh nhân không liên lạc được.

3.3.6.1. Tỷ lệ tái hẹp động mạch vành sau đặt stent

Bảng 3.23. Kết quả chụp lại động mạch vành qua da

Đặc điểm	Stent PTT (n = 105)	Stent PBV (n = 96)	p
Tái hẹp < 50%, n(%)	6(5,71%)	3(3,13%)	>0,05
Tái hẹp > 50%, n(%)	6(5,71%)	8(8,33%)	>0,05
Tái hẹp chung	12(11,43%)	11(11,46%)	>0,05
Tái can thiệp tổn thương đích	4/121(3,31%)	7/103(5,83%)	>0,05

Tỷ lệ tái hẹp có ý nghĩa (mức độ tái hẹp > 50%) là 5,71%, tỷ lệ tái hẹp chung là 11,43%. Tỷ lệ tái can thiệp tổn thương đích (TLR) là 3,31%. So với nhóm được đặt stent phủ thuốc có polymer bền vững thì không thấy có sự khác biệt với $p > 0,05$ (Bảng 3.23).

3.3.6.2. Vị trí tổn thương tái hẹp

Bảng 3.24. Vị trí tổn thương tái hẹp trên chụp động mạch vành

Vị trí tổn thương tái hẹp	Stent PTT (n = 12)	Stent PBV (n = 11)	p
Trong Stent, n(%)	9(75%)	7(63,64%)	>0,05
Bờ trước Stent, n(%)	2(16,67%)	4(36,36%)	>0,05
Bờ sau Stent, n(%)	1(8,33%)	0(0%)	>0,05

Vị trí tổn thương tái hẹp chủ yếu là tái hẹp trong stent chiếm 75%, rồi đến vị trí trước stent (16,67%) và vị trí sau stent (8,33%).

3.3.6.3. Hình thái tái hẹp trong Stent động mạch vành

Bảng 3.25. Hình thái tái hẹp trong Stent động mạch vành

Hình thái tái hẹp	Nhóm NC (n = 12)	Nhóm chứng (n = 11)	p
Tái hẹp điểm, n(%)	8(66,67%)	7(63,64%)	>0,05
Tái hẹp lan tỏa/tắc hoàn toàn, n(%)	4(33,33%)	4(36,36%)	>0,05

Hình thái tái hẹp trong Stent nhiều nhất là tái hẹp điểm (66,67%). (Bảng 3.25).

3.3.7. Nhận xét một số yếu tố nguy cơ của tái hẹp sau can thiệp ĐMV qua da ở bệnh nhân Hội chứng động mạch vành cấp bằng stent phủ thuốc có polymer tự tiêu

Bảng 3.26. Nhận xét các yếu tố nguy cơ liên quan đến lâm sàng

Yếu tố	Không tái hẹp (n=93)		Tái hẹp (n=12)		p
	n	%	n	%	
Tuổi > 70	55	59,14	8	66,67	>0,05
Nữ giới	14	15,05	5	41,67	<0,05
Đái tháo đường	25	26,88	3	25	>0,05
THA	72	77,42	12	100	>0,05
RLCH lipid	32	34,41	5	41,67	>0,05
Hút thuốc	39	41,94	2	16,67	>0,05
Tiền sử NMCT	10	10,75	0	0	
Tiền sử can thiệp ĐMV	16	17,2	4	33,3	>0,05
NMCT ST chênh lên	20	21,51	2	16,67	>0,05
NMCT không ST chênh	8	8,6	1	8,33	>0,05
Đau ngực không ổn định	65	67,74	9	75	>0,05

Tỷ lệ bệnh nhân nữ giới xuất hiện nhiều hơn có ý nghĩa ở nhóm tái hẹp so với nhóm không tái hẹp (Bảng 3.26).

Bảng 3.27. Nhận xét các yếu tố nguy cơ liên quan đến đặc điểm tổn thương động mạch vành

Yếu tố	Không tái hẹp (n=93)		Tái hẹp (n=12)		p
	n	%	n	%	
Số nhánh tổn thương >1	71	76,34	9	75	>0,05
ĐM Liên thất trước	35	37,63	6	50	>0,05
ĐMV phải	32	34,41	5	41,67	>0,05
ĐM mũ	19	20,43	1	8,33	>0,05
ĐK mạch tham chiếu < 2,75mm	60	64,52	6	50	>0,05
CD tổn thương > 33mm	10	10,75	4	33,33	<0,05
Tổn thương huyết khối	17	18,28	2	16,67	>0,05
Tổn thương chỗ chia đôi	27	29,03	5	41,67	>0,05
Tổn thương canxi hóa	22	23,66	4	33,33	>0,05
Tổn thương lỗ vào	8	8,6	3	25	>0,05
Tổn thương gấp góc	20	21,51	3	25	>0,05

Chúng tôi nhận thấy trong các đặc điểm về tổn thương động mạch vành, duy nhất chiều dài tổn thương > 33mm xuất hiện nhiều hơn có ý nghĩa ở nhóm tái hẹp so với nhóm không tái hẹp (Bảng 3.27).

Bảng 3.28. Nhận xét các yếu tố nguy cơ liên quan đến thủ thuật can thiệp ĐMV qua da

Yếu tố	Không tái hẹp (n=93)		Tái hẹp (n=12)		p
	n	%	n	%	
ĐK stent < 2.75mm	56	60,22	5	41,67	>0,05
C.dài Stent > 38mm	13	13,98	3	25	>0,05
Áp lực bóng ALC < 16atm	41	44,09	9	75	<0,05

Chúng tôi nhận thấy ở nhóm bệnh nhân tái hẹp, tỷ lệ nong bóng áp lực cao < 16atm cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không tái hẹp (Bảng 3.28).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG MẠCH VÀNH CẤP ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH QUA DA TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ

4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Trong số 227 bệnh nhân Hội chứng mạch vành cấp có 31 bệnh nhân nữ chiếm 13,66%, 196 bệnh nhân nam chiếm 86,34%. Kết quả này phù hợp với Nguyễn Quốc Thái (85% nam và 15% nữ), Huỳnh Trung Cang (67,2% nam và 38,8% nữ), Huỳnh Quốc Bình (77% nam và 23% nữ)... cũng như nhiều nghiên cứu khác là bệnh động mạch vành thường xảy ra ở bệnh nhân nam giới [2], [3], [6], [12], [14], [87], [136]. Tác giả Hồ Thượng Dũng nghiên cứu đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp trên 65 tuổi ở bệnh viện Thống Nhất, kết quả tỷ lệ nam/nữ là 2,45 ở nhóm bệnh nhân tuổi trên 65 [4].

Tuổi trung bình là $70,1 \pm 7,8$, thấp nhất là 41 tuổi và cao nhất là 85 tuổi. Lứa tuổi gặp nhiều nhất là từ 61-70 tuổi. Chúng tôi ít gặp bệnh nhân dưới 50 tuổi và trên 80 tuổi, tương tự kết quả của Nguyễn Quốc Thái, Trần Như Hải và Huỳnh Trung Cang, bệnh thường gặp ở nam giới trên 50 tuổi [3], [6], [12].

4.1.2. Đặc điểm về các yếu tố nguy cơ tim mạch

Tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ thường gặp nhất (79,29%), rồi đến rối loạn chuyển hoá lipid (39,65%), hút thuốc lá (35,68%) và tiểu đường (26,87%) (Bảng 3.3). Ở các nghiên cứu trong và ngoài nước, tăng huyết áp luôn là yếu tố nguy cơ gặp nhiều nhất [2], [3], [6], [12], [41], [87], [106], [136].

4.1.3. Đặc điểm về thể bệnh Hội chứng mạch vành cấp

Nghiên cứu chúng tôi gặp chủ yếu là bệnh nhân biểu hiện cơn đau thắt ngực không ổn định (65,2%), rồi đến NMCT có ST chênh lên (26%) và NMCT không có ST chênh lên (8,81%). Kết quả của chúng tôi có khác so với Trần Như Hải, tỷ lệ NMCT có ST chênh chiếm đa số (45%), rồi đến cơn ĐTNKÔĐ (38%) và NMCT không ST chênh (17%) [6]. Nghiên cứu của Huỳnh Quốc Bình và Huỳnh Trung Cang gặp chủ yếu là NMCT cấp ST chênh [2], [3]. Trong nghiên cứu COMPARE II, hay gặp nhất là NMCT không ST chênh (26%), rồi đến NMCT có ST chênh (21%) và cơn ĐTNKÔĐ (11%) [97]. Nhưng trong nghiên cứu LEADER, cơn ĐTNKÔĐ lại chiếm ưu thế (22,2%), rồi đến NMCT không ST chênh (16,5%) và NMCT ST chênh (15,8%) [136]. Sở dĩ sự phân bố thể bệnh Hội chứng mạch vành cấp khác nhau giữa nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu trong và ngoài nước có thể do dựa vào các tiêu chuẩn xác định khác nhau. Tỷ lệ bệnh nhân ĐTNKÔĐ của chúng tôi cao hơn là do phần lớn bệnh nhân đã từng xuất hiện cơn đau thắt ngực ổn định, đã được kiểm tra bằng một biện pháp thăm dò không xâm nhập là MSCT 64 dãy có tổn thương hẹp nặng ĐMV, vào viện với cơn đau thắt ngực tăng nặng, không liên quan đến gắng sức, có biến đổi điện tim trong cơn hoặc điện tim có biến đổi khác so với điện tim trước đó. Một nguyên nhân nữa là các bệnh nhân của bệnh viện Hữu Nghị được quản lý khá chặt chẽ, bệnh nhân đi khám định kỳ đặc biệt là những bệnh nhân đã từng được chẩn đoán là bệnh mạch vành ổn định. Vì vậy sớm phát hiện được những bất thường liên quan đến triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm.

4.1.4. Đặc điểm suy tim trên lâm sàng

Bệnh nhân Hội chứng mạch vành cấp ít nhiều có rối loạn chức năng thất trái gây nên tình trạng khó thở trên lâm sàng. Chúng tôi đánh giá tình trạng khó thở theo phân độ NYHA (Hiệp hội tim mạch New York). Đa số bệnh nhân không có dấu hiệu khó thở do suy tim (62,11% bệnh nhân NYHA I). Kết quả

này phù hợp với tác giả Nguyễn Quốc Thái [12] và Nguyễn Quang Tuấn [16]. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 1 bệnh nhân suy tim NYHA IV và không có trường hợp nào shock tim (Bảng 3.2). Trong nhóm bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp, suy tim được phân độ Killip, độ Killip trung bình là $1,41 \pm 0,64$, chủ yếu là suy tim Killip 1 (chiếm 74,57%). Tác giả Nguyễn Quốc Thái nghiên cứu trên những bệnh nhân Nhồi máu cơ tim cấp cũng gặp chủ yếu là suy tim Killip 1 (85%) [12]. Tác giả Nguyễn Kim Phượng nghiên cứu đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân trên 45 tuổi bị Nhồi máu cơ tim cấp kèm đái tháo đường type 2 tại bệnh viện Chợ Rẫy cho kết quả tương tự với phần lớn bệnh nhân Nhồi máu cơ tim cấp có mức độ suy tim Killip 1 (50,8%) [11].

4.1.5. Đặc điểm xét nghiệm

Hầu hết các chỉ số xét nghiệm máu trong giới hạn bình thường. Nồng độ Troponin T trung bình tăng ($2,98 \pm 3,33 \text{ng/ml}$), điều này càng khẳng định vai trò của các dấu ấn sinh học tim trong việc chẩn đoán sớm và tiên lượng bệnh nhân HCMVC [8]. Trong số các bệnh nhân có tiền sử đái tháo đường được xét nghiệm nồng độ HbA1c%, kết quả cho thấy bệnh nhân tiểu đường chưa được kiểm soát chặt chẽ với nồng độ HbA1c trung bình là $7,04 \pm 1,66\%$ (Bảng 3.5).

4.1.6. Đặc điểm điện tim

Có 18,94% bệnh nhân không có biến đổi điện tim đặc hiệu. Trong cơn đau thắt ngực không ổn định có khoảng 20% số bệnh nhân không có biến đổi điện tim [17], [22]. Chúng tôi gặp đầy đủ các dạng biến đổi trên điện tim từ các biểu hiện thay đổi đoạn ST, sóng T đến các rối loạn nhịp khác nhau. Vùng thiếu máu chủ yếu là sau dưới (29,96%) (Bảng 3.7). Kết quả của chúng tôi khác với Trần Như Hải, theo đó hay gặp biến đổi điện tim thiếu máu vùng trước rộng (45,7%) [6] nhưng phù hợp với tác giả Nguyễn Quốc Thái [12]. Như vậy trên một bệnh nhân đau thắt ngực, khi có những biến đổi điện tim đặc hiệu hoặc không đặc hiệu (nhịp nhanh, ngoại tâm thu nhĩ-thất, block nhánh mới xuất hiện...) đều gợi ý khả năng mắc Hội chứng mạch vành cấp.

4.2. KẾT QUẢ TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH VÀNH CỦA BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG VÀNH CẤP ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH QUA DA

4.2.1. Vị trí và số tổn thương động mạch vành

Chúng tôi đã tiến hành chụp ĐMV chọn lọc cho 227 bệnh nhân Hội chứng vành cấp nhóm nghiên cứu. ĐM thủ phạm hay gặp nhất là ĐMLTT (41,85%), sau đó là ĐMV phải (38,32%), ít nhất là ĐM mũ (15,42%) (Bảng 3.9). Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Quốc Thái và Nguyễn Quang Tuấn trên các bệnh nhân Nhồi máu cơ tim cấp. Trong nghiên cứu của Nguyễn Quốc Thái, tổn thương động mạch vành gặp chủ yếu là động mạch liên thất trước (57%), rồi đến ĐM vành phải (39%) và ĐM mũ (4%) [12]. Nguyễn Quang Tuấn nghiên cứu trên 83 bệnh nhân bị NMCT cấp được can thiệp ĐMV qua da. Tổn thương gặp cũng chủ yếu là ĐMLTT (60,3%), ĐMV phải là 32,5%, ĐM mũ là 7,2% [16]. Các nghiên cứu khác tại Việt Nam và trên thế giới cũng cho kết quả tương tự [2], [3], [6], [11], [14], [87], [97], [106].

Các nghiên cứu giải phẫu bệnh ở bệnh nhân NMCT cho thấy trong 92% các trường hợp có tổn thương xơ vữa ở vị trí tắc nghẽn của ĐMV. Vị trí tắc hay gặp nhất cũng ở đoạn gần (56%), rồi đến đoạn giữa (32%) và ít nhất ở đoạn xa (12%). Tổn thương gặp ở ĐMLTT nhiều hơn (41%) so với ĐMV phải (32%) và ĐM mũ (27%).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân có từ hai vị trí tổn thương động mạch vành trở lên (74,1%), chỉ có 26,43% bệnh nhân có 1 vị trí tổn thương động mạch vành. Trong nghiên cứu LEADERS, 63% số bệnh nhân có tổn thương 1 nhánh, còn lại 37% có từ 2 nhánh tổn thương động mạch vành trở lên [136]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với Huỳnh Văn Thương và Huỳnh Trung Cang là bệnh nhân có từ 2 nhánh tổn thương chiếm nhiều hơn [3], [14].

4.2.2. Đặc điểm tổn thương động mạch vành

Khi phân tích đặc điểm tổn thương ĐMV trong số 227 trường hợp được can thiệp ĐMV qua da, chúng tôi nhận thấy phần lớn bệnh nhân có tổn thương vừa đến phức tạp (bảng 3.10 và bảng 3.11):

- Tổn thương đơn giản loại A chiếm 9,3%.
- Tổn thương vừa loại B1 chiếm chủ yếu 50,2%.
- Tổn thương phức tạp loại B2/C chiếm 40,5%.
- Chiều dài tổn thương trung bình: $22,19 \pm 11,32$ mm.
- Đường kính ĐMV tham chiếu: $2,77 \pm 0,45$ mm.

Kastrati A và cộng sự nghiên cứu trên 2944 bệnh nhân bệnh mạch vành phân loại tổn thương theo ACC/AHA (tổn thương đơn giản là tổn thương type A và B1; tổn thương phức tạp là tổn thương type B2 và C). Kết quả cho thấy tỷ lệ tái hẹp sau 1 năm chụp mạch là 24,9% đối với tổn thương đơn giản so với 33,2% của tổn thương phức tạp ($p < 0,001$) [67]. G.B. Danzi và cộng sự nghiên cứu trên 1000 bệnh nhân được đặt stent phủ thuốc Biolimus A9 trên nền polymer tự tiêu, tỷ lệ can thiệp tổn thương đích thất bại (TLF) bao gồm tử vong do tim mạch, NMCT và tái can thiệp tổn thương đích (TLR) là khác nhau đối với những đặc điểm tổn thương khác nhau. Tỷ lệ TLF đối với tổn thương có đường kính mạch tham chiếu $\leq 2,5$ mm là 4,4%, đối với tổn thương lan toả > 20 mm là 3,7% và đối với tổn thương chỗ chia nhánh là 4,2% [41]. Nghiên cứu của Huỳnh Trung Cang, tổn thương phức tạp loại B2/C chiếm chủ yếu (76,6%) [3]. Nghiên cứu của chúng tôi gặp nhiều bệnh nhân tổn thương phức tạp bao gồm tổn thương huyết khối, vôi hoá và tại chỗ chia đôi. Có lẽ do đặc điểm bệnh nhân cao tuổi, nhiều bệnh phối hợp, rối loạn về các yếu tố đông máu... Can thiệp đặt stent tại những vị trí tổn thương này thường khó khăn hơn về mặt kỹ thuật, kéo dài thời gian thủ thuật, hay xuất hiện biến chứng và đối mặt với nguy cơ tái hẹp cao hơn so với những tổn thương đơn giản.

4.2.3. Dòng chảy động mạch vành trước can thiệp

Chúng tôi đánh giá dòng chảy ĐMV trước can thiệp dựa theo thang điểm TIMI: 26,87% bệnh nhân có TIMI 0/1, 29,51% TIMI 2, 43,61% có TIMI 3. Như vậy chủ yếu bệnh nhân của chúng tôi có dòng chảy TIMI 3 trước khi can thiệp. Kết quả này tương đồng với kết quả của S. Windecker, phần lớn bệnh nhân (80,2%) có dòng chảy TIMI 3 trước can thiệp [136].

Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi khác với nghiên cứu của Lorenz Raber và cộng sự tiến hành trên 1161 bệnh nhân NMCT cấp được điều trị bằng stent phủ thuốc Biolimus có polymer tự tiêu. Tỷ lệ bệnh nhân có TIMI 0/1 trước can thiệp là 69,6%, TIMI 2 là 12,9% và TIMI 3 là 17,5% [99]. Sở dĩ có sự khác nhau là do nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên cả bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định, cơ chế bệnh sinh chủ yếu là do mảng xơ vữa không ổn định gây đau ngực trong khi dòng chảy động mạch vành vẫn được bảo tồn.

4.3. KẾT QUẢ SỚM CỦA PHƯƠNG PHÁP CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH BẰNG STENT PHỦ THUỐC BIOLIMUS A9 CÓ POLYMER TỰ TIÊU

4.3.1. Kết quả thành công về mặt thủ thuật

Chúng tôi đã tiến hành can thiệp và đặt Stent phủ thuốc Biolimus A9 có polymer tự tiêu cho 122 BN bị Hội chứng mạch vành cấp (Bảng 3.13):

- Đường vào chủ yếu chúng tôi can thiệp qua đường mạch quay 90,98% và 9,02% qua đường mạch đùi.

- Chúng tôi chỉ tiến hành can thiệp nhánh ĐMV thủ phạm gây Hội chứng vành cấp và/hoặc có dòng chảy TIMI < 3. Trong đó có 90,98% số bệnh nhân được can thiệp 1 nhánh động mạch vành, 9,02% số bệnh nhân được can thiệp 2 nhánh động mạch vành. Không có bệnh nhân nào can thiệp 3 nhánh. Sở dĩ chúng tôi tiến hành can thiệp nhánh động mạch vành thứ 2 vì sau khi can thiệp nhánh thủ phạm, bệnh nhân được chuyển về khoa

theo dõi và điều trị nội khoa. Nếu bệnh nhân vẫn còn đau ngực thì tiến hành can thiệp thì 2 nhánh động mạch vành vẫn còn hẹp nặng và/hoặc dòng chảy không đạt TIMI 3.

- Đối với tổn thương tắc hoàn toàn do huyết khối, chúng tôi tiến hành nong ĐMV bằng bóng hoặc hút huyết khối bằng dụng cụ Thrombuster II (Kaneka) sau đó đặt Stent.

- Stent với đường kính trung bình là $2,83 \pm 0,3$ mm và tổng chiều dài trung bình là $24,6 \pm 4,68$ mm. Áp lực bơm bóng tối đa là $12,33 \pm 3,08$ atm. Có 98 BN can thiệp với 1 stent (80,83%), 23 BN can thiệp với 2 stent (18,85%) và chỉ 1 BN được đặt 3 stent (0,82%). Số Stent trung bình/BN là $1,21 \pm 0,43$.

- Mức độ hẹp ĐMV trước can thiệp là $89,99 \pm 8,09\%$ so với sau can thiệp là $7,69 \pm 6,71\%$ với $p < 0,001$ (Biểu đồ 3.7). Dòng chảy ĐMV trước can thiệp theo thang điểm TIMI $2,06 \pm 1,01$ tăng lên sau can thiệp là $2,96 \pm 0,2$ với $p < 0,05$ (Biểu đồ 3.8). Trong số các bệnh nhân NMCT cấp được đánh giá mức độ tưới máu cơ tim (TMP), TMP trước can thiệp là $0,38 \pm 0,49$ tăng lên $2,17 \pm 0,76$ với $p < 0,05$ (Biểu đồ 3.9).

- Tỷ lệ thành công về mặt thủ thuật là 95,9%, có 4 bệnh nhân sau can thiệp chỉ khôi phục được dòng chảy ĐMV TIMI 2.

Natsuaki và cộng sự tiến hành can thiệp bằng stent phủ thuốc Biolimus A9 có polymer tự tiêu trên 1617 bệnh nhân với 2059 tổn thương động mạch vành, tỷ lệ thành công của thủ thuật là 96,8%, so với nhóm gồm 1618 bệnh nhân được đặt stent phủ thuốc Everolimus có polymer bền vững, tỷ lệ thành công thủ thuật là 96,7% [87].

Lorenz Raber và cộng sự nghiên cứu 575 bệnh nhân NMCT cấp được đặt stent phủ thuốc Biolimus có polymer tự tiêu. Tỷ lệ bệnh nhân trước can thiệp có TIMI 0/1 là 69,6%, TIMI 2 là 12,9% và TIMI 3 là 17,5%. Sau can

thiệt, dòng chảy ĐMV được cải thiện đáng kể với 95,5% bệnh nhân đạt mức TIMI 3, 4% bệnh nhân đạt TIMI 2 và chỉ có 0,5% đạt TIMI 0/1. Như vậy cải thiện về dòng chảy động mạch vành là một trong những tiêu chí đánh giá thành công của biện pháp can thiệp động mạch vành qua da bằng stent phủ thuốc có polymer tự tiêu [99].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mức độ hẹp động mạch vành tồn dư sau can thiệp cũng được cải thiện rõ rệt, chỉ còn $7,69\% \pm 6,71\%$. Tương tự một nghiên cứu của Natsuaki và cộng sự tại Nhật bản, tỷ lệ hẹp tồn dư sau can thiệp bằng stent phủ thuốc Biolimus có polymer tự tiêu là $9,7 \pm 7,9\%$ [87]. Tỷ lệ hẹp tồn dư $\leq 10\%$ được coi là thủ thuật thành công.

4.3.2. Kết quả thành công về lâm sàng

Thành công về mặt lâm sàng là 98,3%, có 2 bệnh nhân tử vong trong khi nằm viện không rõ nguyên nhân, không có bằng chứng của NMCT tái phát. Một bệnh nhân tử vong ngày thứ 2 và một bệnh nhân tử vong ngày thứ 3 sau khi đặt stent. Tuy nhiên cả hai bệnh nhân này đều có biểu hiện suy tim nặng trên lâm sàng kèm theo bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Bệnh nhân thứ nhất xuất hiện ngừng tuần hoàn đột ngột, bệnh nhân thứ hai lên cơn khó thở đột ngột dạng hen tim, cấp cứu đều không có hiệu quả. Theo định nghĩa của ARC (Academic Research Consortium – Liên đoàn nghiên cứu hàn lâm), đột tử trong thời gian nằm viện mà không rõ nguyên nhân được xếp vào nhóm nhiều khả năng huyết khối, mặc dù không được khẳng định bằng hình ảnh chụp động mạch vành.

Biến chứng chúng tôi gặp phải là các biến chứng kinh điển: không có dòng chảy hoặc dòng chảy chậm ở nhánh ĐMV đã can thiệp (7,4%), tắc nhánh bên (4,1%). Vì chúng tôi can thiệp chủ yếu là đường động mạch quay (90,98%) nên biến chứng chảy máu tại vị trí chọc mạch rất thấp, tỷ lệ chọc mạch quay thành công rất cao. Những trường hợp huyết áp tụt, mạch quay mờ

hoặc khó bắt, chúng tôi chủ động chọc động mạch đùi. Qua đó thấy được tính ưu việt của can thiệp ĐMV qua đường mạch quay giảm biến chứng chảy máu, rút ngắn thời gian hồi phục cho bệnh nhân. Trong số 9 trường hợp dòng chảy chậm hoặc không có dòng chảy sau đặt stent, chúng tôi đều dùng thuốc Adenosin tiêm trực tiếp qua catheter và khôi phục dòng chảy TIMI 3 ở 4 bệnh nhân, còn lại 5 bệnh nhân chỉ đạt dòng chảy TIMI 2. 4 bệnh nhân bị tắc nhánh bên sau can thiệp, chúng tôi đều đưa được guidewire qua tổn thương và nong bóng khôi phục lại được dòng chảy nhánh bên (Bảng 3.15).

Agostoni P và cộng sự nghiên cứu trên 2845 bệnh nhân được chụp chẩn đoán và can thiệp qua đường mạch quay tỷ lệ thành công là 93% so với 98% can thiệp qua đường mạch đùi nhưng tỷ lệ biến chứng tại vị trí chọc mạch thấp hơn (0,3% so với 2,8%, $p < 0,01$), đồng thời cũng rút ngắn và làm giảm chi phí nằm viện cho bệnh nhân [20].

4.1. KẾT QUẢ THEO DÕI DẠNG TRONG 12 THÁNG SAU ĐẶT STENT PHỦ THUỐC BIOLIMUS A9 CÓ POLYMER TỰ TIÊU

4.4.1. Biến cố tim mạch chính trong quá trình theo dõi

Biến cố tim mạch chính (MACE) bao gồm Tái can thiệp động mạch vành thủ phạm (TVR), Nhồi máu cơ tim tái phát và Tử vong do mọi nguyên nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi điều trị can thiệp động mạch vành qua da bằng stent phủ thuốc Biolimus A9 có polymer tự tiêu, tỷ lệ Nhồi máu cơ tim tái phát là 0%, tỷ lệ tái can thiệp động mạch thủ phạm là 3,31% và tỷ lệ tử vong là 2,48% (Bảng 3.21). Khi so sánh kết quả các biến cố tim mạch với nhóm bệnh nhân được đặt stent phủ thuốc có polymer bền vững thì không thấy có sự khác biệt (Biểu đồ 3.15).

Nghiên cứu Nobori 2 là nghiên cứu tiền cứu, đa trung tâm tiến hành trên 3000 bệnh nhân được can thiệp động mạch vành qua da bằng stent phủ

thuốc Biolimus A9 có polymer tự tiêu, tương tự loại stent được dùng trong nghiên cứu của chúng tôi. Tỷ lệ các biến cố tim mạch chính sau 12 tháng là 3,9%, tỷ lệ tái can thiệp tổn thương đích (TLR) là 1,4% [41]. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi vì đây là nghiên cứu tiến hành trên cả các bệnh nhân đau thắt ngực ổn định và Hội chứng mạch vành cấp, trong khi nghiên cứu của chúng tôi chỉ tiến hành trên những bệnh nhân Hội chứng mạch vành cấp. Can thiệp động mạch vành qua da ở bệnh nhân Hội chứng mạch vành cấp thường đối mặt với nhiều biến cố trong quá trình theo dõi hơn là ở bệnh nhân bệnh mạch vành ổn định. Nếu chỉ tính trên phân nhóm bệnh nhân Hội chứng mạch vành cấp, ở nghiên cứu Nobori 2, tỷ lệ can thiệp tổn thương đích thất bại (TLF) là 3,3%. Can thiệp tổn thương đích thất bại bao gồm tử vong tim mạch, tái can thiệp động mạch thủ phạm và NMCT không tử vong [41]. Kết quả của nghiên cứu này thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ can thiệp tổn thương đích thất bại (TLF) trong nghiên cứu của chúng tôi là 5,78%.

Nghiên cứu LEADERS, một nghiên cứu ngẫu nhiên đa trung tâm tiến hành trên 1707 bệnh nhân chia thành 2 nhóm. Nhóm đặt stent phủ thuốc Biolimus A9 có polymer tự tiêu bao gồm 857 bệnh nhân (nhóm BES) được so sánh với nhóm đặt stent phủ thuốc Sirolimus có polymer bền vững gồm 850 bệnh nhân (nhóm SES), 97,6% số bệnh nhân được theo dõi đến 12 tháng, chụp lại động mạch vành sau 9 tháng. Tỷ lệ các biến cố tim mạch chính (MACE) ở hai nhóm tương tự nhau (10,6% nhóm BES so với 12% nhóm SES, 95%CI; 0,88 [0,66-1,77]; p=0,37). Tỷ lệ tái can thiệp mạch đích của hai nhóm cũng như nhau (6,5% nhóm BES so với 7,4% nhóm SES, 95%CI; 0,87 [0,61-1,25]; p=0,46). Phân tích dưới nhóm với các bệnh nhân Hội chứng mạch vành cấp, tỷ lệ MACE cũng tương tự nhau ở hai nhóm (8,1% nhóm BES so với 10,3% nhóm SES, 95%CI; 0,77 [0,5-1,18]; p=0,4) [136]. Như vậy

kết quả của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu LEADERS, không có sự khác biệt về các biến cố tim mạch chính giữa hai nhóm đặt stent phủ thuốc có polymer tự tiêu và polymer bền vững.

Nghiên cứu NEXT tiến hành trên 3235 bệnh nhân so sánh hai nhóm, một nhóm gồm 1617 bệnh nhân được can thiệp bằng stent phủ thuốc Biolimus có polymer tự tiêu, nhóm còn lại gồm 1618 bệnh nhân được can thiệp bằng stent phủ thuốc Everolimus có polymer bền vững. Kết quả theo dõi sau 1 năm, tỷ lệ tái can thiệp tổn thương đích (TLR) là 4,2%, tỷ lệ các biến cố tim mạch chính (MACE) là 7,3% [87]. Tỷ lệ tái can thiệp tổn thương đích tương tự nghiên cứu của chúng tôi (3,31%) nhưng tỷ lệ các biến cố tim mạch trong nghiên cứu này lại cao hơn nghiên cứu của chúng tôi (5,78%).

Ahmad Separham và cộng sự nghiên cứu trên 200 bệnh nhân được chia làm làm 2 nhóm can thiệp đặt stent phủ thuốc Biolimus có polymer tự tiêu và stent phủ thuốc Everolimus có polymer bền vững. Kết quả sau 12 tháng theo dõi cũng tương tự nhau giữa hai nhóm. Tỷ lệ các biến cố tim mạch chính (MACE) là 2% ở nhóm polymer tự tiêu so với 0% ở nhóm polymer bền vững, thấp hơn tỷ lệ các biến cố tim mạch trong nghiên cứu của chúng tôi [106].

Nghiên cứu COMPARE II là nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm so sánh bệnh nhân được đặt stent phủ thuốc Biolimus có polymer tự tiêu với stent phủ thuốc Everolimus có polymer bền vững. Trong đó 58% bệnh nhân được chẩn đoán là Hội chứng động mạch vành cấp. Kết quả cho thấy biến cố tim mạch chính (MACE) là 5,2% ở nhóm đặt stent có polymer tự tiêu so với 4,8% ở nhóm đặt stent có polymer bền vững, khác biệt không có ý nghĩa với $p=0,69$. Với nhóm bệnh nhân bị Hội chứng động mạch vành cấp, tỷ lệ MACE tương ứng là 5,1% và 4,4%, $p=0,52$ [97]. Tỷ lệ các biến cố tim mạch trong nghiên cứu này thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, 5,1% so với 5,78%.

Gần đây nhất là một phân tích gộp từ tất cả các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh hiệu quả và an toàn của stent phủ thuốc có polymer tự tiêu với stent phủ thuốc có polymer bền vững được đăng trên tạp chí trên tạp chí tim mạch can thiệp châu Âu (EuroIntervention). Nghiên cứu được tiến hành bởi tác giả Navarese E và cộng sự. Kết quả của phân tích gộp cho thấy không thấy tăng các biến cố sau can thiệp (NMCT, tử vong, tái can thiệp), trong khi tỷ lệ huyết khối muện và rất muện giảm có ý nghĩa ở những bệnh nhân được can thiệp bằng stent phủ thuốc có polymer tự tiêu [88].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới. Với thời gian theo dõi 1 năm, các tiêu chí hiệu quả của stent phủ thuốc Biolimus A9 có polymer tự tiêu tương tự kết quả của các nghiên cứu nước ngoài về loại stent này và đặc biệt không khác biệt so với loại stent phủ thuốc có polymer bền vững vẫn đang được sử dụng thường quy tại bệnh viện [41], [87], [88], [97], [106], [136].

4.4.2. Huyết khối trong Stent

Huyết khối trong Stent là một trong những tiêu chí an toàn chính của can thiệp ĐMV có đặt Stent trong thực hành lâm sàng. Mặc dù biến cố này hiếm gặp nhưng là vấn đề khó dự đoán và có tỷ lệ tử vong rất cao.

Dữ liệu từ các nghiên cứu ghi chép của nhóm Rotterdam-Bern (n=8.146), SCAAR (*Swedish Angiography and Angioplasty Registry*, n=21.717) và Pinto Slottow và cộng sự (n=8.000) đều đã chỉ ra rằng tỷ lệ nguy cơ huyết khối rất muện là 0,36-0,6%/ năm và kéo dài ít nhất 5 năm sau khi đặt Stent phủ thuốc.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 trường hợp được xác định chắc chắn huyết khối trong stent, cả 2 trường hợp đều xảy ra ở nhóm đặt stent phủ thuốc có polymer bền vững. Trường hợp thứ nhất là huyết khối sớm xảy ra vào ngày thứ 15 sau can thiệp, bệnh nhân vẫn nằm điều trị trong bệnh viện, duy trì

thuốc chống ngưng tập tiểu cầu kép đầy đủ. Bệnh nhân bị NMCT tái phát, chụp mạch vành khẳng định huyết khối trong stent và được tái can thiệp thành công. Bệnh nhân này được đặt stent trước đó trong tình trạng nhồi máu cơ tim cấp, đặt stent dài trong tình trạng mạch vành tắc cấp do huyết khối. Đây cũng là một nguyên nhân chính gây huyết khối trong stent mặc dù đã được điều trị đầy đủ thuốc chống kết tập tiểu cầu. Trường hợp thứ hai là huyết khối muộn xảy ra tháng thứ 8 sau can thiệp. Bệnh nhân tự ý dừng thuốc Aspirin vì lý do đau dạ dày mà không tham khảo ý kiến bác sĩ. Vậy nguyên nhân chính có thể là do ngừng thuốc chống kết tập tiểu cầu kép sớm hơn quy định 12 tháng sau can thiệp. Bệnh nhân nhập viện vì đau ngực, điện tim có hình ảnh đoạn ST chênh lên ở các chuyển đạo trước tim và men tim tăng, chụp mạch vành khẳng định huyết khối trong stent đoạn 1 động mạch liên thất trước và được tái can thiệp thành công. Với 2 trường hợp bệnh nhân tử vong sau can thiệp ở nhóm đặt stent polymer tự tiêu mà được cho là có khả năng huyết khối do không có bằng chứng chụp mạch, nguyên nhân có thể do bệnh nhân bị suy tim nặng, lại trên bệnh cảnh bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, bệnh nhân đặt stent trong bệnh cảnh hội chứng mạch vành cấp. Nếu xét về các yếu tố lâm sàng thì hai bệnh nhân này có nguy cơ cao bị huyết khối trong stent.

Ở nhóm đặt stent phủ thuốc có polymer tự tiêu, chúng tôi không ghi nhận được trường hợp nào huyết khối chắc chắn trong stent theo định nghĩa của ARC. Huyết khối trong stent của ARC (Academic Research Consortium – Liên đoàn nghiên cứu hàn lâm) bao gồm huyết khối chắc chắn, nhiều khả năng huyết khối và có thể huyết khối. Theo đó, huyết khối chắc chắn là những trường hợp được chẩn đoán NMCT sau can thiệp, hình ảnh chụp động mạch vành qua da khẳng định có huyết khối trong stent. Trong khi nhiều khả năng huyết khối là những trường hợp tử vong trong vòng 30 ngày mà không giải thích được nguyên nhân, lâm sàng nghĩ đến NMCT liên quan đến mạch vành

được đặt stent mà không có hình ảnh huyết khối trên chụp động mạch vành. Chúng tôi ghi nhận 2 trường hợp tử vong trong vòng 30 ngày ở nhóm này mà không có bằng chứng của NMCT hay hình ảnh chụp mạch vành khẳng định huyết khối trong stent. Một bệnh nhân tử vong ngày thứ 2 và một bệnh nhân tử vong ngày thứ 3 sau khi đặt stent. Chúng tôi xếp 2 trường hợp bệnh nhân này vào nhóm nhiều khả năng huyết khối theo định nghĩa của ARC. Như vậy tỷ lệ huyết khối sau đặt stent phủ thuốc Biolimus A9 có polymer tự tiêu là 1,65%. Nếu so sánh với nhóm được đặt stent phủ thuốc có polymer bền vững về tỷ lệ huyết khối trong stent nói chung thì không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (Bảng 3.22).

Trong các nghiên cứu về stent phủ thuốc Biolimus có polymer tự tiêu, tỷ lệ huyết khối xuất hiện từ 0%-3,6% [41], [87], [97], [106], [136]. Kết quả sau 1 năm của các nghiên cứu này cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ huyết khối trong stent (chắc chắn và không chắc chắn) giữa nhóm đặt stent phủ thuốc có polymer tự tiêu và nhóm đặt stent phủ thuốc có polymer bền vững. Tuy nhiên một phân tích gộp từ tất cả các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên tiến hành trên tất cả các loại stent phủ thuốc có polymer tự tiêu đã cho thấy tỷ lệ huyết khối, đặc biệt là huyết khối muện và rất muện giảm có ý nghĩa so với stent phủ thuốc có polymer bền vững (OR=0,6 95%CI; 0,39-0,91; $p=0,02$) [88]. Nghiên cứu của chúng tôi về stent phủ thuốc có polymer tự tiêu không có trường hợp nào huyết khối muện (0%), còn ở nhóm đặt stent phủ thuốc có polymer bền vững, có 1 bệnh nhân (0,97%) được xác định huyết khối muện trong stent.

4.4.3. Tỷ lệ tái hẹp trong Stent

Chúng tôi đã tiến hành chụp lại ĐMV sau 12 tháng cho 201 bệnh nhân (nhóm stent polymer tự tiêu 105 ca, nhóm stent polymer bền vững 96 ca), tỷ

lệ chụp lại của chúng tôi là 201/227 (88,5%). Tỷ lệ bệnh nhân được chụp kiểm tra lại động mạch vành sau 1 năm cao hơn so với các nghiên cứu Leaders, Next và Nobori 2 [41], [87], [136]. Nghiên cứu của Nguyễn Quốc Thái so sánh stent phủ thuốc và stent kim loại thường, tỷ lệ bệnh nhân được chụp lại chỉ 54,2% [12].

Từ kết quả chụp lại ĐMV chúng tôi nhận thấy can thiệp ĐMV bằng Stent phủ thuốc Biolimus A9 có polymer tự tiêu có tỷ lệ tái hẹp chung là 11,43%, tỷ lệ tái hẹp không ý nghĩa (đường kính hẹp $\leq 50\%$) là 5,71%, tỷ lệ tái hẹp có ý nghĩa (đường kính hẹp $> 50\%$) là 5,71%. Kết quả tương tự ở nhóm can thiệp bằng stent phủ thuốc có polymer bền vững là 11,46% cho tái hẹp chung, 3,13% cho tái hẹp không ý nghĩa và 8,33% cho tái hẹp ý nghĩa. Sự khác biệt về tỷ lệ tái hẹp giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (Bảng 3.23).

Tỷ lệ tái hẹp trong nghiên cứu LEADERS ở nhóm stent phủ thuốc có polymer tự tiêu là 6,7%, còn ở nhóm stent phủ thuốc có polymer bền vững là 10,8%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu này, định nghĩa tái hẹp là những tổn thương gây hẹp $>50\%$ đường kính lòng mạch [136].

Trong nghiên cứu NEXT, tỷ lệ tái hẹp ở nhóm đặt stent phủ thuốc Biolimus có polymer tự tiêu là 7,1%, ở nhóm đặt stent phủ thuốc Everolimus có polymer bền vững là 7,5%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,86$) [87].

Như vậy khi so sánh nghiên cứu của chúng tôi với những nghiên cứu tương tự trên thế giới, không có sự khác biệt về tỷ lệ tái hẹp sau can thiệp bằng stent phủ thuốc có polymer tự tiêu so với stent phủ thuốc có polymer bền vững.

4.4.4. Hình thái và vị trí tái hẹp trong Stent

Trong 12 bệnh nhân bị tái hẹp sau đặt stent phủ thuốc Biolimus A9 có polymer tự tiêu, có 9 trường hợp tái hẹp trong Stent, 2 trường hợp tái hẹp tại

bờ trước Stent và 1 trường hợp tái hẹp tại bờ sau Stent (Bảng 3.24). Hình thái tái hẹp chủ yếu là tái hẹp điểm (Bảng 3.25).

Masahiro Natsuaki và cộng sự phân tích trên 227 bệnh nhân chụp lại ĐMV sau đặt stent phủ thuốc Biolimus có polymer tự tiêu, trong số các bệnh nhân tái hẹp, có 48% là tái hẹp trong stent, 52% là tái hẹp hai đầu stent. Hình thái tái hẹp chủ yếu là tái hẹp điểm với tỷ lệ 57%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tái hẹp, đặc điểm và hình thái tái hẹp so với các bệnh nhân đặt stent phủ thuốc Everolimus có polymer bền vững [87]. Kết quả này có khác với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm đặt stent phủ thuốc Biolimus có polymer tự tiêu, đặc điểm tái hẹp chủ yếu là tái hẹp trong stent, trong khi ở nghiên cứu trên, đặc điểm tái hẹp chủ yếu là hai đầu stent.

Nghiên cứu về một trong những nguyên nhân gây tái hẹp, Lemos PA và cộng sự phân tích trên 121 bệnh nhân chụp lại ĐMV sau đặt stent phủ thuốc Sirolimus có 19 ca và 20 tổn thương tái hẹp trong đoạn tổn thương. Trong 20 tổn thương tái hẹp có 15 tổn thương tái hẹp điểm và 5 tổn thương tái hẹp lan tỏa. Vị trí tổn thương: 6 tái hẹp bờ trước tổn thương, 14 tái hẹp trong Stent và không có tái hẹp bờ sau Stent. Sáu tổn thương tái hẹp bờ trước Stent đều do nguyên nhân Stent không phủ hết tổn thương do bóng nong trước hoặc dùng bóng nong sau ở phía ngoài bờ trước Stent. Trong số 12 tổn thương tái hẹp điểm có 4 tổn thương tái hẹp không có sự liên tục của thành Stent (khoảng trống giữa các Stent hoặc do Stent bị gãy) được phát hiện qua siêu âm trong lòng mạch (IVUS). Kết quả của nghiên cứu này cho thấy sự cần thiết của việc phủ hết tổn thương khi can thiệp bằng Stent phủ thuốc [71].

Antonio Colombo và cộng sự nghiên cứu trên 368 bệnh nhân với 735 tổn thương ĐMV được đặt 841 stent phủ thuốc Sirolimus. Kết quả chụp lại sau can thiệp cho thấy có 11 bệnh nhân tái hẹp (hẹp \geq 50% đường kính lòng

mạch), có 14 trường hợp tái hẹp trong đoạn mạch (trong stent và 5mm hai đầu stent). Xác định hình thái tái hẹp bằng siêu âm trong lòng mạch, tác giả phát hiện chủ yếu là tái hẹp điểm, trong stent [37].

4.4.5. Bước đầu nhận xét một số yếu tố nguy cơ của bệnh nhân tái hẹp sau can thiệp động mạch vành qua da bằng stent phủ thuốc Biolimus A9 có polymer tự tiêu

4.4.5.1. Tuổi và giới

Nếu xét về độ tuổi trên 70, tỷ lệ bệnh nhân > 70 tuổi ở nhóm tái hẹp là 66,67%, so với nhóm không tái hẹp là 59,14%. Tuy nhiên sự khác nhau này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Trong khi đó tỷ lệ bệnh nhân nữ ở nhóm tái hẹp là 41,67%, còn ở nhóm không tái hẹp là 15,05% và sự khác biệt này hoàn toàn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bị tái hẹp có tỷ lệ bệnh nhân nữ giới cao hơn so với nhóm không bị tái hẹp.

Salvatore Cassese và cộng sự phân tích trên 10.004 bệnh nhân được đặt stent phủ thuốc và stent kim loại thường, bằng phép phân tích đơn biến, tác giả cho thấy tuổi tác không ảnh hưởng đến tái hẹp ĐMV sau can thiệp, trong khi bệnh nhân nữ giới xuất hiện tái hẹp nhiều hơn bệnh nhân nam giới. Tuy nhiên bằng phân tích đa biến, nữ giới không phải là yếu tố nguy cơ độc lập gây tái hẹp [32].

Khi tìm hiểu các yếu tố nguy cơ tái hẹp, tác giả Nguyễn Quốc Thái cũng nhận thấy tuổi >70 không có nguy cơ tái hẹp cao hơn (OR: 0,98; 95%CI: 0,35-2,1; $p=1$). Tuy nhiên ở các bệnh nhân nam có nguy cơ tái hẹp cao hơn 2,12 lần so với nữ giới (OR: 2,12; 95%CI: 0,56-8,05) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$) [12].

Mehilli J và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu thuần tập trên 4374 bệnh nhân (1025 nữ và 3349 nam) được đặt Stent ĐMV trên bệnh nhân đau

thất ngược ổn định. Chụp lại ĐMV sau 6 tháng và theo dõi lâm sàng sau 1 năm. So với nam, nữ có độ tuổi cao hơn, hay mắc bệnh tiểu đường hơn, kích thước mạch nhỏ hơn và tổn thương ngắn hơn. Kết quả chụp lại ĐMV cho thấy tỷ lệ tái hẹp ở nữ thấp hơn nam (28,9% so với 33,9%, $p=0,01$), các bệnh nhân nữ đã làm giảm nguy cơ tái hẹp 23% so với nam giới (OR: 0,77; 95%CI: 0,63-0,93). Đồng thời tỷ lệ tái thông ĐM đích ở nữ cũng thấp hơn nam (14,8% so với 17,5%, $p=0,048$).

Stefanini GG và cộng sự phân tích từ 3 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên bao gồm 5011 bệnh nhân được can thiệp ĐMV bằng stent phủ thuốc (1164 bệnh nhân nữ, 3721 bệnh nhân nam). Tác giả sau khi điều chỉnh các đặc điểm khác nhau giữa hai nhóm cho thấy không có sự khác biệt giữa nam và nữ về tỷ lệ tái hẹp sau can thiệp [115].

Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với kết quả của một số nghiên cứu trên. Ta đã biết vai trò bảo vệ của estrogen ở nữ giới không chỉ làm chậm quá trình xơ vữa mà còn làm giảm đáp ứng của thành mạch đối với tổn thương. Estrogen làm giảm sự thoái giáng của nitric oxide của thành mạch, bảo vệ hình thành prostacyclin và làm giảm tổng hợp thromboxan A2 và endothelin-I do đó gây giãn mạch ở ĐMV tổn thương và ức chế đáp ứng viêm do tổn thương ĐMV sau khi nong. Các đối tượng bệnh nhân nữ trong nghiên cứu của chúng tôi thường cao tuổi, vì thế có thể có sự suy giảm nồng độ estrogen dẫn đến có thể là một yếu tố nguy cơ của tái hẹp sau can thiệp bằng stent phủ thuốc có polymer tự tiêu [72].

4.4.5.2. Các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành

Theo kinh điển bệnh nhân bị đái tháo đường làm tăng nguy cơ tái hẹp so với bệnh nhân không bị bệnh này. Cơ chế của hiện tượng này là do rối loạn chức năng nội mạc, sản sinh bất thường các yếu tố tăng trưởng, tăng khả năng ngưng kết tiểu cầu và huyết khối. Cũng có bằng chứng về insulin và tình trạng

kháng insulin trong sinh bệnh học của tái hẹp ĐMV ở những bệnh nhân đái tháo đường. Trong nghiên cứu thuần tập, ngẫu nhiên, đa trung tâm của Mercado N và cộng sự trên 8156 bệnh nhân với 9120 tổn thương được can thiệp ĐMV bằng bóng hoặc đặt BMS. Chụp lại ĐMV sau 6 tháng tỷ lệ tái hẹp nhóm bóng bằng bóng là 35%, nhóm stent là 19%. Khi phân tích đa biến thì đái tháo đường là một trong những yếu tố tiên lượng độc lập tái hẹp ĐMV với OR: 1,33; 95%CI: 1,16-1,54; $p < 0,001$ [78]. Kết quả khác từ phân nhóm bệnh nhân đái tháo đường điều trị stent phủ thuốc Sirolimus của nghiên cứu SIRIUS, tỷ lệ tái hẹp trên chụp mạch là 17,6% so với 6,0% bệnh nhân không đái tháo đường. Lemos và cộng sự cũng nhận thấy trên 238 bệnh nhân được điều trị bằng stent phủ thuốc Sirolimus, mức độ tái hẹp trên bệnh nhân đái tháo đường cao hơn so với người không bị bệnh này [71].

Nhưng ngược lại, một số tác giả khác như Kuchulakani và cộng sự, Berenguer và cộng sự, Migliorni và cộng sự và Kastrati và cộng sự nhận thấy đái tháo đường không còn là yếu tố tiên lượng độc lập của tái hẹp trên chụp ĐMV [65]. Tuy nhiên các bệnh nhân của các nghiên cứu này đều được sử dụng Stent phủ thuốc.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ xuất hiện của các yếu tố nguy cơ bao gồm tiểu đường, tăng huyết áp, rối loạn chuyển hoá lipid và hút thuốc lá ở hai nhóm tái hẹp và không tái hẹp là không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (Bảng 3.26).

Ngược lại, Gregory J. Mishkel và cộng sự phân tích trên 92 bệnh nhân được điều trị can thiệp những tổn thương tái hẹp ĐMV sau đặt stent phủ thuốc so với 2813 bệnh nhân không bị tái hẹp, tỷ lệ bệnh nhân bị tăng huyết áp, đái tháo đường và rối loạn chuyển hoá lipid ở nhóm tái hẹp cao hơn rõ rệt ở nhóm không tái hẹp với $p < 0,001$ [80].

Ở 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 [29] 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. Nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tái hẹp có 100% bệnh nhân bị tăng huyết áp, tỷ lệ tăng huyết áp ở nhóm không tái hẹp là 77,42%. Mặc dù tỷ lệ tăng huyết áp ở nhóm tái hẹp cao hơn ở nhóm không tái hẹp nhưng sự khác biệt lại không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tương tự, tác giả Nguyễn Quốc Thái phân tích trên những bệnh nhân NMCT cấp được đặt stent phủ thuốc Sirolimus và stent kim loại thường, tăng huyết áp làm tăng có ý nghĩa nguy cơ tái hẹp ĐMV sau can thiệp (OR: 2,64; 95%CI: 1,06-6,55; $p=0,04$) [12].

4.4.5.3. Đặc điểm tổn thương qua chụp động mạch vành

Vị trí tổn thương phải can thiệp ĐMV là yếu tố tiên lượng tái hẹp được chứng minh qua các 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 [134]. 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; $p<0,05$) [68]. Tuy nhiên Salvatore Cassese và cộng sự lại nhận thấy tái hẹp hay xảy ra ở động mạch mũ hơn động mạch liên thất trước.

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhận xét thấy tần suất xuất hiện các nhánh động mạch vành thủ phạm phải can thiệp ở hai nhóm không có sự khác biệt với $p > 0,05$ (Bảng 3.27). Như vậy có sự khác nhau về ảnh hưởng của nhánh động mạch vành được can thiệp đến tái hẹp giữa nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu nước ngoài cũng như giữa các nghiên cứu nước ngoài với nhau.

Phân loại theo hình thái tổn thương động mạch vành của Hội Tim mạch và Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ (AHA/ACC) có tác dụng lựa chọn bệnh nhân phù hợp cho can thiệp ĐMV qua da và tiên lượng mức độ thành công và biến chứng của thủ thuật. Phân loại này còn có hiệu quả trong việc theo dõi lâu dài các biến cố tim mạch và tái hẹp từ kết quả nghiên cứu của Kastrati A và cộng sự [68]. Tổng hợp số liệu từ 2499 bệnh nhân suy vành (264 BN tổn thương type A, 634 BN type B1, 1152 ca type B2 và 894 ca type C); tổn thương đơn giản là tổn thương type A và B1, tổn thương phức tạp là tổn thương type B2 và C. Theo dõi lâm sàng sau 1 năm, chụp lại ĐMV sau 6 tháng can thiệp. Kết quả từ chụp mạch cho thấy tỷ lệ tái hẹp của tổn thương phức tạp là 33,2% và của tổn thương đơn giản là 24,9% ($p < 0,001$), trong đó tỷ lệ tắc hoàn toàn ĐMV cũng tăng có ý nghĩa theo mức độ tổn thương (1,5% ở tổn thương type A; 2,4% ở type B1; 4,3% ở type B2 và 3,9% ở type C; $p = 0,048$). Tổn thương phức tạp là yếu tố tiên lượng độc lập của tái hẹp với OR: 1,33; 95% CI: 1,07-1,64; $p = 0,009$.

Trong nghiên cứu của chúng tôi phần lớn là tổn thương phức tạp và khi nhận xét tỷ lệ xuất hiện của các đặc điểm tổn thương động mạch vành ở hai nhóm thì chỉ duy nhất nhóm tái hẹp tỷ lệ bệnh nhân có chiều dài tổn thương $> 33\text{mm}$ cao hơn rõ rệt có ý nghĩa so với nhóm không tái hẹp (33,33% vs 10,75%, $p < 0,05$).

Salvatore Cassese và cộng sự phân tích trên 10.004 bệnh nhân được đặt stent phủ thuốc và stent kim loại thường, phân tích đa biến lại cho kết quả là chiều dài tổn thương không ảnh hưởng đến tái hẹp. Khi gia tăng mỗi 10mm chiều dài tổn thương không làm tăng có ý nghĩa nguy cơ tái hẹp sau can thiệp (OR: 1,02; 95% CI: 0,96-1,08) [32].

Nhưng Shang-Hung Chang và cộng sự nghiên cứu ảnh hưởng của chiều dài tổn thương lên nguy cơ tái hẹp sau đặt stent phủ thuốc thì cho thấy chiều

dài tổn thương có ảnh hưởng rõ ràng đến tỷ lệ tái hẹp sau đặt stent kim loại thường (BMS) nhưng lại không ảnh hưởng đến tỷ lệ tái hẹp sau đặt stent phủ thuốc (DES) [33].

Từ phân tích tổng hợp dựa trên 9 nghiên cứu ngẫu nhiên và 10 nghiên cứu ghi chép bao gồm 9120 tổn thương được can thiệp trên 8156 bệnh nhân phân tích bằng chụp mạch sau 6 tháng theo dõi, Marcado N và cộng sự cho thấy tỷ lệ tái hẹp là 35% sau nong ĐMV bằng bóng, 19% sau đặt Stent. Trên phân tích đa biến yếu tố tiên lượng độc lập của tái hẹp là đái tháo đường và chiều dài tổn thương (với mỗi mm tăng lên của chiều dài tổn thương thì tỷ suất chênh là 1,04 (OR: 1,04; 95%CI: 1,03-1,05) cho các tổn thương được điều trị bằng nong bóng hay đặt Stent [36].

Tổn thương canxi hóa hiện nay vẫn là một thách thức cho các bác sỹ 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 Stent không nở hết mà hậu quả dẫn đến là huyết khối và tái hẹp trong Stent.

Khi tìm hiểu các yếu tố tiên lượng tái hẹp sau khi can thiệp ĐMV bằng Stent phủ thuốc bao gồm 1845 bệnh nhân với 2093 tổn thương, trong đó 1030 trường hợp can thiệp bằng SES trên 1151 tổn thương và 815 trường hợp can thiệp bằng PES trên 942 tổn thương. Kastrati A và cộng sự nhận thấy kích thước mạch và loại Stent là yếu tố tiên lượng mạnh nhất về tái thông tổn thương đích, ngoài ra tổn thương canxi hóa cũng là yếu tố tiên lượng độc lập khi phân tích đa biến về nguy cơ tái thông tổn thương đích sau can thiệp bằng Stent phủ thuốc [67]. Nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có đường kính mạch < 2,75 mm ở hai nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

Trong thực nghiệm, đặt stent phủ thuốc ở tổn thương huyết khối giảm 10 lần khả năng thuốc thấm tới thành mạch, làm giảm hiệu quả của thuốc dẫn đến tăng nguy cơ tái hẹp. Tuy nhiên một phân tích gộp từ 13 thử nghiệm lâm sàng chứng tỏ stent phủ thuốc ưu việt hơn so với stent kim loại thường trong việc giảm tỷ lệ tái can thiệp (5,11% so với 11,19%, $p < 0,00001$) cũng như giảm tỷ lệ tái NMCT (3,03% so với 3,7%, $p = 0,02$) sau 1 năm theo dõi [49]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tổn thương huyết khối xuất hiện như nhau ở nhóm tái hẹp và không tái hẹp (16,67% vs 18,28%, $p > 0,05$). Để giảm thiểu nguy cơ tái hẹp sau can thiệp, cần phải chuẩn bị tổn thương thật tốt, sử dụng thiết bị hút huyết khối, đặt stent dài phủ hết tổn thương huyết khối, nong bóng áp lực cao sau khi đặt stent và sử dụng đầy đủ các thuốc chống đông và chống ngưng tập tiểu cầu trước và sau thủ thuật.

Đường kính lòng mạch nhỏ luôn là thách thức với can thiệp vì tỷ lệ tái hẹp cao, nhất là can thiệp bằng bóng nong đơn thuần hay bằng stent kim loại thường. Một phân tích gộp gần đây sử dụng stent phủ thuốc cho thấy những tổn thương lòng mạch nhỏ cho thấy hiện tượng mất đường kính lòng mạch muộn (late lumen lost) cũng như tái hẹp sau can thiệp gia tăng tùy thuộc vào loại stent phủ thuốc [28].

Theo phân tích của tác giả George D. Dangas và cộng sự, một trong những yếu tố gây tái hẹp sau đặt stent phủ thuốc là can thiệp tổn thương lỗ vào [39]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ tổn thương lỗ vào ở nhóm tái hẹp xuất hiện nhiều hơn ở nhóm không tái hẹp (25% vs 8,6%), tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nếu so với stent kim loại thường thì stent phủ thuốc tỏ ra ưu việt hơn khi can thiệp tổn thương lỗ vào. Điều này đã được chứng minh qua nghiên cứu của Duk-Woo Park và cộng sự tiến hành đặt stent phủ thuốc cho 184 bệnh nhân bị tổn thương lỗ vào động mạch vành so với 172 bệnh nhân được đặt stent kim loại thường. Kết quả tỷ lệ tái hẹp ở

nhóm đặt stent phủ thuốc giảm có ý nghĩa so với nhóm đặt stent kim loại thường (10,5% so với 26%, $p=0,011$) [95].

4.4.5.4. Đặc điểm can thiệp động mạch vành

“Chiều dài đoạn Stent là yếu tố tiên lượng độc lập của tái hẹp” là kết luận rút ra từ nghiên cứu của Kobayashi Y và cộng sự trên 725 bệnh nhân với 1090 tổn thương được đặt Stent. Các tổn thương được chia thành 3 nhóm: Nhóm I chiều dài đoạn Stent $\leq 20\text{mm}$, nhóm II Stent $>20\text{mm}$ và $\leq 35\text{mm}$, nhóm III Stent $>35\text{ mm}$. Trong 1090 tổn thương có 277 tổn thương được điều trị bằng nhiều Stent. Theo dõi bằng chụp mạch cho thấy tỷ lệ tái hẹp của nhóm I là 23,9%; nhóm II là 34,6% và nhóm III là 47,2% ($p<0,01$). Trong phân tích đa biến chỉ ra ba yếu tố tiên lượng độc lập của tái hẹp là: chiều dài của đoạn Stent, đường kính mạch tham khảo và mức độ hẹp (%) sau khi đặt Stent [70].

Bằng phân tích đa biến, Salvatore Cassese và cộng sự đã chỉ ra các yếu tố tiên lượng độc lập cho tái hẹp là chiều dài stent và đường kính lòng mạch tham khảo. Theo đó tăng mỗi 10mm chiều dài stent làm tăng nguy cơ tái hẹp 1,27 lần (OR:1,27; 95%CI:1,21-1,33). Giảm mỗi 0,5mm đường kính lòng mạch làm tăng 1,59 lần nguy cơ tái hẹp (OR:1,59; 95%CI: 1,52-1,68) [32].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ xuất hiện các yếu tố chiều dài stent $> 38\text{mm}$ và đường kính stent $< 2,75\text{mm}$ ở hai nhóm là khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ xuất hiện yếu tố chiều dài stent $> 38\text{mm}$ ở nhóm tái hẹp cao hơn ở nhóm không tái hẹp (25% vs 13,98%), nhưng ngược lại tỷ lệ xuất hiện yếu tố đường kính stent $< 2,75\text{mm}$ ở nhóm không tái hẹp lại cao hơn ở nhóm tái hẹp (60,22% vs 41,67%). Tuy nhiên ở nhóm tái hẹp, tỷ lệ bệnh nhân được nong bóng áp lực cao dưới 16atm cao hơn hẳn một cách có ý nghĩa so với ở nhóm không tái hẹp (75% vs 44,09%, $p < 0,05$).

Stent nở không hoàn toàn cũng là một yếu tố nguy cơ gây tái hẹp. Hiện tượng này thường khó xác định qua hình ảnh chụp mạch thông thường. Đánh giá trên chụp mạch chỉ có thể phát hiện được một số mắt stent chưa nở hết khi so sánh với các mắt stent còn lại, thường gặp ở những tổn thương vôi hoá hoặc bóng mang stent không được bơm nở hoàn toàn. Bằng IVUS (siêu âm trong lòng mạch), stent nở không hoàn toàn được xác định khi diện tích cắt ngang của stent nhỏ hơn có ý nghĩa diện tích cắt ngang của mạch tại cùng vị trí, nhỏ hơn diện tích cắt ngang của stent ở vị trí khác và nhỏ hơn diện tích lòng mạch tham khảo [39]. Theo tiêu chuẩn của Jeagere và cộng sự, stent được coi là nở hoàn toàn khi diện tích tối thiểu trong lòng stent $\geq 90\%$ diện tích trung bình lòng mạch tham khảo [44].

Trong nghiên cứu có sử dụng hướng dẫn của siêu âm trong lòng mạch (IVUS) trong đặt stent ĐMV, Cheneau và cộng sự đã cho thấy chỉ có 15% trường hợp đặt stent giãn đủ với áp lực bơm bóng 14 atm và chỉ 60% stent giãn đủ với áp lực 20 atm [34]. Và một nghiên cứu khác đặt stent có đường kính 2,5mm cho 200 tổn thương không có nong lại bằng bóng (post-dilatation) áp lực cao cho thấy các stent chỉ đạt $75 \pm 10\%$ đường kính ước tính và $66 \pm 17\%$ diện tích ước tính (theo trên bảng áp lực của nhà sản xuất). Một tỷ lệ có ý nghĩa của Stent (24% của SES và 28% của PES) không đạt diện tích stent tối thiểu là 5 mm^2 trên IVUS (mức giới hạn liên quan đến tái hẹp).

Như vậy có thể thấy nong bóng áp lực cao rất quan trọng sau đặt stent để làm cho stent áp hoàn toàn và thành mạch, và áp lực nong tối thiểu phải 16 atm mới có hiệu quả cho stent nở tốt.

KẾT LUẬN

Từ kết quả của nghiên cứu trên 227 bệnh nhân Hội chứng động mạch vành cấp được can thiệp động mạch vành qua da bằng stent phủ thuốc Biolimus A9 trên nền polymer tự tiêu sinh học theo thời gian tại bệnh viện Hữu Nghị từ tháng 10/2010 đến tháng 12/2012, chúng tôi xin đưa ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tổn thương động mạch vành của bệnh nhân Hội chứng động mạch vành cấp được điều trị can thiệp động mạch vành qua da tại bệnh viện Hữu nghị

- Đa số bệnh nhân là nam giới trên 60 tuổi.
- Yếu tố nguy cơ thường gặp nhất là tăng huyết áp (79,29%).
- Thở lâm sàng hay gặp nhất là cơn đau thắt ngực không ổn định có biến đổi điện tim (65,2%).
- Phần lớn bệnh nhân Hội chứng động mạch vành cấp không có suy tim hoặc suy tim nhẹ trên lâm sàng, NYHA I là 62,11%, Killip 1 là 74,57%.
- Cường độ cơn đau thắt ngực trung bình theo phân độ CCS là $3,14 \pm 1,05$, chủ yếu là CCS 3 và 4, chiếm 83,7%.
- Biến đổi điện tim chủ yếu là thiếu máu vùng sau dưới (29,96%).
- Tổn thương ĐMV gặp nhiều nhất ở động mạch liên thất trước (41,85%), tổn thương loại B1 (50,2%), nhiều hơn 2 tổn thương trên một bệnh nhân (74,1%).

2. Can thiệp ĐMV bằng Stent phủ thuốc Biolimus A9 có polymer tự tiêu trong điều trị bệnh nhân Hội chứng động mạch vành cấp ở bệnh viện Hữu nghị là phương pháp điều trị có tỷ lệ thành công cao, an toàn và hiệu quả

- Tỷ lệ thành công cao: Thành công về thủ thuật đạt 95,9%, thành công về mặt lâm sàng đạt 98,36%.
- Cải thiện đáng kể có ý nghĩa mức độ hẹp động mạch vành, từ $89,99 \pm 8,09\%$ còn $7,69 \pm 6,71\%$.

- Cải thiện đáng kể mức độ cơn đau thắt ngực và triệu chứng suy tim trên lâm sàng.
- Cải thiện có ý nghĩa mức độ tưới máu cơ tim TMP (từ $0,38 \pm 0,49$ lên $2,17 \pm 0,76$) và dòng chảy động mạch vành TIMI (từ $2,06 \pm 1,01$ lên $2,96 \pm 0,2$).
- Tỷ lệ các biến cố tim mạch chính (MACE) là 5,78%.
- Tỷ lệ tái can thiệp tổn thương đích (TLR) là 3,31%.
- Tỷ lệ nhồi máu cơ tim tái phát là 0%.
- Tỷ lệ tái hẹp chung là 11,43%, tỷ lệ tái hẹp có ý nghĩa (>50% đường kính lòng mạch) là 5,71%.
- Không có trường hợp nào xác định chắc chắn huyết khối trong stent, có 2 trường hợp nhiều khả năng huyết khối.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa so với loại stent phủ thuốc thế hệ 2 có polymer bền vững (stent tiêu chuẩn) về các tiêu chí bao gồm tỷ lệ tái can thiệp tổn thương đích (TLR), tỷ lệ tử vong, tỷ lệ tái hẹp có ý nghĩa, tỷ lệ nhồi máu cơ tim tái phát, tỷ lệ các biến cố tim mạch chính (MACE), tỷ lệ huyết khối.
- Một số yếu tố nguy cơ tái hẹp sau khi can thiệp ĐMV qua da bằng stent phủ thuốc Biolimus A9 có polymer tự tiêu cho những bệnh nhân Hội chứng động mạch vành cấp tại bệnh viện Hữu nghị là: Bệnh nhân nữ giới, bệnh nhân có chiều dài tổn thương động mạch vành > 33mm và bệnh nhân sau đặt stent không được nong bóng áp lực cao đủ 16atm.

KIẾN NGHỊ

1. Stent phủ thuốc Biolimus A9 có polymer tự tiêu có thể sử dụng an toàn và hiệu quả trong điều trị can thiệp ĐMV qua da cho bệnh nhân Hội chứng động mạch vành cấp.
2. Do số lượng bệnh nhân nghiên cứu còn ít, thời gian theo dõi mới chỉ dừng ở 12 tháng, vì vậy cần tiếp tục tiến hành những nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn, trên cả những bệnh nhân đau thắt ngực ổn định với thời gian theo dõi dài hơn.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. **Bùi Long, Nguyễn Quang Tuấn, Lê Văn Thạch** (8/2015), “Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân Hội chứng mạch vành cấp tại bệnh viện Hữu nghị Hà Nội”, *Tạp chí Y Học Việt Nam*, 433(2), tr 76-81.
2. **Bùi Long, Nguyễn Quang Tuấn, Lê Văn Thạch** (10/2015), “Nhận xét kết quả can thiệp điều trị bệnh nhân Hội chứng mạch vành cấp bằng stent phủ thuốc có polymer tự tiêu tại bệnh viện Hữu nghị”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 435 (1), tr 131-135.

PHỤ LỤC 1

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Họ tên bệnh nhân: Mã bệnh án:

Địa chỉ:

Ngày sinh : Giới: (1- nam, 2- nữ) Số ĐT:.....

Ngày, giờ vào viện:.....Điều trị:..... Ngày ra viện/tử vong:.....

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

Chiều cao: cm Cân nặng: kg BMI:

Tần số tim (ck/ph): T1, T2 : rõ/ mờ Huyết áp: mmHg

Tiếng thổi:cường độ/6, độ NYHA: độ Killip :

Đau ngực (1- ổn định, 2-Không ổn định) NMCT (1- ST chênh, 2- Không ST chênh)

Giờ thứ:.....

TIỀN SỬ BỆNH TIM MẠCH

Đau thắt ngực: (1- Không đau , 2- Không điển hình, 3-Điển hình) Từ/.....

NMCT (1- Có, 2- Không) Từ/..... TBMN (1- Có, 2- Không) Từ/.....

PTCA (1. Có, 2. Không) Từ/..... CABG (1. Có,2. Không) Từ/.....

CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

1. Hút thuốc lá: (1-Không , 2-đã ngừng, 3-đang hút)

Số lượng điếu/ ngày..... Thời gian hút năm

2. Tăng HA: (1-Không , 2-Có) Thời gian phát hiện.....năm (< 6 tháng= 0,5 năm)

Điều trị (1- đều,2- Không đều,3- Không điều trị) Số HA thường ngày:

3. Tiểu đường: (1-Không , 2-Có) Thời gian phát hiệnnăm (< 6 tháng=0,5 năm)

Điều trị (1- đều 2- Không đều, 3- Không điều trị) Đường huyết hiện suy tri

4. RLMM: (1-Không , 2-Có) Thời gian phát hiện..... năm (< 6 tháng= 0,5 năm)

Điều trị (1- đều 2- Không đều, 3- Không điều trị) Thuốc (1- Statin 2- Fibrat)

5. TS gia đình: Bệnh THA NMCT (1-không; 2-bố; 3-mẹ; 4-anh chị em ruột)

6. Đã mãn kinh: (1- Có, 2-Không) Số năm

7. Loét dạ dày – tá tràng: (1-Không, 2- Đã ổn định, 3- Đang tiến triển)

CẬN LÂM SÀNG

1. Sinh hoá:

Ure: Creatinine: A. Uric: Glucose(lúc đói):

CT:..... TG:..... HDL-C: DL-C:

CPK: CK-MB: LDH:..... (cao nhất) HbA₁C

2. Công thức máu:

HC:

BC: %TT:

TC: ML:

3. Điện tim lúc nhập viện:

Nhịp:.....%NTT/T:%NTT/N: Tần số:

Bloc: (nhánh phải, trái, AV độ 1, 2, 3) Vùng nhồi máu mới : (1-Sau;2-Dưới;
3-Trước vách;4-Trước bên;5-Trước rộng; 6-Trước bên cao;7-Mỏm;8-Chữ H;9-Thất phải)

ST ↑ 6% giây sau điểm J (mm) ST chênh xuống : Chuyển đạo:.....

Sóng T âm : Chuyển đạo:.....

4. Điện tim sau can thiệp 1 giờ:

Nhịp:.....%NTT/T:%NTT/N: Tần số:

Bloc: (nhánh phải, trái, AV độ 1, 2, 3)

ST ↑ 6% giây sau điểm J (mm):.....

Số chuyển đạo có ST ↑ > 1 mm 6% giây sau điểm J:

ST (0-không đổi/đỡ chênh lên < 30%, 1-đỡ chênh lên một phần/đỡ chênh lên 30-70%, 2
trở về bình thường/đỡ chênh >70%, 3-không đánh giá được)

Biến đổi đoạn ST:.....

Biến đổi sóng T:.....

Đánh giá kết quả can thiệp

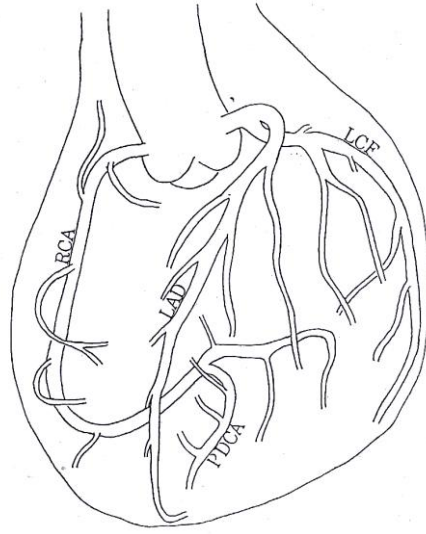
Vị trí	Đạt yêu cầu	Nong thêm sau khi đặt stent				ĐK lòng mạch tối thiểu		% ĐK hẹp		TIMI	
		Nở không hoàn toàn	Tại chỗ chia	Dòng chảy chậm	Bóc tách	Trước	Sau	Trước	Sau	Trước	Sau

TMP sau thủ thuật:CTFC: (*khung hình*) Chiều tia: (*phút*)

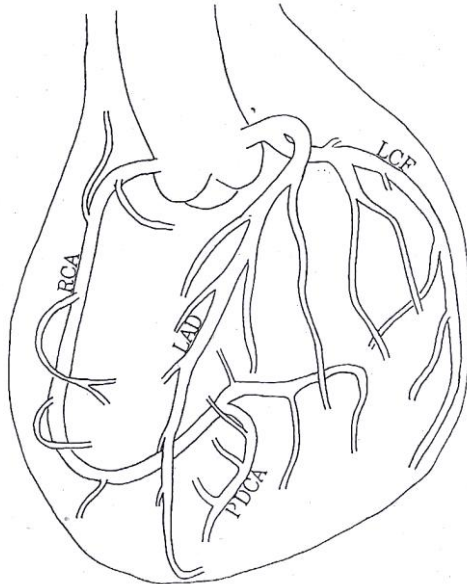
BIẾN CHỨNG THỦ THUẬT

- | | | |
|--|--|--|
| Co thắt <input type="checkbox"/> | Vỡ ĐMV <input type="checkbox"/> | Tắc nhánh bên <input type="checkbox"/> |
| Bóc tách thành ĐMV <input type="checkbox"/> | Suy thận <input type="checkbox"/> | Không có dòng chảy <input type="checkbox"/> |
| Tắc cấp <input type="checkbox"/> | Chảy máu <input type="checkbox"/> | CABG cấp <input type="checkbox"/> |
| Tắc mạch đoạn xa <input type="checkbox"/> | Tụ máu chỗ chọc <input type="checkbox"/> | Tử vong <input type="checkbox"/> |
| Thất bại đường vào quay/đùi <input type="checkbox"/> | | Huyết khối tại chỗ ngay sau đặt stent <input type="checkbox"/> |
- Hội chứng tái tưới máu:.....

KẾT QUẢ CHỤP ĐỘNG MẠCH VÀNH



KẾT QUẢ CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH



THEO DÕI LÂM SÀNG

Tháng	M.0	M.3	M.6	M.9	M.12
Đau ngực					
Nhịp tim					
TTT mới					
HA					
NYHA					
Tai biến do điều trị thuốc sau can thiệp					
NMCT không tử vong					
Can thiệp lại tổn thương đích					
Can thiệp lại mạch đích					
TBMN					
CABG					
Tử vong					

Ghi chú:.....

THEO DÕI ĐIỀU TRỊ THUỐC

Thuốc	M.0	M.3	M.6	M.9	M.12
Heparin					
Aspirine					
Plavix					
ỨCMC					
Chẹn beta					
Chẹn canxi					
Nitrates					
Digoxin					
Lợi tiểu					
Fibrat					
Statin					
Tiểu đường					
Thuốc khác					

KẾT QUẢ CHỤP LẠI ĐM_V

Vị trí can thiệp:

Tái hẹp (1- <50 %, 2- 50- 70 %, 70- <100%, 4- 100%)

Tái can thiệp (1- có, 2- không)

Hẹp mới (1- có, 2- không), can thiệp nhánh mới theo CASS:.....

Tháng chụp lại

Nhận xét khác:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....