

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

ĐỖ VĂN TRANG

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ TIÊN ĐOÁN
BIẾN CỐ TIM MẠCH SAU PHẪU THUẬT
NGOÀI TIM CỦA NT-proBNP VÀ hs-CRP**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. Hồ Chí Minh – Năm 2018

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

ĐỖ VĂN TRANG

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ TIÊN ĐOÁN
BIẾN CỐ TIM MẠCH SAU PHẪU THUẬT
NGOÀI TIM CỦA NT-proBNP VÀ hs-CRP**

Ngành: Nội khoa

Mã số: 9720107

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. TRƯƠNG QUANG BÌNH**
- 2. GS.TS. NGUYỄN VĂN KHÔI**

TP. Hồ Chí Minh – Năm 2018

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan: đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nêu trong luận án này là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Ký tên

Đỗ Văn Trang

MỤC LỤC

Trang

Trang phụ bì

LỜI CAM ĐOAN

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ, SƠ ĐỒ

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU	4
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	5
1.1. Đại cương các vấn đề tim mạch liên quan đến phẫu thuật	5
1.2. Các yếu tố nguy cơ tim mạch tiền phẫu	9
1.3. Các vấn đề chuyên biệt về phẫu thuật	14
1.4. Các phương pháp đánh giá nguy cơ tim mạch tiền phẫu	17
1.5. Tổng quan về NT-proBNP	27
1.6. Tổng quan về CRP	34
1.7. NT-proBNP và CRP trong tiên đoán biến cố tim mạch sau mổ	36
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	40
2.1. Đối tượng nghiên cứu	40
2.2. Phương pháp nghiên cứu	42
2.3. Định nghĩa biến số và các tiêu chuẩn chẩn đoán	44
2.4. Xử lý số liệu	49
2.5. Vấn đề Y đức trong nghiên cứu	50
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	51
3.1. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu	51
3.2. Các biến cố tim mạch sau phẫu thuật của mẫu nghiên cứu	54
3.3. Giá trị của NT-proBNP, hs-CRP trong tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật	56
3.3.1. Giá trị của NT-proBNP trong tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật	56
3.3.2. Giá trị của hs-CRP trong tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật	70

3.3.3. Khảo sát hiệu quả của kết hợp Chỉ số Lee với NT-proBNP và/hoặc hs-CRP trong tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật.	83
Chương 4: BÀN LUẬN	92
4.1. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu.....	92
4.2. Các biến cố tim mạch sau phẫu thuật của mẫu nghiên cứu	98
4.3. Giá trị tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật của NT-proBNP và hs-CRP	104
4.3.1. Giá trị tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật của NT-proBNP	104
4.3.2. Giá trị tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật của hs-CRP	112
4.3.3. Hiệu quả của kết hợp Chỉ số Lee với NT-proBNP và/hoặc hs-CRP trong tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật	118
KẾT LUẬN	123
KIẾN NGHỊ	125
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tên đầy đủ (tiếng Anh) tiếng Việt
ACC/AHA	: (American College of Cardiology/American Heart Association) Trường môn Tim/Hội Tim Hoa Kỳ
ACP	: (American College of Physicians)
ANP	: (Atrial Natriuretic Peptide) Peptic lợi niệu Natri
AUC	: (Area Under the Curve) Diện tích dưới đường cong
BCTMHPC	: Bệnh Cổ Tim Mạch Hậu Phẫu Chung
BMMN	: Bệnh Mạch Máu Não
BNP	: (Brain Natriuretic Peptide or B-type Natriuretic Peptide) Peptic lợi niệu ở não hoặc peptic lợi niệu loại B
BTTMCB	: Bệnh Tim Thiếu Máu Cục Bộ
CS.Lee	: Chỉ Số Lee
ĐTĐ	: Đái Tháo Đường
HA	: Huyết Áp
hs-CRP	: (high sensitivity- C Reactive Protein) định lượng CRP độ nhạy cao
hs-TroponinT	: (high sensitivity-Troponin T) định lượng Troponin T độ nhạy cao
IQR	: (Interquartile range) Khoảng tứ phân vị.
KTC	: Khoảng Tin Cậy
NMCTKTV	: Nhồi Máu Cơ Tim Không Tử Vong
NT-proBNP	: amino-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide
OR	: (Odds Ratio) Tỷ số chênh
PTGMT	: Phẫu Thuật Gan Mật Tụy
PTLN	: Phẫu Thuật Lồng Ngực
PTMM	: Phẫu Thuật Mạch Máu
PTTH	: Phẫu Thuật Tiêu Hóa
RLNTN	: Rối Loạn Nhịp Tim Nặng
ROC	: (Receiver-Operating Characteristic)
RR	: (Risk Ratio, Relative Risk): Tỷ số nguy cơ, Nguy cơ tương đối
STSH	: Suy Tim Sung Huyết
TV	: Tử Vong.

DANH MỤC CÁC BẢNG

	Trang
Bảng 1.1: Phân tầng nguy cơ tim mạch† cho phẫu thuật ngoài tim	15
Bảng 1.2: Ước tính nguy cơ biến cố tim mạch chu phẫu nặng* dựa trên dự đoán theo Chỉ số Lee	19
Bảng 1.3: Kết quả một phân tích gộp đánh giá khả năng của các xét nghiệm không xâm lấn trong tiên đoán biến cố tim mạch chu phẫu ở bệnh nhân trải qua phẫu thuật mạch máu	21
Bảng 1.4: Các bệnh tim tiến triển cần được đánh giá và điều trị thích hợp trước khi phẫu thuật.....	24
Bảng 1.5: Ước chừng năng lượng cần dùng cho các hoạt động	25
Bảng 1.6: Nồng độ NT-proBNP huyết tương ở các đối tượng khỏe mạnh phân tầng theo tuổi và giới	31
Bảng 1.7: Phân tích chi tiết trung vị (IQR) nồng độ NT-proBNP của các đối tượng khỏe mạnh ở Mỹ và Việt Nam theo giới và tuổi	32
Bảng 3.8: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tiền phẫu của mẫu nghiên cứu	52
Bảng 3.9: Tỷ lệ các loại phẫu thuật và phương pháp vô cảm trong mẫu nghiên cứu	53
Bảng 3.10: Phân tầng nguy cơ tim mạch theo Chỉ số Lee của mẫu nghiên cứu.....	53
Bảng 3.11: Tỷ lệ các biến cố tim mạch của từng loại phẫu thuật trong mẫu nghiên cứu.....	54
Bảng 3.12: Liên quan giữa một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng tiền phẫu của mẫu nghiên cứu với các biến cố tim mạch sau phẫu thuật	55
Bảng 3.13: Tương quan giữa NT-proBNP với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng của mẫu nghiên cứu.....	58
Bảng 3.14: So sánh nồng độ NT-proBNP trong huyết thanh tiền phẫu giữa các phân nhóm lâm sàng và cận lâm sàng của mẫu nghiên cứu	59
Bảng 3.15: Phân tích hồi quy logistic đa biến về mối liên quan giữa Lg(NT-proBNP) và một số yếu tố khác với biến cố tim mạch hậu phẫu chung.....	62
Bảng 3.16: Tương quan giữa hs-CRP với một số yếu tố lâm sàng của mẫu nghiên cứu.....	72
Bảng 3.17: So sánh nồng độ hs-CRP trong huyết thanh tiền phẫu giữa các phân nhóm lâm sàng của mẫu nghiên cứu.....	73

Bảng 3.18: Phân tích hồi quy logistic đa biến về mối liên quan giữa $Lg(\text{hs-CRP})$ và một số yếu tố khác với biến cố tim mạch hậu phẫu chung.....	76
Bảng 3.19: Tỷ lệ biến cố tim mạch sau phẫu thuật theo từng điểm cắt của NT-proBNP, hs-CRP	84
Bảng 3.20: Nguy cơ tương đối của Chỉ số Lee, NT-proBNP, hs-CRP với các biến cố tim mạch sau phẫu thuật.....	85
Bảng 4.21: So sánh một số đặc điểm trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu khác	95
Bảng 4.22: So sánh các loại phẫu thuật và phân tầng nguy cơ tim mạch tiền phẫu theo Chỉ số Lee trong nghiên cứu của chúng tôi với tác giả Choi.....	97
Bảng 4.23: So sánh AUC, điểm cắt, độ nhạy, độ chuyên, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của NT-proBNP trong tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu ngoài tim giữa nghiên cứu của chúng tôi với một số tác giả khác.....	111
Bảng 4.24: So sánh AUC, điểm cắt, độ nhạy, độ chuyên, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của hs-CRP trong tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu ngoài tim giữa nghiên cứu của chúng tôi với một số tác giả khác.....	118

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ, SƠ ĐỒ

Trang

CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Phân bố giới theo nhóm tuổi.	51
Biểu đồ 3.2: Phân phối tần suất của nồng độ NT-proBNP trong huyết thanh tiền phẫu của mẫu nghiên cứu.	56
Biểu đồ 3.3: Phân phối tần suất của Lg(NT-proBNP) trong huyết thanh tiền phẫu ở mẫu nghiên cứu.	57
Biểu đồ 3.4: So sánh nồng độ NT-proBNP trong huyết thanh tiền phẫu giữa các loại phẫu thuật. (PTMM: phẫu thuật mạch máu; PTLN: phẫu thuật lồng ngực; PTHH: phẫu thuật tiêu hóa; PTGMT: phẫu thuật gan-mật-tụy; ĐLC: độ lệch chuẩn).	60
Biểu đồ 3.5: So sánh nồng độ NT-proBNP tiền phẫu giữa nhóm có biến cố tim mạch hậu phẫu chung với nhóm không có.	61
Biểu đồ 3.6: Tương quan giữa Lg(NT-proBNP) với xác suất tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu chung.	63
Biểu đồ 3.7: Tương quan giữa Lg(NT-proBNP) với xác suất tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu chung, sau khi hiệu chỉnh.	63
Biểu đồ 3.8: Đường cong ROC về mối liên quan giữa NT-proBNP trong huyết thanh tiền phẫu với biến cố tim mạch hậu phẫu chung.	64
Biểu đồ 3.9: Diện tích dưới đường cong ROC của NT-proBNP với BCTMHPC ở hai nhóm tuổi: < 50 tuổi và ≥ 50 tuổi.	65
Biểu đồ 3.10: Tương quan giữa Lg(NT-proBNP) với xác suất tiên đoán NMCTKTV.	66
Biểu đồ 3.11: Tương quan giữa Lg(NT-proBNP) với xác suất tiên đoán NMCTKTV sau khi hiệu chỉnh.	66
Biểu đồ 3.12: Đường cong ROC về mối liên quan giữa NT-proBNP trong huyết thanh tiền phẫu với NMCTKTV.	67
Biểu đồ 3.13: Tương quan giữa Lg(NT-proBNP) với xác suất tiên đoán tử vong do tim.	68
Biểu đồ 3.14: Tương quan giữa Lg(NT-proBNP) với xác suất tiên đoán tử vong do tim, sau khi hiệu chỉnh.	68
Biểu đồ 3.15: Đường cong ROC về mối liên quan giữa NT-proBNP trong huyết thanh tiền phẫu với tử vong do tim.	69

Biểu đồ 3.16: Phân phối tần suất của nồng độ hs-CRP trong huyết thanh tiền phẫu của mẫu nghiên cứu.	70
Biểu đồ 3.17: Phân phối tần suất của Lg(hs-CRP) trong huyết thanh tiền phẫu ở mẫu nghiên cứu.	71
Biểu đồ 3.18: So sánh nồng độ hs-CRP trong huyết thanh tiền phẫu giữa các loại phẫu thuật. (PTMM: phẫu thuật mạch máu; PTLN: phẫu thuật lồng ngực; PTTT: phẫu thuật tiêu hóa; PTGMT: phẫu thuật gan-mật-tụy; ĐLC: độ lệch chuẩn).	74
Biểu đồ 3.19: So sánh nồng độ hs-CRP tiền phẫu giữa nhóm có biến cố tim mạch hậu phẫu chung (BCTMHPC) với nhóm không có.	75
Biểu đồ 3.20: Tương quan giữa Lg(hs-CRP) với xác suất tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu chung.	77
Biểu đồ 3.21: Tương quan giữa Lg(hs-CRP) với xác suất tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu chung, sau khi hiệu chỉnh.	77
Biểu đồ 3.22: Đường cong ROC về mối liên quan giữa hs-CRP trong huyết thanh tiền phẫu với biến cố tim mạch hậu phẫu chung.	78
Biểu đồ 3.23: Tương quan giữa Lg(hs-CRP) với xác suất tiên đoán NMCTKTV.	79
Biểu đồ 3.24: Tương quan giữa Lg(hs-CRP) với xác suất tiên đoán NMCTKTV sau khi hiệu chỉnh.	79
Biểu đồ 3.25: Đường cong ROC về mối liên quan giữa hs-CRP trong huyết thanh tiền phẫu với NMCTKTV.	80
Biểu đồ 3.26: Tương quan giữa Lg(hs-CRP) với xác suất tiên đoán tử vong do tim.	81
Biểu đồ 3.27: Tương quan giữa Lg(hs-CRP) với xác suất tiên đoán tử vong do tim sau khi hiệu chỉnh.	81
Biểu đồ 3.28: Đường cong ROC về mối liên quan giữa hs-CRP trong huyết thanh tiền phẫu với biến cố tử vong do tim sau phẫu thuật.	82
Biểu đồ 3.29: Mối liên quan giữa Chỉ số Lee, tứ phân vị NT-proBNP, tứ phân vị hs-CRP với BCTMHPC (biến cố tim mạch hậu phẫu chung).	83
Biểu đồ 3.30: Mối liên quan giữa Chỉ số Lee, tứ phân vị NT-proBNP, tứ phân vị hs-CRP với NMCTKTV (nhồi máu cơ tim hậu phẫu không tử vong).	83
Biểu đồ 3.31: Mối liên quan giữa Chỉ số Lee, tứ phân vị NT-proBNP, tứ phân vị hs-CRP với tử vong do tim.	84

Biểu đồ 3.32: So sánh diện tích dưới đường cong ROC của NT-proBNP, hs-CRP và Chỉ số Lee trong tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu chung.	86
Biểu đồ 3.33: So sánh diện tích dưới đường cong ROC của NT-proBNP, hs-CRP và Chỉ số Lee trong tiên đoán nhồi máu cơ tim không tử vong.	87
Biểu đồ 3.34: So sánh diện tích dưới đường cong ROC của NT-proBNP, hs-CRP và Chỉ số Lee trong tiên đoán tử vong do tim.	88
Biểu đồ 3.35: So sánh diện tích dưới đường cong ROC của Chỉ Số Lee với việc kết hợp xét nghiệm NT-proBNP và/hoặc hs-CRP trong tiên đoán BCTMHPC. ..	89
Biểu đồ 3.36: So sánh diện tích dưới đường cong ROC của Chỉ số Lee với việc kết hợp xét nghiệm NT-proBNP và/hoặc hs-CRP trong tiên đoán biến cố NMCTKTV sau phẫu thuật.....	90
Biểu đồ 3.37: So sánh diện tích dưới đường cong ROC của Chỉ số Lee với việc kết hợp xét nghiệm NT-proBNP và/hoặc hs-CRP trong tiên đoán biến cố tử vong do tim sau phẫu thuật.	91

CÁC SƠ ĐỒ:

Sơ đồ 1.1: Những yếu tố ảnh hưởng đến nhồi máu cơ tim chu phẫu.....	8
Sơ đồ 1.2: Quy trình đánh giá và chăm sóc bệnh nhân phẫu thuật ngoài tim.....	23
Sơ đồ 1.3: Sự tổng hợp và phóng thích Natriuretic Peptide.	28
Sơ đồ 1.4: Cơ chế phóng thích NT-proBNP ở bệnh động mạch vành.....	29
Sơ đồ 2.5: Quy trình nghiên cứu.	42

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong vài thập niên qua, phẫu thuật ngoài tim đã có những bước phát triển mạnh mẽ vượt bậc trong các lĩnh vực điều trị, cải thiện chất lượng sống. Kết quả là số bệnh nhân trải qua phẫu thuật ngoài tim ngày càng gia tăng, trên toàn thế giới, mỗi năm có trên 230.000.000 người trưởng thành trải qua phẫu thuật ngoài tim [148].

Bên cạnh những thành quả của phẫu thuật, các biến cố tim mạch giai đoạn chu phẫu như: nhồi máu cơ tim, phù phổi hoặc tử vong do tim vẫn còn chiếm tỉ lệ cao. Ước tính mỗi năm trên thế giới có khoảng 500.000 – 900.000 người bị chết do tim, nhồi máu cơ tim giai đoạn chu phẫu [49]. Ở Mỹ, hàng năm, có khoảng 50.000 bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim chu phẫu và ước tính 40% những trường hợp này bị tử vong [101]. Tỉ lệ tử vong cao một phần do nhồi máu cơ tim sau phẫu thuật đa số không có triệu chứng đau ngực điển hình vì còn ảnh hưởng của thuốc mê, thuốc giảm đau khác, hoặc do tình trạng đau đốn của vết mổ lún át.

Xuất phát từ những thách thức đó, nhiều tổ chức – hiệp hội tim mạch trên thế giới đã cho ra đời nhiều khuyến cáo, nhiều hệ thống thang điểm đánh giá, tiên lượng các biến chứng tim mạch chu phẫu như: thang điểm Goldman [72], thang điểm Detsky [47], Chỉ số Lee [95], khuyến cáo của ACC/AHA [58], của ACP [17],... Cho đến thời điểm hiện nay, Chỉ số Lee được xác nhận là tốt nhất trong tiên lượng phẫu thuật ngoài tim [24], [49]. Tuy nhiên, nó vẫn còn hạn chế trong lĩnh vực tiên lượng phẫu thuật mạch máu [26], [63]. Hơn nữa, các nghiệm pháp gắng sức cơ tim tiền phẫu không thích hợp trong việc dùng để đánh giá các yếu tố nguy cơ biến cố tim mạch [54], [115]. Đó là lý do cấp thiết cần có những xét nghiệm ít xâm lấn, đơn giản và có năng lực tiên

đoán cao để ước tính nguy cơ biến cố tim mạch của các phẫu thuật ngoài tim một cách thuận tiện nhất.

Mặt khác, dựa vào cơ chế bệnh sinh liên quan đến vấn đề viêm, thiếu máu cơ tim hoặc tình trạng tăng áp lực đổ đầy thất có thể ảnh hưởng đến sự tiến triển của các biến cố tim mạch sau phẫu thuật. Các chất chỉ dấu sinh học tim mạch, như: NT-proBNP có giá trị trong chẩn đoán và tiên lượng các rối loạn chức năng tim [1], [12]; còn CRP liên quan đến hiện tượng viêm [5], [11], mà hiện nay, viêm mạch được xem là có vai trò quan trọng trong việc hình thành và gây mất ổn định mảng xơ vữa. **Vậy liệu rằng NT-proBNP và hs-CRP có giá trị tiên đoán các biến cố tim mạch xảy ra trong giai đoạn sau phẫu thuật ngoài tim hay không?** Câu hỏi này, đã và đang từng bước được trả lời qua các công trình nghiên cứu trên thế giới. Vào năm 1998, Göransson và cộng sự [75] cho thấy vai trò tiên đoán biến cố tim mạch sau mổ của nồng độ CRP tiền phẫu, tuy nhiên sau đó CRP ít được quan tâm. Còn NT-proBNP được bắt đầu nghiên cứu muộn hơn, vào năm 2005, Yeh và cộng sự [150] là những người đầu tiên báo cáo rằng nồng độ NT-proBNP có thể dự đoán các biến chứng tim mạch sau phẫu thuật. Từ đó đến nay, có vài tác giả khác nghiên cứu về vấn đề này, như: Yun [151] nghiên cứu nồng độ NT-proBNP tiền phẫu trong tiên đoán biến chứng tim mạch chu phẫu ở bệnh nhân lớn tuổi (> 60 tuổi), Feringa [57] nghiên cứu NT-proBNP về lĩnh vực phẫu thuật mạch máu lớn, Farzi [56] nghiên cứu vai trò tiên lượng các biến cố tim mạch sau phẫu thuật cấp cứu ngoài tim của NT-proBNP,...mỗi tác giả nghiên cứu một lĩnh vực khác nhau. Đến năm 2010, tác giả Choi và cộng sự [38] công bố một nghiên cứu về vai trò của NT-proBNP và CRP trong tiên đoán các biến cố tim mạch chu phẫu ngoài tim so với Chỉ số Lee. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này tác giả đã loại trừ bệnh nhân rối loạn chức năng thận, có thể làm ảnh hưởng đến sức mạnh tiên đoán của Chỉ số Lee và kết quả

không thể được khái quát cho bệnh nhân rối loạn chức năng thận. Ngoài ra, sự hiện diện của nhiễm trùng tiền phẫu hoặc sử dụng kháng sinh hoặc tình trạng viêm hệ thống giai đoạn tiền phẫu, có thể ảnh hưởng đến nồng độ CRP, đã không được đưa vào tiêu chí loại trừ.

Ở Việt Nam chưa có công trình nào nghiên cứu về vấn đề này, nên chúng tôi tiến hành: **“Nghiên cứu giá trị tiên đoán nguy cơ biến cố tim mạch sau mổ của NT-proBNP và hs-CRP”** với mong muốn tiếp bước trên con đường chứng minh giá trị của NT-proBNP và hs-CRP trong việc tiên đoán các biến cố tim mạch sau phẫu thuật để giúp cho phẫu thuật viên, bác sĩ gây mê, bệnh nhân và người nhà có thêm thông tin trong chọn lựa hoặc trì hoãn phẫu thuật ngoài tim theo chương trình.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Nghiên cứu giá trị của NT-proBNP tiền phẫu trong tiên đoán các biến cố tim mạch (nhồi máu cơ tim không tử vong, phù phổi, rối loạn nhịp nặng, tử vong do tim) sau phẫu thuật ngoài tim.
2. Nghiên cứu giá trị của hs-CRP tiền phẫu trong tiên đoán các biến cố tim mạch sau phẫu thuật ngoài tim.
3. Nghiên cứu hiệu quả của kết hợp Chỉ số Lee với NT-proBNP và/hoặc hs-CRP trong tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật ngoài tim.

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1 Đại cương các vấn đề tim mạch liên quan đến phẫu thuật

1.1.1. Tầm quan trọng của các biến cố tim mạch sau phẫu thuật

Bệnh nhân trải qua phẫu thuật ngoài tim có nguy cơ bị các biến cố về tim mạch nặng như: tử vong do tim, nhồi máu cơ tim, ngừng tim. Bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim sau phẫu thuật ngoài tim ở tại bệnh viện có tỉ lệ tử vong là từ 15% – 25% [132], [89], bệnh nhân ngừng tim sau phẫu thuật ngoài tim có tỉ lệ tử vong là 65% [134]. Nhồi máu cơ tim thường xảy ra trong 3 ngày đầu sau phẫu thuật, giai đoạn mà đa số bệnh nhân còn bị ảnh hưởng bởi thuốc gây mê, do đó thường không có triệu chứng đau ngực khi bị nhồi máu cơ tim [21].

Tỉ lệ bệnh nhân bị các biến chứng tim mạch giai đoạn hậu phẫu khác nhau tùy theo từng nghiên cứu: theo Lee và cộng sự là 1,4% [95]; Detsky là 5,5% [48] có thể do cách chọn bệnh, tuổi, bệnh lý kèm theo, có yếu tố nguy cơ tim mạch hay không,... Mặt khác, nhờ sự tiến bộ của y học, tuổi thọ con người tăng cao, ngày càng có nhiều người lớn tuổi có nhu cầu phẫu thuật ngoài tim, thì tỉ lệ biến chứng tim mạch hậu phẫu cao hơn. Đồng thời, còn tùy thuộc vào loại phẫu thuật và sự tiến bộ của ngoại khoa, có những phẫu thuật đã không còn sử dụng nữa, có một số phẫu thuật mới ra đời đặc biệt là sự phát triển của phẫu thuật nội soi, do đó tỉ lệ các biến cố rất khác nhau.

1.1.2. Sinh lý bệnh của các biến cố tim mạch hậu phẫu

1.1.2.1. Các biến cố tim mạch hậu phẫu nặng

Tử vong do tim

Trong các nghiên cứu khảo sát nguyên nhân tử vong tại tim giai đoạn hậu phẫu, nhiều tác giả cho là do nhồi máu cơ tim chiếm 66% các trường hợp, kế đến là rối loạn nhịp hoặc suy tim chiếm 34%. Tuy nhiên, chưa có một nghiên cứu nào đủ mạnh đáng tin cậy, xác định được nguyên nhân gây tử

vong do tim [89], [103]. Nhưng cho dù nguyên nhân không rõ: hoặc do thiếu máu cơ tim cục bộ, rối loạn nhịp hoặc do bệnh cơ tim có sẵn đều làm cho suy tim mà kết quả cuối cùng là tử vong.

Ngừng tim

Theo Sprung và cộng sự [134] nghiên cứu các nguyên nhân của ngừng tim ở những bệnh nhân phải trải qua phẫu thuật ngoài tim tại một trung tâm, từ năm 1990 đến năm 2000, đánh giá 223 trường hợp ngừng tim giai đoạn chu phẫu xảy ra trong khoảng thời gian từ lúc bắt đầu gây mê cho đến khi bệnh nhân ra khỏi phòng hồi sức, họ đã phát hiện nguyên nhân chính của ngừng tim giai đoạn này là tại tim 44% (ví dụ: nhồi máu cơ tim) và chảy máu là 35%, còn lại 21% là do các nguyên nhân khác.

Nhồi máu cơ tim

Huyết khối là nguyên nhân cơ bản của đa số các trường hợp nhồi máu cơ tim ngoài phẫu thuật [55], còn sinh lý bệnh tiềm ẩn của nhồi máu cơ tim trong phẫu thuật thì chưa được thiết lập và ít biết rõ ràng.

Những hiểu biết về bệnh học động mạch vành và các dữ liệu về chụp hình mạch máu

Có hai nghiên cứu giải phẫu tử thi những trường hợp nhồi máu cơ tim chu phẫu bị tử vong cho thấy hai phần ba số bệnh nhân có tổn thương động mạch vành trái hoặc tổn thương cả 3 nhánh động mạch vành [39], [43]. Nghiên cứu này cũng cho thấy đa số bệnh nhân không có hiện diện mảng xơ vữa và chỉ khoảng một phần ba trường hợp có huyết khối trong lòng động mạch vành. Những phát hiện này gợi ý rằng một tỉ lệ đáng kể nhồi máu cơ tim hậu phẫu tử vong có thể là do tăng nhu cầu ôxy cơ tim trên bệnh nhân đã bị xơ hẹp mạch vành.

Ngược lại, một nghiên cứu khác khảo sát những bệnh nhân được chụp mạch vành trước khi phẫu thuật mạch máu, cho thấy phần lớn nhồi máu cơ tim hậu phẫu không tử vong xảy ra trong trường hợp động mạch vành không bị hẹp nhiều. Phát hiện này gợi ý rằng nhồi máu cơ tim hậu phẫu có thể là do bong, tróc mảng xơ vữa đưa đến thuyên tắc mạch vành cấp [53].

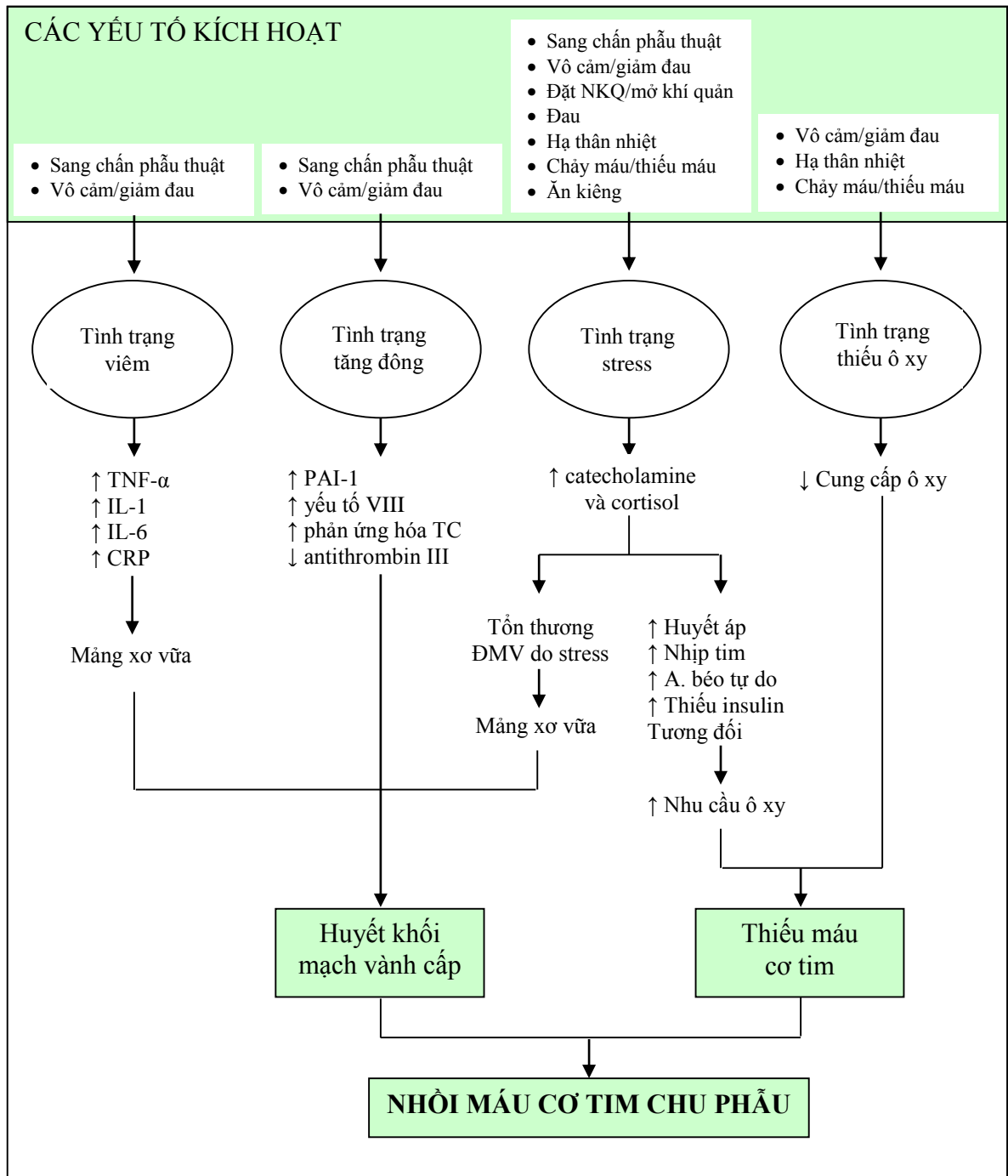
Các nghiên cứu này cung cấp những chứng cứ trái ngược nhau, cần có nhiều nghiên cứu hơn nữa để thiết lập sinh lý bệnh của nhồi máu cơ tim hậu phẫu tử vong và không tử vong.

1.1.2.2. Các yếu tố kích hoạt nhồi máu cơ tim hậu phẫu

Phẫu thuật, kết hợp với các sang chấn liên quan với nó như: gây mê, gây tê, đặt nội khí quản, đau đớn, hạ thân nhiệt, chảy máu – thiếu máu và tình trạng ăn kiêng giống như những nghiệm pháp gắng sức thể lực nặng.

Sơ đồ 1.1 minh họa các yếu tố kích hoạt khởi phát quá trình viêm, tăng đông, stress và tình trạng thiếu ôxy liên quan đến sự gia tăng Troponin ở nhiều cấp độ khác nhau, huyết khối mạch vành và tỉ lệ tử vong trong giai đoạn chu phẫu [130].

Mức độ sang chấn của phẫu thuật và gây mê toàn thân có thể khởi phát tình trạng viêm và tăng đông [127]. Tình trạng viêm liên quan đến sự gia tăng các yếu tố hoại tử u factor- α , interleukin-1 (IL-1), IL-6 và C-reactive-protein; các yếu tố này có thể có một vai trò trực tiếp trong việc khởi đầu làm nứt mảng xơ vữa gây tắc nghẽn động mạch vành cấp [29]. Tình trạng tăng đông liên quan đến sự gia tăng PAI-1, yếu tố VIII và hoạt hóa tiểu cầu, cũng như giảm antithrombin III; tất cả những yếu tố này có thể dẫn đến tắc nghẽn động mạch vành cấp [127], [61].



Sơ đồ 1.1: Những yếu tố ảnh hưởng đến nhồi máu cơ tim chu phẫu.

TNF- α : tumour necrosis factor- α , IL: interleukin, CRP: C-reactive protein, PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1, NKQ: nội khí quản, TC: tiểu cầu, ĐMV: động mạch vành, A: acid).

“Nguồn: Devereaux P.J, 2005”[49].

Tình trạng stress liên quan đến sự tăng nồng độ khác nhau của catecholamines (Epinephrine và norepinephrine) và cortisol. Sự tăng nồng độ khác nhau của catecholamine và cortisol giai đoạn chu phẫu liên quan với việc gây mê toàn thân, gây tê vùng, đặt nội khí quản, đau đớn, mức độ sang chấn của phẫu thuật, thiếu máu, ăn kiêng và hạ thân nhiệt. Tăng các hormone do stress đưa đến kết quả là tăng huyết áp, tăng nhịp tim, căng thành mạch vành quá mức, thiếu insulin tương đối và tăng acid béo tự do [117]. Tổn thương động mạch vành do căng thành quá mức có thể gây nứt, gãy, bong tróc mảng xơ vữa và tắc nghẽn động mạch vành cấp tính. Các yếu tố khác làm tăng nhu cầu ôxy và có thể dẫn đến thiếu máu cơ tim cục bộ giai đoạn chu phẫu, điều này liên quan mạnh mẽ với nhồi máu cơ tim chu phẫu [92].

Các nhân tố có thể khởi phát tình trạng thiếu ôxy bao gồm: thiếu máu, hạ thân nhiệt (gây run), vô cảm, giảm đau (ức chế hô hấp). Thiếu máu chu phẫu có thể dẫn đến thiếu máu cục bộ cơ tim trong tình trạng động mạch vành đã hẹp đáng kể [64].

1.2 Các yếu tố nguy cơ tim mạch tiền phẫu

1.2.1. Bệnh mạch vành

1.2.1.1. Bệnh nhân có tiền căn bệnh mạch vành

Ở một số bệnh nhân, ví dụ như những người đã từng bị nhồi máu cơ tim cấp, phẫu thuật bắc cầu động mạch vành, nong mạch vành, hoặc chụp hình mạch vành cho thấy có mảng xơ vữa hoặc bất thường lòng động mạch vành thì sự hiện diện của bệnh mạch vành được biết rõ ràng. Nhưng còn nhiều bệnh nhân không có triệu chứng tim mạch mà có thể có tổn thương hai hoặc ba nhánh động mạch vành. Cần có các xét nghiệm không xâm lấn để cung cấp bằng chứng về tưới máu mạch vành trước khi phẫu thuật ngoài tim [58].

1.2.1.2. Ảnh hưởng của tuổi tác và giới tính lên bệnh mạch vành

Lớn tuổi là một nguy cơ đặc biệt, không chỉ vì gia tăng khả năng bị bệnh mạch vành mà còn vì những ảnh hưởng của lão hóa trên tế bào cơ tim. Nhồi máu cơ tim lúc mô hoặc hậu phẫu có một tỉ lệ tử vong cao hơn trong độ tuổi già [52].

Giới tính là quan trọng bởi vì phụ nữ trước mãn kinh có một tỉ lệ mắc bệnh mạch vành thấp hơn và nhìn chung triệu chứng bệnh mạch vành xảy ra ở phụ nữ trẻ hơn ở nam giới trên 10 năm [47]. Phụ nữ bị đái tháo đường có nguy cơ mắc bệnh mạch vành tương đương với nam giới cùng tuổi [25].

1.2.2. Tăng huyết áp

Nhiều nghiên cứu [19], [119], đã chỉ ra rằng tăng huyết áp giai đoạn 1 và giai đoạn 2 (huyết áp tâm thu dưới 180 mmHg và huyết áp tâm trương dưới 110 mmHg) không được xem là yếu tố nguy cơ độc lập cho biến chứng tim mạch chu phẫu. Tuy nhiên, như chúng ta đã biết: tăng huyết áp là bệnh phổ biến và việc kiểm soát huyết áp làm giảm tỉ lệ tử vong do đột quỵ và bệnh mạch vành trong các trường hợp không phẫu thuật. Ngoài ra, tăng huyết áp nặng có vai trò như là một dấu hiệu hữu ích chỉ điểm cho bệnh mạch vành tiềm ẩn [37].

1.2.3. Suy tim

Suy tim đã được xác định trong nhiều nghiên cứu là đưa đến biến cố tim mạch xấu hơn khi thực hiện phẫu thuật ngoài tim. Trong một nghiên cứu của Goldman [72] cho thấy rằng: sự hiện diện của tiếng tim T3 và/hoặc các dấu hiệu khác của suy tim, đều có mối liên quan với sự gia tăng nguy cơ đáng kể trong phẫu thuật ngoài tim; Detsky và cộng sự [48] xác định phù phổi như là một yếu tố nguy cơ quan trọng; và trong báo cáo của Cooperman cùng đồng nghiệp [40] suy tim cũng là một yếu tố nguy cơ đáng kể; Lee và cộng sự cũng xác định suy tim là một yếu tố tiên đoán nguy cơ độc lập [95].

1.2.4. Bệnh cơ tim

Bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn gây ra các vấn đề đặc biệt. Giảm thể tích tuần hoàn, giảm kháng trở mạch hệ thống có thể gây ra giảm thể tích thất trái do đó có khả năng tăng xu hướng tắc nghẽn dòng chảy ra và thường đưa đến kết quả xấu trong giai đoạn hậu phẫu. Một nghiên cứu khảo sát 77 bệnh nhân bị bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn trải qua phẫu thuật ngoài tim: không có người nào tử vong, nhưng những bệnh nhân này đã có một tỉ lệ đáng kể các biến cố bất lợi về tim mạch, thường xuyên biểu hiện triệu chứng suy tim [77].

1.2.5. Bệnh van tim

Hẹp van động mạch chủ nặng gây ra nguy cơ lớn đối với phẫu thuật ngoài tim [149], [113]. Nếu hẹp van động mạch chủ có triệu chứng, phẫu thuật ngoài tim chương trình nên hoãn lại hoặc hủy bỏ. Còn ở bệnh nhân hẹp van động mạch chủ nặng từ chối phẫu thuật tim hoặc có nguyên nhân khác không thể thay van động mạch chủ, phẫu thuật ngoài tim có thể được thực hiện với nguy cơ tử vong chiếm tỉ lệ khoảng 10% [143]. Trong một nghiên cứu của Zarid và cộng sự, cho thấy sự hiện diện của hẹp van động mạch chủ (trong đó mức độ hẹp không được xác định) làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim cấp không tử vong sau khi đã điều chỉnh cho các bệnh phối hợp khác (OR: 1,55) [152].

Hẹp van hai lá: ngày càng ít gặp nhưng quan trọng là phải phát hiện được. Khi hẹp nhẹ hoặc trung bình, cần đảm bảo kiểm soát tần số tim trong giai đoạn chu phẫu, bởi vì việc giảm thời gian đổ đầy tâm trương đi kèm với nhịp tim nhanh có thể dẫn đến sung huyết phổi nặng. Van hai lá hẹp nặng làm tăng nguy cơ suy tim hậu phẫu. Khi hẹp van hai lá nghiêm trọng, bệnh nhân nên được nong van hai lá bằng bóng hoặc mổ tim hở trước khi phẫu thuật ngoài tim nguy cơ cao [122].

Bệnh nhân có van tim nhân tạo bằng kim loại nên được quan tâm vì sự

cần thiết phải dự phòng viêm nội tâm mạc và phải kiểm soát kháng đông cẩn thận khi họ trải qua phẫu thuật [149].

1.2.6. Rối loạn nhịp tim

Rối loạn nhịp tim không hiếm gặp trong giai đoạn chu phẫu [72], [81], [73], đặc biệt ở người cao tuổi. Cả hai rối loạn nhịp trên thất và thất đã được xác định là yếu tố nguy cơ độc lập đối với các biến cố mạch vành trong giai đoạn chu phẫu [72], [73]. Có những nghiên cứu sử dụng monitoring theo dõi điện tâm đồ liên tục cho thấy không có loại rối loạn nhịp thất nào, bao gồm cả ngoại tâm thu thất nhịp đôi và nhịp nhanh thất ngắn, mà không liên quan với sự gia tăng các biến chứng sau phẫu thuật ngoài tim [100].

Một số rối loạn nhịp khác, mặc dù tương đối lành tính, có thể là chỉ điểm các bệnh tim mạch tiềm ẩn, ví dụ: rung nhĩ và các loại loạn nhịp trên thất có thể gây thiếu máu cơ tim do tăng nhu cầu ôxy cơ tim ở bệnh nhân có sẵn bệnh mạch vành. Rung nhĩ là loại rối loạn nhịp phổ biến nhất của nhịp nhanh trên thất, đặc biệt ở bệnh nhân lớn tuổi.

1.2.7. Đặt máy tạo nhịp và phá rung

Mỗi năm, tại Mỹ có hơn 250.000 bệnh nhân được đặt máy tạo nhịp tim vĩnh viễn, và hơn 150.000 bệnh nhân đặt máy phá rung. Sự hiện diện của một máy tạo nhịp tim hoặc phá rung có ý nghĩa quan trọng liên quan đến tiền phẫu, trong lúc mổ và cả khi điều trị cho bệnh nhân hậu phẫu về các tình huống mà trong đó thiết bị có thể xảy ra trục trặc [58].

1.2.8. Bệnh mạch máu phổi và bệnh tim bẩm sinh

Không có nghiên cứu nào báo cáo về yếu tố nguy cơ tiền phẫu liên quan đến bệnh mạch máu phổi ở bệnh nhân phẫu thuật ngoài tim. Tuy nhiên, những bệnh nhân này không thể chịu đựng được tình trạng hạ ôxy huyết trong hoặc sau mổ như người bình thường.

Bệnh nhân có bệnh tim bẩm sinh sẽ giảm sự dự trữ của tim khi gắng sức thể lực [97]. Nghiên cứu hậu phẫu của bệnh nhân có tật thân chung động mạch hoặc tứ chứng Fallot đã phát hiện những rối loạn chức năng tâm thất tiềm ẩn [105].

1.2.9. Các bệnh khác đi kèm

Trước khi phẫu thuật, bác sĩ cần phải đánh giá hệ thống tim mạch trong khuôn khổ tổng thể sức khỏe của bệnh nhân. Các điều kiện kết hợp thường gây tăng nguy cơ cho gây mê và có thể làm phức tạp thêm việc kiểm soát bệnh lý tim mạch.

1.2.9.1. Bệnh phổi

Sự hiện diện của một trong hai bệnh: bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hay bệnh phổi hạn chế có thể gia tăng nguy cơ tiến triển các biến chứng hô hấp chu phẫu. Giảm ôxy huyết, tăng CO₂, nhiễm toan và gia tăng công thở có thể dẫn đến suy giảm hơn nữa hệ thống tim phổi đã bị tổn hại.

1.2.9.2. Đái tháo đường

Một loạt các bệnh lý chuyển hóa có thể đi cùng với bệnh tim mạch, bệnh đái tháo đường là phổ biến nhất. Sự hiện diện của đái tháo đường nên nghĩ nhiều đến bệnh mạch vành đi kèm [16]. Lee và cộng sự xác định bệnh nhân đái tháo đường đang được điều trị bằng insulin trước mổ là một yếu tố nguy cơ độc lập cho biến cố tim mạch chu phẫu [95]. Bệnh nhân lớn tuổi bị đái tháo đường có nhiều khả năng diễn tiến đến suy tim hậu phẫu hơn những người không bị đái tháo đường [36].

1.2.9.3. Bệnh thận mạn

Tăng ni tơ huyết thường ảnh hưởng đến bệnh tim và làm gia tăng nguy cơ biến cố tim mạch sau mổ. Nồng độ creatinine huyết thanh tiền phẫu ở mức ≥ 2 mg/dL đã được xác định là một yếu tố nguy cơ rối loạn chức năng thận

hậu phẫu và gia tăng tỉ lệ tử vong so với bệnh nhân không có bệnh thận [32]. Một nghiên cứu lớn đã chỉ ra rằng mức creatinine huyết thanh tiền phẫu lớn hơn 2 mg/dL là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với các biến cố tim mạch hậu phẫu ngoài tim [95].

1.2.9.4. Thiếu máu

Thiếu máu gây ra một tình trạng stress trên hệ thống tim mạch có thể làm trầm trọng thêm thiếu máu cục bộ cơ tim và làm nặng thêm suy tim [109].

1.3 Các vấn đề chuyên biệt về phẫu thuật

Biến chứng sau phẫu thuật ngoài tim là một sự phản ánh của các yếu tố cụ thể đối với bệnh nhân, với phẫu thuật và các tình trạng kèm theo mà phẫu thuật được thực hiện.

1.3.1. Tình huống cấp cứu

Mangano xác định rằng phẫu thuật cấp cứu có khả năng xảy ra các biến chứng tim mạch nhiều gấp 2 – 5 lần so với phẫu thuật chương trình [101]. Bởi vì sự cần thiết phải can thiệp phẫu thuật ngay lập tức có thể làm cho các bác sĩ không thể đánh giá và điều trị bệnh nhân được tối ưu. Ví dụ: có một nghiên cứu cho thấy tỉ lệ tử vong đối với phẫu thuật chương trình bệnh nhân bị phình động mạch chủ bụng không triệu chứng là: 3,5% thấp hơn đáng kể so với phẫu thuật cấp cứu vỡ phình động mạch chủ (42%) [140].

1.3.2. Nguy cơ phẫu thuật

Đối với phẫu thuật chương trình, nguy cơ biến cố tim mạch có thể được phân tầng theo một số yếu tố, bao gồm mức độ nguy cơ của các phẫu thuật.

Bảng 1.1: Phân tầng nguy cơ tim mạch† cho phẫu thuật ngoài tim

Phân tầng nguy cơ	Các loại phẫu thuật
Phẫu thuật mạch máu (nguy cơ tim mạch thường nhiều hơn 5%).	Phẫu thuật động mạch chủ và các mạch máu lớn khác. Phẫu thuật mạch máu ngoại biên.
Nguy cơ trung bình (nguy cơ tim mạch thường từ 1% - 5%).	Phẫu thuật ổ bụng và lồng ngực. Phẫu thuật bóc nội mạc động mạch Phẫu thuật vùng đầu cổ Phẫu thuật chỉnh hình Phẫu thuật tuyến tiền liệt.
Nguy cơ thấp* (nguy cơ tim mạch thường dưới 1%).	Phẫu thuật nội soi chương trình Phẫu thuật các vùng nông Mổ đục thủy tinh thể Phẫu thuật tuyến vú Phẫu thuật ngoại trú

† Kết hợp tỉ lệ tử vong do tim và nhồi máu cơ tim không tử vong.

* Các phẫu thuật này thường không cần làm thêm các đánh giá về tim trước phẫu thuật.

“Nguồn: ACC/AHA, 2007”[60].

Theo Lee và cộng sự [95], các biến cố tim mạch chu phẫu nặng xảy ra với tỉ lệ 1,4% bệnh nhân được chọn từ 50 tuổi trở lên trải qua phẫu thuật ngoài tim cần nhập viện. Còn trong một phân tích gộp của một số nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu, trong đó bệnh nhân đã hoặc có nguy cơ bị bệnh tim mạch được thực hiện ít nhất một xét nghiệm đo lường men tim hoặc chất chỉ dấu tim mạch sau phẫu thuật, tỉ lệ biến cố tim mạch chu phẫu là 3,9% [50].

Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng tỉ lệ mắc biến cố tim mạch chu phẫu đặc biệt tập trung ở các bệnh nhân trải qua phẫu thuật lớn: lồng ngực, ổ bụng hoặc mạch máu, chủ yếu là ở những người trên 70 tuổi [74], [101].

Rất ít dữ liệu chuyên biệt liên quan đến tỉ lệ bệnh tim chu phẫu trong từng chuyên ngành phẫu thuật, bệnh mạch vành được giả định phân phối ngẫu nhiên trong các nhóm bệnh nhân trải qua phẫu thuật ngoài tim, chẳng hạn như: trong các lĩnh vực ngoại tổng quát, chỉnh hình, tiết niệu, phụ khoa và ngoại thần kinh. Tuy nhiên, theo Ashton, cộng sự [19] và nhiều tác giả khác chỉ ra rằng: những bệnh nhân phẫu thuật mạch máu có nguy cơ biến chứng tim mạch nhiều hơn, bởi vì: 1) rất nhiều yếu tố nguy cơ góp phần vào bệnh mạch máu ngoại biên (ví dụ, bệnh đái tháo đường, hút thuốc lá và tăng lipid máu) cũng là yếu tố nguy cơ đối với bệnh mạch vành; 2) các triệu chứng biểu hiện thông thường của bệnh mạch vành ở những bệnh nhân này có thể bị che khuất bởi những giới hạn hoạt động thể lực do tuổi cao, đi lạc cách hồi, hoặc cả hai; và 3) chính phẫu thuật mạch máu hở có thể ảnh hưởng đến biên động đáng kể thể tích dịch trong/ngoài lòng mạch, áp lực đổ đầy thất, huyết áp, nhịp tim và sinh huyết khối [102].

Ngoài ra có một số nhà nghiên cứu còn cho rằng: khối lượng công việc của bệnh viện tỉ lệ nghịch với tỉ lệ tử vong; các sáng kiến cải tiến chất lượng có thể dẫn đến sự cải thiện các quy trình chăm sóc và đạt hiệu quả điều trị.

Tóm lại, các phẫu thuật chương trình đã được phân loại là nguy cơ thấp, nguy cơ trung gian và phẫu thuật mạch máu. Mặc dù bệnh mạch vành là yếu tố nguy cơ áp đảo đối với biến chứng tim mạch chu phẫu, phẫu thuật chương trình với các mức độ khác nhau thì kết hợp với các mức độ khác nhau của bệnh tật và tử vong. Phẫu thuật chương trình nguy cơ thấp hiếm khi bị biến chứng tim mạch chu phẫu. Phẫu thuật chương trình về mạch máu lớn đại diện cho các phẫu thuật nguy cơ cao, hiện đang được nghiên cứu để hoàn thiện hơn về phương pháp đánh giá, can thiệp chu phẫu trong dân số này. Trong loại phẫu thuật có nguy cơ trung gian, tỉ lệ biến chứng tim mạch khác nhau tùy thuộc vào vị trí phẫu thuật và mức độ của quy trình. Một số cuộc mổ ngắn

với sự thay đổi nhỏ lượng dịch có tỉ lệ biến cố tim mạch hậu phẫu thấp, còn những trường hợp có thời gian mổ kéo dài với sự thay đổi lượng dịch lớn thì có nguy cơ lớn hơn đối với bệnh tim thiếu máu cục bộ và suy hô hấp hậu phẫu thuật. Vì thế, các bác sĩ phải đưa ra những quyết định đúng đắn ước đoán các nguy cơ phẫu thuật và sự cần thiết phải hoàn thiện hơn nữa việc đánh giá chu phẫu.

1.4 Các phương pháp đánh giá nguy cơ tim mạch tiền phẫu

Đánh giá tiền phẫu đầy đủ, chính xác các yếu tố nguy cơ tim mạch giúp tiên đoán chính xác các biến cố tim mạch chu phẫu sẽ giúp cho bác sĩ gây mê, phẫu thuật viên và bệnh nhân quyết định chọn lựa hoặc trì hoãn phẫu thuật. Hơn nữa, ước tính nguy cơ chính xác cung cấp những định hướng tốt để kiểm soát chu phẫu, bao gồm cả sự lựa chọn các kỹ thuật phẫu thuật, vị trí và cường độ chăm sóc sau phẫu thuật.

1.4.1. Chỉ số lâm sàng

Hiện có hai loại chỉ số lâm sàng – chỉ số phổ biến và Bayes – để ước tính nguy cơ của các biến cố tim mạch chu phẫu ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật ngoài tim. Những chỉ số phổ biến khác nhau được công bố (như chỉ số Goldman, Lee, Larsen và Gilbert...) ước tính nguy cơ của bệnh nhân thông qua xác định có bao nhiêu yếu tố nguy cơ đã được dự đoán (ví dụ: tiền căn đau thắt ngực, đái tháo đường, phẫu thuật cấp cứu) [72], [68], [94], [95]. Chỉ số nguy cơ Bayes (chỉ số Kumar, Detsky,...) biến đổi tỉ lệ biến cố tim mạch trung bình của bệnh viện đối với từng loại phẫu thuật cụ thể (xác suất tiền nghiệm) thông qua sử dụng điểm số cá nhân của bệnh nhân (tỉ số khả dĩ – tỉ cơ hội), dựa trên dự đoán bệnh nhân có bao nhiêu nguy cơ (ví dụ: tiền căn đau thắt ngực, đái tháo đường...); từ kết quả này ước tính nguy cơ của các biến cố tim mạch chu phẫu của bệnh nhân (xác suất hậu nghiệm) [48], [89].

Có một số nghiên cứu đã so sánh tính chính xác của những tiên đoán theo chỉ số nguy cơ phổ biến và Bayes [48], [68], [89], [95] chỉ có hai nghiên cứu sử dụng xác suất tiên nghiệm hiện đại dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu ở các bệnh viện lúc bấy giờ đó là nghiên cứu của Detsky và Kumar, hai nghiên cứu này cho thấy khả năng dự báo cao của chỉ số nguy cơ Bayes [48], [89]. Mặc dù những nghiên cứu này thực hiện theo đúng quy tắc của nghiên cứu dự đoán lâm sàng [107] nhưng chỉ có Chỉ số Detsky là cho kết quả phù hợp nhất, tuy nhiên việc xây dựng Chỉ số này bị hạn chế vì chỉ nghiên cứu ở một trung tâm y khoa chất lượng cao [89]. Hiện nay, tính tiên đoán chính xác của Chỉ số Detsky là không chắc chắn, bởi vì chưa có nghiên cứu lớn nào thiết lập được tỉ lệ biến chứng cá nhân đối với từng loại phẫu thuật và người ta không biết liệu tỉ lệ biến chứng hiện tại ở một viện nghiên cứu nào đó có được khái quát hóa cho nơi khác.

Chỉ số phổ biến: Đại diện cho chỉ số phổ biến là Thang điểm Goldman và Chỉ số Lee. Vào năm 1977, Goldman [72] xây dựng Thang điểm tiên lượng biến cố tim mạch chu phẫu đầu tiên gồm 9 yếu tố nguy cơ độc lập tương quan với các biến chứng tim mạch nặng hoặc tử vong sau phẫu thuật được gọi là Chỉ số nguy cơ tim mạch nguyên thủy (Original Cardiac Risk Index). Sau đó, vào năm 1999, Lee và cộng sự [95] đã nghiên cứu sửa đổi thành thang điểm gồm 6 yếu tố gọi là Chỉ số nguy cơ tim mạch sửa đổi (Revised Cardiac Risk Index) hay còn gọi là Chỉ số Lee.

Lee và cộng sự nghiên cứu đoàn hệ tiên cứu 4315 bệnh nhân trên 50 tuổi trải qua phẫu thuật ngoài tim tại bệnh viện Brigham và Women. Nghiên cứu này được chia làm hai giai đoạn: giai đoạn đầu: 2893 bệnh nhân được chọn làm nguồn để xây dựng thang điểm đánh giá nguy cơ biến cố tim mạch chu phẫu; giai đoạn sau chọn 1422 bệnh nhân theo tiêu chí tương tự để thẩm định thang điểm vừa mới được xây dựng. Với quy trình này Lee đã tìm ra được 6

yếu tố nguy cơ tim mạch độc lập: 1) phẫu thuật nguy cơ cao (ổ bụng, lồng ngực, mạch máu trên bẹn); 2) bệnh tim thiếu máu cục bộ (tiền căn nhồi máu cơ tim, kết quả trắc nghiệm gắng sức dương tính, hiện đang bị đau thắt ngực hoặc sử dụng nitrat, điện tâm đồ cho thấy sóng Q bệnh lý, bệnh nhân đã từng được phẫu thuật bắc cầu hoặc nong mạch vành nhưng hiện tại vẫn có đau ngực kiểu mạch vành); 3) suy tim sung huyết (tiền căn suy tim sung huyết, phù phổi hoặc khó thở kịch phát về đêm; tiếng T3 hoặc ran ẩm 2 đáy phổi; hoặc X quang ngực thẳng hiển thị tái phân phổi tuần hoàn phổi); 4) tiền căn bị bệnh mạch máu não (Đột quỵ hoặc thiếu máu não cục bộ thoáng qua); 5) sử dụng insulin tiền phẫu cho bệnh đái tháo đường và 6) nồng độ creatinine huyết thanh tiền phẫu $> 175 \mu\text{mol/L}$ ($> 2 \text{ mg/dL}$). Mỗi yếu tố tương ứng với 1 điểm, kết quả tạo ra bảng điểm như sau:

Bảng 1.2: Ước tính nguy cơ biến cố tim mạch chu phẫu nặng* dựa trên dự đoán theo Chỉ số Lee

Số yếu tố nguy cơ	Biến cố tim mạch chu phẫu nặng (%)
0	0,4
1	1,0
2	7,0
≥ 3	11,0

* Bao gồm: rung thất/ngưng tim, block tim hoàn toàn, nhồi máu cơ tim cấp, phù phổi, tử vong do tim.

“Nguồn: Lee TH., 1999”[95].

Bảng 1.2 cho thấy ước tính nguy cơ của một biến cố tim mạch chu phẫu nặng dựa trên số các yếu tố nguy cơ gặp phải.

Cho đến thời điểm hiện nay, Chỉ số Lee được xác nhận là chỉ số nguy cơ tim mạch tiên đoán tương đối chính xác, đơn giản dễ sử dụng trong thực hành lâm sàng [24], [49] và được sử dụng rộng rãi nhất hiện nay [116]. Và hầu hết

các nghiên cứu công bố thời gian gần đây đều sử dụng Chỉ số Lee như “tiêu chuẩn vàng” để so sánh với các công cụ phân tầng nguy cơ khác [27].

Mặc dù có nhiều khía cạnh tích cực nhưng Chỉ số Lee cũng có những hạn chế: nghiên cứu chỉ được thực hiện tại một trung tâm, bệnh nhân được chọn từ 50 tuổi trở lên, biến số về thận là Creatinin chứ không phải độ lọc cầu thận và còn hạn chế trong lĩnh vực tiên lượng phẫu thuật mạch máu [26], [63]. Vì vậy, Bertges và cộng sự đề nghị một phương pháp mới VSGNE (Vascular Study Group of New England Cardiac Risk Index) để tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật mạch máu. Họ thêm vào các biến lâm sàng như: tuổi cao, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, hút thuốc lá và sử dụng ức chế beta lâu dài [26]. Tuy nhiên, Chỉ số VSGNE này chưa được thẩm định giá trị ở dân số khác [136].

Mới đây, năm 2017, Roshanov [128] đã công bố một công trình nghiên cứu đa quốc gia (15 nước) với cỡ mẫu 34000 người để thực hiện ngoại kiểm đối với Chỉ số Lee và cập nhật biến số về thận (thay vì creatinin > 2 mg/dL bằng độ lọc cầu thận ≤ 60 mL/phút/m² da). Qua nghiên cứu này đã cho thấy sự hợp lý hóa của Chỉ số Lee rộng khắp thế giới.

1.4.2. Xét nghiệm không xâm lấn

Bảng 1.3: Kết quả một phân tích gộp đánh giá khả năng của các xét nghiệm không xâm lấn trong tiên đoán biến cố tim mạch chu phẫu ở bệnh nhân trải qua phẫu thuật mạch máu

Số xét nghiệm	Số NC	Số BN	Số biến cố	Độ nhạy % (KTC 95%)	Độ đặc hiệu % (KTC 95%)
Xạ hình thất	8	532	54	50 (32-69)	91 (87-96)
Điện tim lưu động	8	893	52	52 (21-84)	70 (57-83)
Điện tim gắng sức	7	685	25	74 (60-88)	69 (60-78)
Nhập nháy đồ cơ tim	23	3119	207	83 (77-89)	49 (41-57)
SÂ tim Dobutamine	8	1877	82	85 (74-97)	70 (62-79)
SÂ tim Dipyridamole	4	850	33	74 (53-94)	86 (80-93)

NC: nghiên cứu; BN: bệnh nhân; KTC: khoảng tin cậy; SÂ: siêu âm.

“*Nguồn: Kertai M.D., 2003*” [86].

Bảng 1.3 trình bày kết quả từ một phân tích gộp đánh giá độ chính xác dự báo của 6 xét nghiệm không xâm lấn để dự đoán nhồi máu cơ tim không tử vong hoặc tử vong do tim chu phẫu ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật mạch máu [86]. Các kết quả đề xuất một xu hướng dự báo chính xác cao đối với siêu âm tim Dobutamine so với các xét nghiệm khác, tuy nhiên xu hướng này chỉ có ý nghĩa thống kê so với chụp nhập nháy cơ tim. Nhưng kết quả này nên thận trọng vì những lý do sau: phần lớn các nghiên cứu trong phân tích gộp này cho thấy sử dụng các phương pháp nghiên cứu yếu (ví dụ: hồi cứu, không mù đôi); tỉ lệ biến cố tích lũy cho hầu hết các xét nghiệm thấp, có ý nghĩa không đồng nhất trên kết quả nghiên cứu của từng xét nghiệm; và kết quả thử nghiệm đã được phân tích bằng cách sử dụng đơn ngưỡng (tức là kết quả đã được chia đôi thành dương tính hay âm tính).

1.4.3. Khuyến cáo của ACC/AHA, đánh giá nguy cơ tim mạch chu phẫu

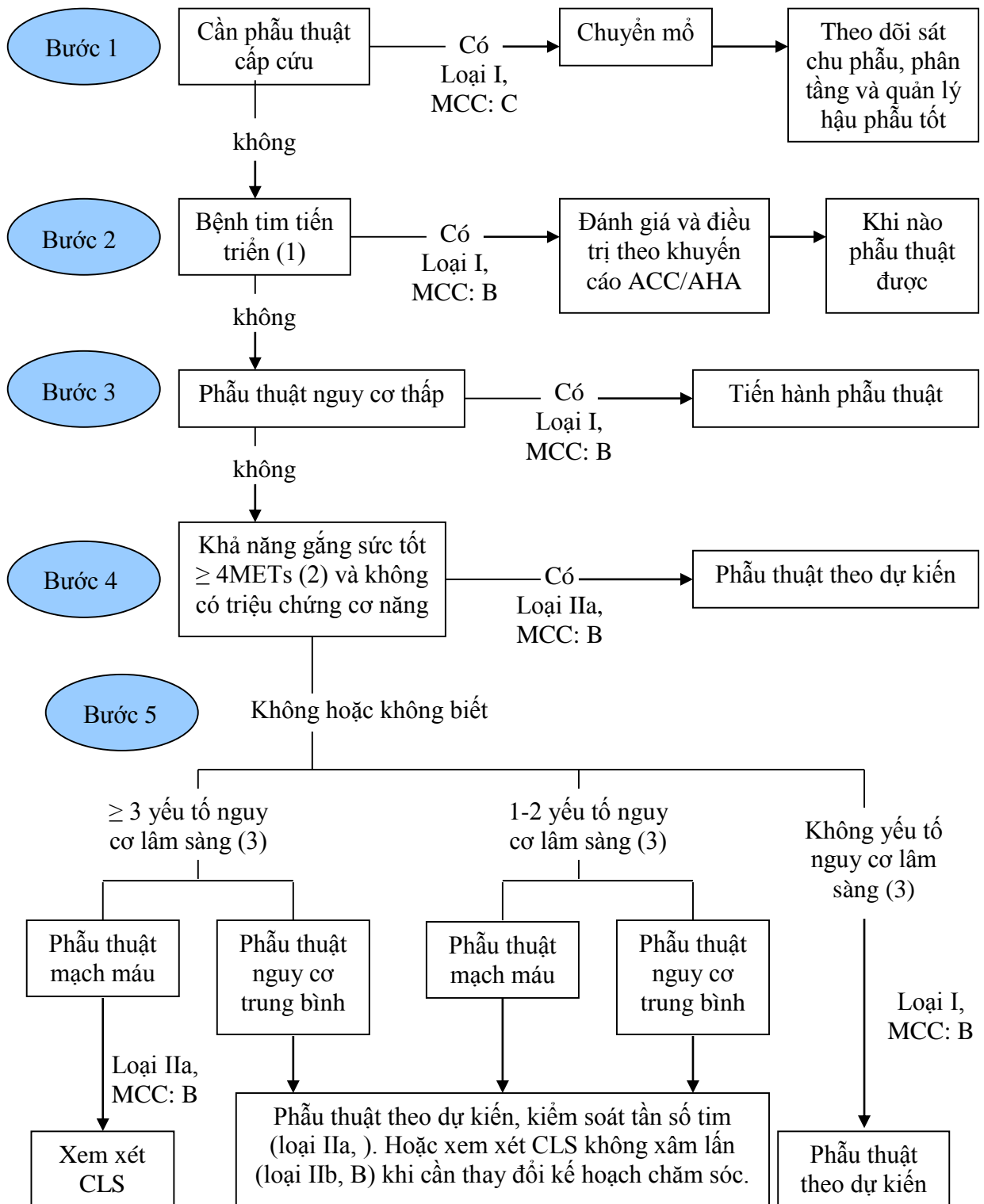
Trường môn tim và hội tim Hoa Kỳ đã cung cấp một hướng dẫn thực hành trong đánh giá tim mạch chu phẫu ngoài tim đầu tiên năm 1996, sau đó được cập nhật bổ sung vào năm 2002, đến 2007 được Tiểu ban chuyên trách tìm kiếm và xem xét hàng trăm bài báo, dựa vào mức độ chứng cứ để phát triển, cập nhật, hoặc sửa đổi, bổ sung các nguyên tắc đưa ra những hướng dẫn thực hành được sự đồng thuận của các chuyên gia trong Tiểu ban sau khi xem xét kỹ lưỡng các bằng chứng khoa học hiện nay.

Các bước tiếp cận để đánh giá nguy cơ tim mạch chu phẫu theo ACC/AHA 2007 [60]

Bước 1: Xác định phẫu thuật có khẩn cấp không. Nếu là khẩn cấp, bác sĩ tim mạch đưa ra các chỉ định sử dụng thuốc chu phẫu và cách theo dõi.

Bước 2: Bệnh nhân đang có bệnh tim mạch tiến triển trên lâm sàng liệt kê trong bảng 1.4 hay không? Nếu không, tiến tới Bước 3. Còn nếu có, cần phải tạm ngưng hay hoãn phẫu thuật cho tới khi kiểm soát được bệnh tim.

Bước 3: Trường hợp phẫu thuật ngoài tim có nguy cơ thấp, không cần khảo sát tim mạch, có thể phẫu thuật ngay.



Sơ đồ 1.2: Quy trình đánh giá và chăm sóc bệnh nhân phẫu thuật ngoài tim.

“Nguồn: ACC/AHA, 2007”[60].

MCC: Mức chứng cứ; CLS: cận lâm sàng. (1): xem bảng 1.4; (2) MET (metabolic equivalent: đương lượng chuyển hóa): xem bảng 1.5; (3): các yếu tố nguy cơ lâm sàng bao gồm: bệnh tim thiếu máu cục bộ, suy tim còn bù, đái tháo đường, bệnh thận mạn, bệnh mạch máu não.

Hội tim mạch học Việt Nam cũng chọn quy trình này đưa vào khuyến cáo 2008 [14].

Bảng 1.4: Các bệnh tim tiến triển cần được đánh giá và điều trị thích hợp trước khi phẫu thuật

Tình trạng lâm sàng	Tiêu chuẩn
Hội chứng động mạch vành không ổn định	Hội chứng mạch vành không ổn định (CCS mức III hoặc IV) Mới bị nhồi máu cơ tim cấp*
Suy tim mất bù	Suy tim mức IV (NYHA); Suy tim ngày càng nặng hơn.
Loạn nhịp tim nặng	Blốc nhĩ-thất độ II, III Loạn nhịp thất có triệu chứng Loạn nhịp trên thất (kể cả rung nhĩ) đáp ứng thất nhanh > 100 nhịp/phút Loạn nhịp chậm có triệu chứng Nhịp nhanh thất mới phát
Bệnh van tim nặng	Hẹp khít van động mạch chủ (độ chênh áp > 40mmHg, diện tích lỗ van < 1cm ² , hoặc có triệu chứng cơ năng). Hẹp van 2 lá có triệu chứng (khó thở khi gắng sức, tiền ngất khi gắng sức, hoặc suy tim)

* Theo ACC nhồi máu cơ tim trên 7 ngày nhưng dưới 1 tháng.

CCS: Canadian Cardiovascular Society; NYHA: New York Heart Association.

“Nguồn: ACC/AHA, 2007”[60].

Bước 4: Bệnh nhân có khả năng gắng sức còn tốt (hoạt động ≥ 4 METs) và không có triệu chứng cơ năng, có thể tiến hành phẫu thuật chương trình.

Nếu bệnh nhân có bệnh tim mạch ổn định hoặc có ít nhất một yếu tố nguy cơ lâm sàng, cần kiểm soát tần số tim bằng ức chế beta trước phẫu thuật.

Nếu bệnh nhân không có trải nghiệm gắng sức mới thực hiện thì tình trạng sức khỏe có thể được ước lượng qua khả năng hoạt động hằng ngày [121]. Khả năng gắng sức được phân loại như sau: sức khỏe rất tốt > 10 METs, tốt 7-10 METs, trung bình 4-6 METs và kém khi < 4 METs [110].

Bảng 1.5: Ước chừng năng lượng cần dùng cho các hoạt động

Ông bà có thể...		Ông bà có thể...	
1 MET	Tự chăm sóc cho bản thân? Ăn, mặc, hoặc sử dụng nhà vệ sinh? Đi bộ xung quanh trong nhà? Đi bộ 1 hoặc 2 chặn đường với tốc độ 2 đến 3 dặm/giờ (3.2 - 4,8 km/giờ)?	4 METs	Đi lên cầu thang một tầng lầu hoặc đi bộ lên đồi? Đi bộ trên đường bằng với vận tốc 6,4 km/giờ? Làm công việc nặng nhọc quanh nhà như: cọ sàn hoặc nâng, di chuyển vật nặng? Tham gia vào các hoạt động giải trí vừa phải như golf, bowling, khiêu vũ, tennis đôi?
4 METs	Làm công việc nhẹ quanh nhà như: quét bụi, rửa chén?	10 METs	Tham gia thể thao như bơi lội, tennis đơn, đá banh, bóng rổ hoặc lướt ván?

METs (Metabolic Equivalent): đương lượng chuyển hóa

1 MET = 3,5 ml O₂/kg trọng lượng cơ thể/phút, khi ngồi nghỉ ngơi.

“Nguồn: ACC/AHA, 2007” [60].

Bước 5: Nếu bệnh nhân có khả năng gắng sức kém, hoặc khả năng gắng sức không biết, thì sau đó tìm sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ lâm sàng

giúp quyết định các bước kế tiếp. Nếu bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ lâm sàng, thì tiến hành phẫu thuật theo dự kiến. Nếu bệnh nhân có 1 hoặc 2 yếu tố nguy cơ lâm sàng, có thể phẫu thuật ngoài tim ngay sau khi kiểm soát tần số tim bằng ức chế beta. Ở những bệnh nhân có ≥ 3 yếu tố nguy cơ lâm sàng, nguy cơ tim mạch cho phẫu thuật ngoài tim thay đổi theo Nhóm phẫu thuật. Phẫu thuật mạch máu là Nhóm phẫu thuật ngoài tim có nguy cơ cao.

Khuyến cáo của ACC/AHA 2007 đã đưa ra quy trình định lượng tim và chăm sóc bệnh nhân phẫu thuật ngoài tim một cách chi tiết cụ thể, giúp người bác sĩ tim mạch từng bước tiếp cận đánh giá và đưa ra các y lệnh điều trị, tuy nhiên khá phức tạp. Khuyến cáo ACC/AHA 2014 [59] còn phức tạp hơn. Về mặt tiên lượng biến cố tim mạch sau mổ, ACC/AHA chỉ đơn thuần phân tầng nguy cơ theo loại phẫu thuật (bảng 1.1).

Tóm lại, ước lượng chính xác các nguy cơ biến cố tim mạch chu phẫu là quan trọng giúp cho bệnh nhân, bác sĩ gây mê, phẫu thuật viên đưa ra quyết định chọn lựa hoặc trì hoãn phẫu thuật. Nhưng cho đến thời điểm hiện nay, ta thấy có sự không chắc chắn cũng như chưa có sự thống nhất về độ chính xác dự báo của các xét nghiệm không xâm lấn trong tiên đoán các biến cố tim mạch chu phẫu. Còn khuyến cáo của ACC/AHA thì phức tạp. Chỉ có Chỉ số Lee được xác nhận là chỉ số nguy cơ phổ biến tiên đoán tương đối chính xác, đơn giản dễ sử dụng trong thực hành lâm sàng mà các bác sĩ có thể sử dụng để ước tính nguy cơ biến cố tim mạch chu phẫu ngoài tim một cách thuận tiện nhất. Chính vì thế, chúng tôi chọn các chất chỉ dấu sinh học tim mạch có giá trị đã được khẳng định ở nhiều lĩnh vực có liên quan đến cơ chế bệnh sinh về biến cố tim mạch chu phẫu, đó là NT-proBNP và hs-CRP, đưa vào nghiên cứu áp dụng trong lĩnh vực tiên đoán các biến cố tim mạch hậu phẫu ngoài tim và khảo sát hiệu quả tiên đoán khi kết hợp chúng với chỉ số lâm sàng có giá trị đã được công nhận hiện nay: Chỉ số Lee.

1.5 Tổng quan về NT-proBNP

Năm 1981, Adolfo de Bold và cộng sự đã chiết tinh được từ cơ tâm nhĩ một chất có tác dụng ngăn, tức thời trong việc bài niệu, giảm huyết áp, tăng dung tích hồng cầu [69]. Sau đó, Lynn đã tìm thấy một chất có hoạt tính gọi là peptide bài niệu nhĩ (atrial natriuretic peptide: ANP) [62]. Năm 1988, Sudoh đã chứng minh rằng có một chất giống ANP trong não heo, đặt tên là Brain Natriuretic Peptide (BNP) [137]. Nhưng sau đó người ta phát hiện thực sự ra nguồn chính của BNP là từ tâm thất của tim. Vì thế, BNP ngày nay còn được gọi là B-type Natriuretic Peptide.

Từ khi phát hiện đến nay, lợi ích lâm sàng của xét nghiệm peptid tăng bài niệu natri ngày càng được ghi nhận. Các chất chỉ dấu sinh học có giá trị này, bao gồm BNP và amino-Terminal pro-BNP (NT-proBNP) cùng được bài tiết, đã vượt quá sự mong đợi khi nó được sử dụng như là một xét nghiệm chẩn đoán suy tim. BNP và NT-proBNP có lợi ích như là chất chỉ dấu sinh học của bệnh suy tim. Tuy nhiên, chúng còn được đánh giá đem lại lợi ích trong phạm vi rộng về chẩn đoán, tiên lượng và có thể theo dõi điều trị trong y khoa hiện đại. Mặc dù xét nghiệm BNP được đưa ra trước, xét nghiệm NT-proBNP có sau nhưng đã được sử dụng phổ biến trong lâm sàng và đã tăng lên đáng kể trên khắp thế giới. Hơn nữa, sau khi công bố hàng trăm nghiên cứu xét nghiệm và lâm sàng đã khuyến khích sử dụng NT-proBNP, hiện nay chất đánh dấu này đã được đề cập trong nhiều đồng thuận xét nghiệm, lâm sàng và các báo cáo có uy tín [80], [139], mang lại cho nó vị thế quan trọng.

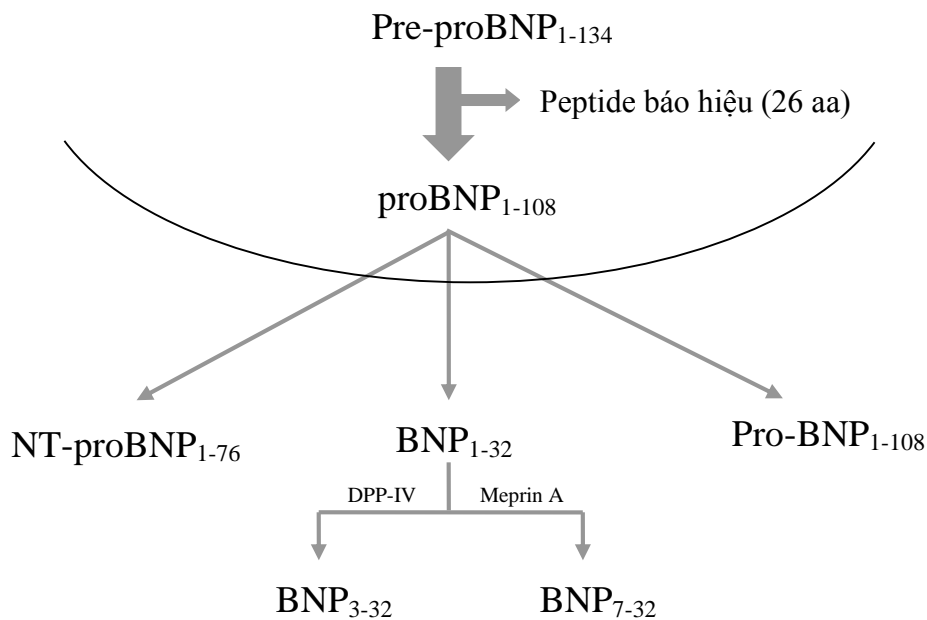
1.5.1. Cấu trúc phân tử, sự tạo thành và phóng thích NT-proBNP

NT-proBNP là một chuỗi polypeptide gồm 76 amino acide, được tạo thành do sự phân cắt một chuỗi polypeptide gồm 108 amino acid là proBNP.

BNP có ở nhĩ nhiều hơn ở thất. Tuy nhiên, với khối cơ tâm thất lớn hơn, 70% toàn bộ BNP tim xuất phát từ tâm thất ở tình trạng bình thường (tăng

đến 80% ở tình trạng bệnh lý) [108]. Các nguồn BNP ngoài tim khác của người tim thấy ở não, phổi, thận, động mạch chủ và ở tuyến thượng thận với nồng độ nhỏ hơn ở nhĩ [67]. Như vậy, trong hầu hết các trường hợp BNP có nồng độ cao nhất xuất phát từ tim [93].

Các nghiên cứu sinh lý cho thấy có mối tương quan giữa kích thước buồng thất trái [118], áp lực cuối tâm trương thất trái [79] và nồng độ BNP huyết tương, dường như sự phóng thích BNP được điều chỉnh bởi cả áp lực và thể tích.



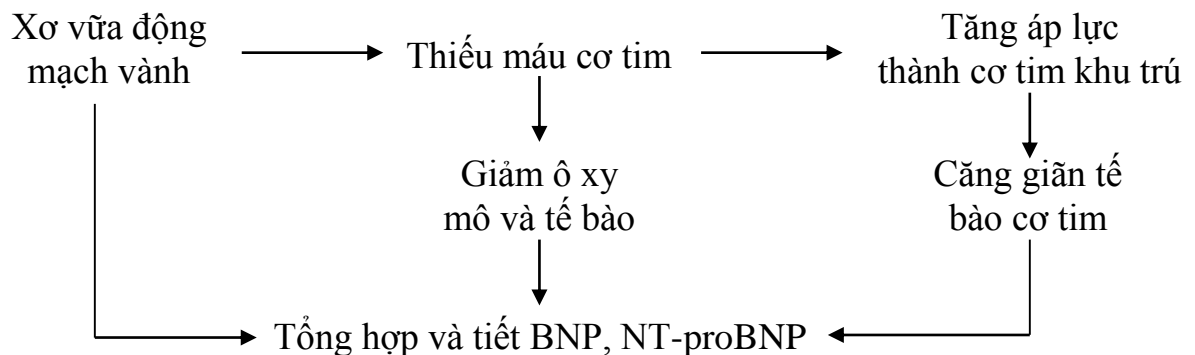
Sơ đồ 1.3: Sự tổng hợp và phóng thích Natriuretic Peptide.

“Nguồn: Abelardo M.R., 2008”[15].

Sau khi sao mã gen BNP, sản phẩm gen đầu tiên được tạo ra là pre-proBNP₁₋₁₃₄. Peptide này nhanh chóng bị lấy đi peptide báo hiệu 26-amino acid, đưa đến thành lập pro-BNP₁₀₈ [137]. Khi cơ tim bị quá tải về áp lực hoặc thể tích, pro-BNP₁₀₈ sẽ được phóng thích vào máu, dưới tác dụng của men ly giải protein là furin và corin nó sẽ được tách ra thành 2 phần, gồm: BNP₁₋₃₂ có hoạt tính và NT-proBNP₁₋₇₆ không có hoạt tính sinh học [76].

Phân tử BNP trong tuần hoàn nhanh chóng bị cắt tỉa tạo ra nhiều phân đoạn có liên quan đến tỉ lệ BNP_{1-32} trưởng thành. Thật vậy, Hawkrigde và cộng sự cho rằng hoàn toàn không có BNP_{1-32} ở bệnh nhân suy tim. Phân đoạn quan trọng nhất của BNP lưu hành là BNP_{3-32} , được tách ra từ BNP_{1-32} bởi dipeptidyl peptidase-IV không làm thay đổi tính trợ của BNP ở người đối với sự thoái biến bởi endopeptidase trung tính ở người [31]. Hơn nữa, nghiên cứu mới đây cho thấy peptidase meprin A, có nhiều ở thận, cũng biến đổi BNP_{1-32} thành BNP_{7-32} [114].

Đối với bệnh động mạch vành: có nhiều yếu tố trong sinh lý bệnh của thiếu máu cơ tim có thể góp phần trực tiếp hoặc gián tiếp dẫn đến tổng hợp và phóng thích NT-proBNP



Sơ đồ 1.4: Cơ chế phóng thích NT-proBNP ở bệnh động mạch vành.

“Nguồn: De Lemos J.A, 2010”[46].

Thiếu máu cơ tim, gây tăng sức căng thành cơ tim thất trái, có thể kích hoạt sự phóng thích NT-proBNP

Thiếu máu cơ tim và giảm ô xy tế bào kích thích tổng hợp và phóng thích NT-proBNP: Những nghiên cứu thực nghiệm trên động vật, người ta nhận thấy rằng giảm ô xy và thiếu máu mô có thể trực tiếp dẫn đến tổng hợp và phóng thích NT-proBNP, trước khi rối loạn huyết động của thất trái xuất hiện [51], [46], [82].

Các yếu tố khác trong thiếu máu cơ tim, như: tăng tần số tim, những cytokin tiền viêm,...gây kích thích tổng hợp NT-proBNP [70], [112].

Thiếu máu cơ tim gây hoạt hóa biểu thị gen BNP tim dẫn đến tổng hợp NT-proBNP [70], [112].

Cuối cùng, ngay cả trong trường hợp không có thiếu máu cục bộ, chính tình trạng xơ vữa động mạch có thể thúc đẩy nồng độ BNP và NT-proBNP trong máu cao hơn [129]. Casco và cộng sự [34], báo cáo Natriuretic Peptide trực tiếp có trong thành động mạch vành ở những chỗ xơ vữa nhiều hơn so với các chỗ bình thường. Chính những điều này, có thể giúp ta đánh giá nguy cơ tim mạch tiền phẫu dưới mức lâm sàng.

1.5.2. Sự thanh thải NT-proBNP

Sau khi phóng thích, BNP và NT-proBNP có các kiểu thanh thải khác nhau. BNP thải trừ thông qua gắn thụ thể trung gian và thải trừ bởi thụ thể Natriuretic Peptide loại C, cũng như thông qua hoạt tính của endopeptidase trung tính trong máu. Ngoài ra, còn có thải trừ qua bài tiết thụ động (hoặc thoái biến từng phần qua hoạt tính của endopeptidase trung tính) bởi các cơ quan có lưu lượng dòng máu cao, như thận... [91], [123]. Ngược lại, NT-proBNP hình như mất đi cơ chế thanh thải chủ động và thải trừ qua các cơ quan với lưu lượng dòng máu nhiều (cơ, gan, thận...).

Ảnh hưởng tương đối của thận đối với sự loại bỏ NT-proBNP khỏi dòng máu vẫn còn nhiều bàn cãi. Mặc dù nhiều gợi ý rằng NT-proBNP thải trừ duy nhất bởi thận và do vậy sự thải trừ của nó phụ thuộc vào chức năng thận hơn là BNP, kết quả của các nghiên cứu tỉ mỉ về cơ chế chức năng cho thấy tỉ lệ bài tiết qua thận của cả BNP và NT-proBNP là tương đương và chỉ có khoảng 15-20% [131]. Nghiên cứu mới nhất đã khẳng định các kết quả này qua đánh giá bài xuất NT-proBNP và BNP ở thận và ngoại biên ở bệnh nhân tăng huyết áp và xơ gan so với nhóm chứng bằng thông động mạch đùi và tĩnh mạch đùi

và thận. Các khảo sát cho thấy tỉ lệ bài xuất của NT-proBNP qua thận (0,16) không khác biệt so với BNP (0,16). Ngược lại, bài xuất của NT-proBNP ở chi dưới thấp hơn so với BNP, gợi ý thoái biến chủ động của BNP ở ngoại biên, giải thích phần nào nồng độ cao của NT-proBNP gặp ở bệnh nhân có huyết tương bình thường [71].

1.5.3. Nồng độ NT-proBNP trong máu và sự biến đổi sinh học

Hiện nay, chưa có sự thống nhất về nồng độ NT-proBNP trong máu người bình thường.

Theo Galasko và cộng sự báo cáo số liệu ước lượng giá trị bình thường của NT-proBNP. Nghiên cứu 734 người hơn 45 tuổi trong dân số chung, chỉ gồm toàn những cá thể không có tiền sử thiếu máu cơ tim, bệnh động mạch ngoại biên, đột quy, tăng HA, ĐTD, suy tim, hoặc sử dụng lợi tiểu quai. Các chỉ tiêu khác gồm HA < 160/90 mmHg, độ lọc cầu thận được đánh giá ≥ 60 mL/phút, và không có bất thường đáng kể trên siêu âm tim [66]. Số liệu khoảng bình thường (n=397) được mô tả trong bảng 1.6

Bảng 1.6: Nồng độ NT-proBNP huyết tương ở các đối tượng khỏe mạnh phân tầng theo tuổi và giới

NT-proBNP	Tuổi 45 – 59		Tuổi ≥ 60	
	Nam	Nữ	Nam	Nữ
Trung vị (pg/mL)	20	49	40	78
Trung bình (pg/mL)	28	61	53	86
Trung bình + 2SD	82	145	143	195
Bách phân vị thứ 97,5 (pg/mL)	100	164	172	225
Đối tượng (n)	134	144	51	60

“Nguồn: Galasko G., 2005”[66].

Các số liệu này tương tự với nghiên cứu ở Olmsted County, Minnesota [41] và Glostrup, Đan Mạch [111].

Theo số liệu nghiên cứu mới nhất của Hanna K. Gaggin, Đặng Vạn Phước, Đỗ Doãn Lợi, Trương Quang Bình và một số cộng sự khác [65], so sánh giá trị tham chiếu về nồng độ NT-proBNP trong dân số những người khỏe mạnh giữa phương Tây (đại diện là Mỹ) và phương Đông (đại diện là Việt Nam) cho kết quả như sau:

Bảng 1.7: Phân tích chi tiết trung vị (IQR) nồng độ NT-proBNP của các đối tượng khỏe mạnh ở Mỹ và Việt Nam theo giới và tuổi

NT-proBNP Tuổi	Mỹ		Việt Nam	
	Trung vị (IQR) pg/mL		Trung vị (IQR) pg/mL	
	Nam	Nữ	Nam	Nữ
18 – 29	11 (4, 20)	32 (19, 49)	9 (3, 14)	20 (14, 35)
30 – 39	16 (8, 24)	45 (23, 63)	9 (3, 22)	26 (16, 39)
40 – 49	19 (10, 32)	38 (18, 60)	11 (6, 20)	26 (13, 44)
50 – 59	20 (10, 41)	42 (27, 75)	14 (7, 27)	36 (19, 62)
≥ 60	47 (25, 79)	52 (34, 97)	3 (3, 6)	16 (3, 58)

IQR: Khoảng tứ phân vị.

“*Nguồn: Gaggin Hanna K., 2014*”[65].

Theo các tác giả của nghiên cứu này, sự khác biệt giá trị tham chiếu của NT-proBNP sau khi điều chỉnh các đặc điểm cơ bản giữa hai dân số Đông và Tây là không có ý nghĩa thống kê. Thông tin này có thể có những tác động quan trọng liên quan đến sự mở rộng sử dụng nồng độ NT-proBNP trong việc chẩn đoán, tiên lượng và kiểm soát các bệnh lý tim mạch ở các dân số khác nhau trên toàn thế giới [65].

Tuy nhiên trong cùng một dân số, nhiều yếu tố không do tim có ảnh hưởng quan trọng đối với nồng độ NT-proBNP huyết tương gồm: tuổi, giới, kết cấu cơ thể và chức năng thận. Ở những đối tượng không có triệu chứng, ảnh hưởng của các yếu tố không do tim đối với biến số NT-proBNP có thể

mạnh như các yếu tố do tim. Một vài trong số các yếu tố này tương quan với nhau, ví dụ: tăng NT-proBNP theo tuổi có thể một phần do sự liên quan giữa tuổi cao và giảm độ lọc cầu thận, cũng như những thay đổi liên quan đến tuổi về chức năng tâm trương. Nồng độ NT-proBNP ở người béo phì thấp hơn ở người không béo phì [147], mà NT-proBNP là chất không có phối hợp với thụ thể thanh thải [42], do vậy kết cấu cơ thể chắc chắn có ảnh hưởng đến sự tổng hợp và phóng thích Natriuretic Peptide hơn là thanh thải. Mặt khác ở nữ khỏe mạnh có nồng độ NT-proBNP cao đáng kể so với nam khỏe mạnh, có nhiều bằng chứng gợi ý androgen có thể làm trung gian sự liên quan giữa chỉ số khối cơ thể cao hơn với nồng độ NT-proBNP thấp hơn [35].

Sự thay đổi nồng độ NT-proBNP trong ngày không đáng kể, khoảng 20%.

Ngoài ra gắng sức thể lực có ảnh hưởng đến nồng độ cả BNP và NT-proBNP. Do đó lưu ý khi lấy mẫu xét nghiệm nên nằm tại giường hoặc ngồi nghỉ $\geq 10-15$ phút.

1.5.4. Các bệnh khác ngoài suy tim làm tăng NT-proBNP trong máu [22]

- Bệnh cơ tim
 - Bệnh cơ tim phì đại
 - Bệnh cơ tim tẩm nhuận (như Amyloidosis)
 - Bệnh cơ tim cấp, như hội chứng bóng mỏm
 - Viêm: bao gồm viêm cơ tim và hóa trị
- Bệnh van tim
 - Hẹp và hở van động mạch chủ
 - Hẹp và hở van 2 lá
- Rối loạn nhịp
 - Rung nhĩ và cuồng nhĩ

- Thiếu máu
- Bệnh lý nghiêm trọng
 - Sốc nhiễm trùng
 - Bỏng
 - Hội chứng suy hô hấp cấp ở người lớn
- Đột quy
- Bệnh tim phổi
 - Ngưng thở khi ngủ
 - Thuyên tắc phổi
 - Tăng áp phổi
 - Bệnh tim bẩm sinh

Điều quan trọng là dù NT-proBNP có thể tăng trong các bệnh khác ngoài suy tim, thì sự hiện diện và mức độ của phóng thích NT-proBNP thường liên quan có ý nghĩa với nguy cơ dự hậu xấu. Vì vậy, tăng NT-proBNP trong các bệnh lý ngoài suy tim không nên xem là bằng chứng “dương tính giả”, và cũng không nên bỏ qua mà nên xem xét đến dự hậu rất bất lợi phối hợp với sự gia tăng này [22].

1.6 Tổng quan về CRP

Năm 1930, tại viện nghiên cứu Y học Rockefeller, Tillett và Francis phát hiện trong huyết thanh của những bệnh nhân viêm phổi do phế cầu có chứa một loại protein có khả năng kết tủa với polysaccharide C lấy từ vỏ phế cầu và đặt tên nó là protein phản ứng C (C-Reactive Protein: CRP).

1.6.1. Cấu trúc phân tử CRP và sự tạo thành

CRP được gan sản xuất ra dưới tác động của interleukin-6 khi cơ thể bị viêm nhiễm, chấn thương hoại tử mô, bệnh lý ác tính, các bệnh phức hợp miễn dịch hoặc các bệnh tự miễn.

CRP gồm có 2 dạng: tự nhiên (nCRP) và biến đổi (mCRP). nCRP là dạng cổ điển được phát hiện trong huyết thanh khi có đáp ứng viêm trong pha cấp. mCRP mới được phát hiện gần đây và là dạng ưu thế gần tại mô [138].

Phân tử nCRP gồm 5 chuỗi polypeptide đơn phân có hình dạng tương tự nhau. 5 đơn phân này được sắp xếp một cách đối xứng xung quanh một lỗ trung tâm. Mỗi chuỗi polypeptide có 206 amino acid. Phân tử mCRP có cấu trúc một chuỗi polypeptide duy nhất [104], [146].

CRP là chất chỉ dấu sinh học không những của tình trạng nhiễm trùng mà còn của tổn thương mô hay hiện tượng viêm. Và cho đến gần đây, khi hiện tượng viêm được xem là có vai trò quan trọng trong việc hình thành và gây mất ổn định mảng xơ vữa động mạch, CRP là một trong những chất chỉ dấu sinh học quan trọng trong chẩn đoán và phân tầng nguy cơ bệnh lý tim mạch, đặc biệt là Hội chứng mạch vành cấp.

1.6.2. Nồng độ CRP trong máu và sự biến đổi sinh học

Ở người khỏe mạnh CRP hiện diện rất ít trong máu, thường đo được dưới dạng vết, nồng độ trung bình là 0.8mg/L (với bách phân vị 90 là 3 mg/L; bách phân vị 99 là 10 mg/L) [98]. Hiện nay, việc đo nồng độ CRP trong máu bằng phương pháp siêu nhạy (hs-CRP) có thể định lượng chính xác nồng độ CRP ngay cả ở mức rất thấp, giúp đánh giá tình trạng viêm của cơ thể.

Sau một tác nhân kích thích giai đoạn cấp, nồng độ CRP trong máu tăng > 5mg/L sau 6 giờ và đạt đỉnh khoảng 24-48 giờ và nồng độ CRP trong máu có thể tăng từ < 50 μ g/L đến > 500 mg/L, tức gia tăng khoảng 10000 lần [104], [133]. Thời gian bán hủy của CRP khoảng 19 giờ và tương đối hằng định trong mọi tình trạng cơ thể. Vì vậy, yếu tố duy nhất quyết định nồng độ CRP trong máu là tốc độ tổng hợp CRP của gan [104], [145]. Khi tác nhân kích thích tạo ra CRP không còn nữa, nồng độ CRP giảm xuống nhanh chóng [104].

Nồng độ CRP trong máu tương đối hằng định, không thay đổi theo chu kỳ ngày đêm, không thay đổi theo mùa trong năm và không bị ảnh hưởng bởi chế độ ăn uống. Do đó, chúng ta có thể định lượng CRP vào bất kỳ thời điểm nào trong ngày.

Một số nghiên cứu ghi nhận nồng độ CRP trong máu cao ở những người: hút thuốc lá, tăng huyết áp, béo phì, ít vận động. Trong khi đó, nồng độ CRP thấp ở những người khỏe mạnh, vận động thể lực nhiều [98], [104], [145].

1.6.3. Các tình trạng làm tăng CRP trong máu [104]

- Đáp ứng pha cấp:
 - Nhiễm vi trùng; nhiễm siêu vi; nhiễm lao; nhiễm nấm nặng;
 - Thấp tim, viêm nút quanh động mạch, hồng ban nút.
 - Bệnh viêm: viêm khớp dạng thấp, viêm khớp mạn tính ở thiếu niên, viêm dính đốt sống, vẩy nến, bệnh Reiter, bệnh Crohn.
 - Hoại tử: NMCT, thuyên tắc bứu, viêm tụy cấp.
 - Chấn thương: phẫu thuật, bỏng, gãy xương.
 - Ung thư: ung thư hạch, carcinoma, sarcoma.
- Không có đáp ứng pha cấp hay đáp ứng pha cấp mức độ vừa:
 - Lupus; xơ cứng bì; viêm loét đại trực tràng; viêm da cơ.
 - Bệnh bạch cầu.
 - Bệnh mảnh ghép chống lại ký chủ.

1.7 NT-proBNP và CRP trong tiên đoán biến cố tim mạch sau mổ

➤ Trên thế giới

Yeh và cộng sự [150] là những người đầu tiên báo cáo rằng nồng độ NT-pro-BNP có thể dự đoán các biến cố tim mạch sau mổ, nghiên cứu được thực hiện trên 190 bệnh nhân trải qua phẫu thuật ngoài tim, vào năm 2005 (điểm cắt: 450 pg/mL). Từ đó cho đến nay, đã có nhiều tác giả khác cũng nghiên

cứu về vấn đề này, như: Yun năm 2008 [151] nghiên cứu nồng độ NT-proBNP tiền phẫu có thể được sử dụng để tiên đoán biến cố tim mạch chu phẫu ở bệnh nhân lớn tuổi (> 60 tuổi) trải qua phẫu thuật ngoài tim (279 bệnh nhân, điểm cắt 201 pg/mL). Farzi nghiên cứu vai trò tiên lượng các biến cố tim mạch sau phẫu thuật cấp cứu ngoài tim của NT-proBNP [56].

Hơn nữa, còn có một số tác giả nghiên cứu vai trò của NT-proBNP riêng trong từng lĩnh vực phẫu thuật ngoài tim, như: Mahla và cộng sự [99] nghiên cứu nồng độ NT-proBNP trước và sau phẫu thuật mạch máu trong tiên lượng biến cố tim mạch sớm và muộn sau mổ. Feringa và cộng sự [57] báo cáo nồng độ NT-pro-BNP có thể dùng để tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật mạch máu lớn như phình động mạch chủ bụng. Cardinale và cộng sự [33] cho thấy nồng độ NT-proBNP cao ở tiền phẫu là một yếu tố dự báo độc lập mạnh mẽ của rung nhĩ hậu phẫu ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật lồng ngực cắt ung thư phổi. Và mới đây Rodseth [126] thực hiện một phân tích gộp cho thấy việc định lượng nồng độ NT-proBNP sau phẫu thuật góp phần làm gia tăng giá trị phân tầng nguy cơ đối với biến cố nhồi máu cơ tim và tử vong trong 30 ngày sau phẫu thuật (OR: 3,7; KTC 95%: 2,2 – 6,2; $p < 0,001$) và ≥ 180 ngày sau phẫu thuật (OR: 2,2; KTC 95%: 1,9 – 2,7; $p < 0,001$).

Ngoài ra, NT-proBNP còn được nghiên cứu trong lĩnh vực tiên lượng biến cố tim mạch sau phẫu thuật tim như nghiên cứu của Kallel năm 2012 [85] nghiên cứu của Liu năm 2013 [96].

Còn vai trò tiên đoán các biến cố tim mạch hậu phẫu của CRP ít được nghiên cứu hơn, tuy nhiên cũng có vài nghiên cứu cho thấy CRP có thể tiên lượng biến cố tim mạch hậu phẫu. Ví dụ như: nghiên cứu của Göransson và cộng sự [75] báo cáo 260 bệnh nhân trải qua phẫu thuật ngoài tim: 192 bệnh nhân hồi phục và có 35 người bị biến chứng nhẹ, 33 người bị biến chứng tim

mạch nặng sau phẫu thuật, nồng độ CRP tiền phẫu cao dự đoán nguy cơ bị các biến chứng hậu phẫu nặng. Martins [106] báo cáo 101 Bệnh nhân trải qua phẫu thuật ngoài tim có nguy cơ cao, đặc biệt là phẫu thuật mạch máu, nồng độ hs-CRP cao có nguy cơ lớn hơn cho nhồi máu cơ tim hậu phẫu.

Mặc dù các nghiên cứu nêu trên là nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu, tuy nhiên đa số mẫu còn nhỏ và thường ở một trung tâm mà kết quả tiên đoán của các chỉ số nguy cơ rất phụ thuộc vào dân số nghiên cứu, chính vì vậy mẫu ít mang tính đại diện và đó cũng chính là lý do các điểm cắt để tiên lượng trong mỗi nghiên cứu rất khác nhau, không thể vận dụng các con số trong những nghiên cứu này áp dụng cho nơi nào khác. Đến năm 2010, tác giả Choi và cộng sự [38] công bố một nghiên cứu về vai trò của NT-proBNP và CRP trong tiên đoán các biến cố tim mạch chu phẫu ngoài tim so với Chỉ số Lee. Tác giả Choi, thực hiện nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu 2054 bệnh nhân trải qua phẫu thuật ngoài tim, cho thấy nồng độ NT-proBNP hoặc CRP trong máu cao ở giai đoạn tiền phẫu là một yếu tố dự đoán mạnh mẽ và độc lập của các biến cố tim mạch chu phẫu ngoài tim. Tuy nhiên, nghiên cứu này cũng chỉ được thực hiện tại một trung tâm duy nhất. Mặt khác, tác giả còn loại trừ bệnh nhân rối loạn chức năng thận, có thể làm ảnh hưởng đến sức mạnh tiên đoán của Chỉ số Lee, do đó kết quả không thể được khái quát cho bệnh nhân rối loạn chức năng thận. Ngoài ra, sự hiện diện của nhiễm trùng tiền phẫu hoặc sử dụng kháng sinh hoặc mức độ nghiêm trọng của viêm hệ thống giai đoạn chu phẫu, có thể ảnh hưởng đến nồng độ CRP, đã không được sử dụng như là một tiêu chí loại trừ.

➤ Tại Việt Nam

Việc nghiên cứu đánh giá nguy cơ bị biến cố tim mạch sau phẫu thuật ngoài tim chưa được thực hiện một cách có hệ thống. Các nghiên cứu chỉ nêu lên kết quả phẫu thuật và biến chứng mà chưa đi sâu vào việc tìm các yếu tố

nguy cơ bị biến chứng tim mạch sau phẫu thuật để phân tầng bệnh nhân trước phẫu thuật [2], [4], [7], [8], [9], [10]. Hơn nữa, cũng chưa có đề tài nào nghiên cứu áp dụng NT-proBNP và hs-CRP vào lĩnh vực tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật. Nên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mong muốn góp phần chứng minh giá trị của NT-proBNP và hs-CRP trong tiên đoán các biến cố tim mạch sau phẫu thuật ngoài tim.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Dân số mục tiêu

Bệnh nhân phẫu thuật ngoài tim tại bệnh viện Chợ Rẫy.

2.1.2. Dân số chọn mẫu

Những bệnh nhân được điều trị tại khoa ngoại Mạch Máu, Ngoại Lồng Ngực, Ngoại Tiêu Hóa, Ngoại Gan Mật Tụy bệnh viện Chợ Rẫy (từ 01/04/2013 đến khi đủ mẫu), có chỉ định phẫu thuật ngoài tim, mở, theo chương trình, thỏa các điều kiện sau:

- Phẫu thuật ngoài tim nguy cơ trung bình – cao: phẫu thuật ổ bụng, lồng ngực hoặc phẫu thuật mạch máu trên bẹn, mạch máu lớn khác.
- Tuổi từ 18 trở lên.
- Có ít nhất một trong các yếu tố nguy cơ tim mạch tiền phẫu, như:
 - Tăng HA;
 - Đái tháo đường;
 - Bệnh van tim;
 - Bệnh cơ tim;
 - Bệnh tim bẩm sinh;
 - Suy tim sung huyết;
 - Bệnh tim thiếu máu cục bộ;
 - Tiền căn bệnh mạch máu não;
 - Đặt máy tạo nhịp, phá rung;
 - Điện tim tiền phẫu có sóng Q bệnh lý hoặc không phải nhịp xoang.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không hợp tác.
- Phẫu thuật đã không được tiến hành trong vòng 2 tuần.
- Hội chứng vành cấp hoặc những người cần phẫu thuật tim mở.
- Xơ gan bàng bụng.
- Bệnh nhân đang mắc các bệnh viêm nhiễm cấp – mạn tính khác (nhiễm trùng, nhiễm siêu vi, nhiễm nấm nặng, lao, viêm nút quanh động mạch, lupus, xơ cứng bì...).

2.1.4. Cỡ mẫu

Sau khi tham khảo nhiều nghiên cứu của các tác giả đi trước chúng tôi thấy: điểm cắt, độ nhạy, độ chuyên rất khác nhau giữa các nghiên cứu và thiết kế nghiên cứu cũng khác với chúng tôi; riêng chỉ có nghiên cứu của tác giả Choi và cộng sự [38] là tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên trong bài báo được công bố của Choi không thể hiện đầy đủ các thông số cần để tính cỡ mẫu.

Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu sơ khởi theo thiết kế của chúng tôi trên 114 trường hợp, thu được kết quả như sau:

Có 15 trường hợp bị biến cố tim mạch hậu phẫu nặng; diện tích dưới đường cong của NT-proBNP với BCTMHPC là 0,835; của hs-CRP với BCTMHPC là 0,62.

Dùng phần mềm Medcalc 13.0.6 tính cỡ mẫu cho đường cong ROC: ứng với các thông số $\alpha=0,05$; $\beta=0,2$; giá trị giả thiết không=0,5; tỉ lệ âm tính/dương tính=99/15

Ứng với diện tích dưới đường cong ROC là 0,835 ta có cỡ mẫu là: 54

Ứng với diện tích dưới đường cong ROC là 0,62 ta có cỡ mẫu là: 403

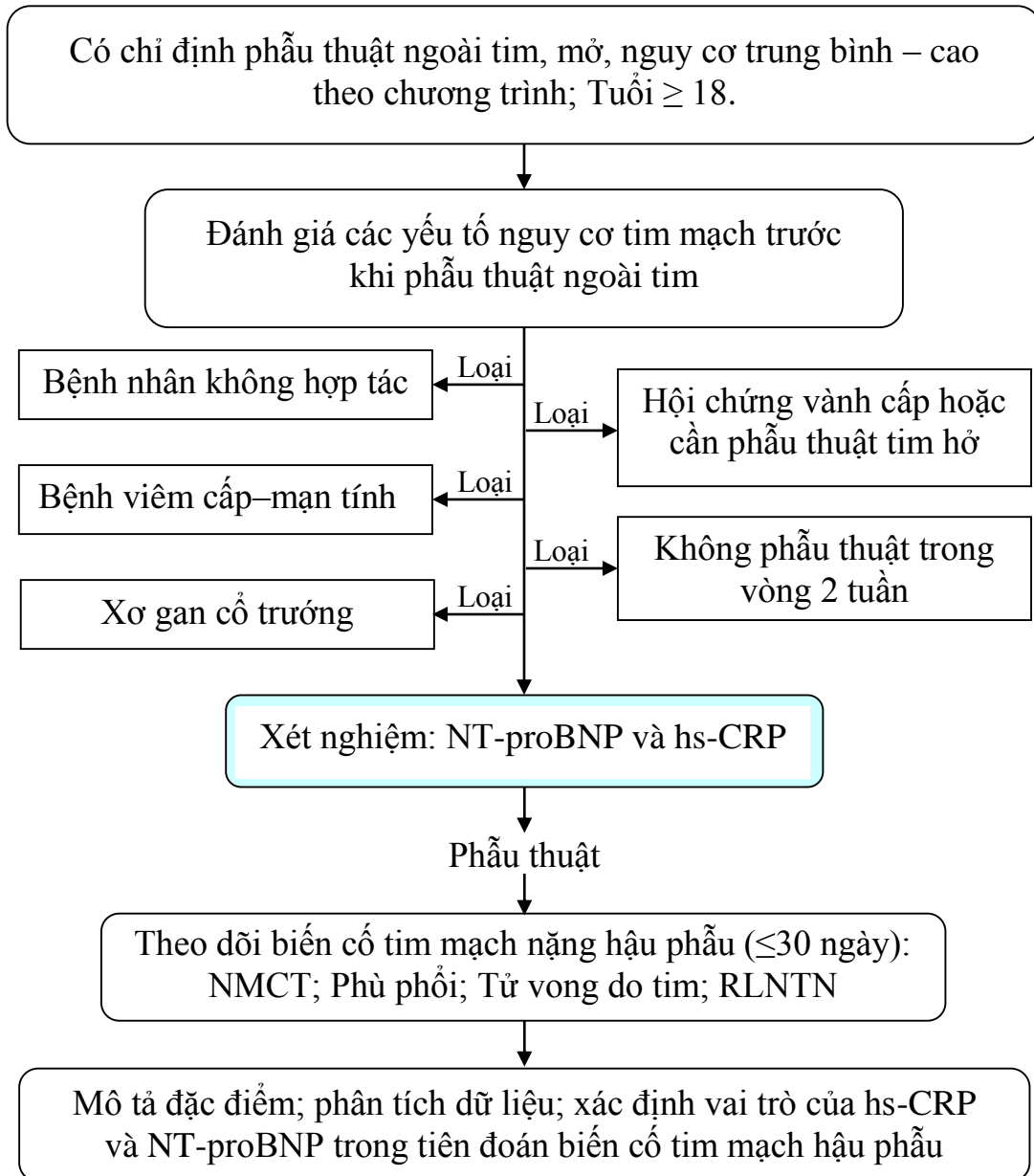
Vì vậy chúng tôi chọn cỡ mẫu là 403.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Đoàn hệ – tiền cứu.

2.2.2. Phương pháp thu thập số liệu

Chọn mẫu liên tục theo lưu đồ nghiên cứu sau:



Sơ đồ 2.5: Quy trình nghiên cứu.

NMCT: Nhồi máu cơ tim; RLNTN: Rối loạn nhịp tim nặng.

2.2.3. Các bước tiến hành

2.2.3.1. Bước 1: Sau khi duyệt mô, những người bệnh đủ tiêu chuẩn chọn, sẽ được giải thích kỹ lưỡng về thông tin nghiên cứu (phụ lục 1), nếu đồng ý tham gia nghiên cứu người bệnh hoặc người đại diện hợp pháp sẽ ký vào phiếu chấp thuận tình nguyện tham gia nghiên cứu (phụ lục 2).

2.2.3.2. Bước 2: Người bệnh sẽ được nghiên cứu viên thăm khám tỉ mỉ và hỏi bệnh sử kỹ lưỡng ghi vào bệnh án nghiên cứu (phụ lục 3). Sau khi thăm khám xong, chúng tôi đánh giá bệnh nhân lại, nếu phát hiện thấy bất cứ một trong các tiêu chuẩn loại trừ thì mọi việc sẽ ngừng lại, nếu không chúng tôi sẽ tiến hành lấy máu bệnh nhân làm xét nghiệm NT-proBNP và hs-CRP.

2.2.3.3. Bước 3: Theo dõi người bệnh thường xuyên từ lúc lấy máu đến khi xuất viện hoặc đến 30 ngày sau mổ (nếu còn ở bệnh viện).

Trong suốt thời gian theo dõi, những bệnh nhân nào có chỉ định phẫu thuật tim hở, có hội chứng vành cấp trước mổ; hoặc đình mổ, dờn mổ > 2 tuần sẽ loại khỏi nghiên cứu. Những bệnh nhân trải qua phẫu thuật, được theo dõi đánh giá tỉ mỉ về tình trạng tim hậu phẫu, bất kỳ lúc nào nếu có triệu chứng nghi ngờ rối loạn nhịp nặng hoặc nhồi máu cơ tim sẽ được đo điện tâm đồ và lấy máu làm xét nghiệm hs-TroponinT (độc lập với xét nghiệm Troponin I của bác sỹ điều trị); nếu có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ phù phổi thì chụp X quang ngực thẳng tại giường. Nếu không có triệu chứng gợi ý gì, chúng tôi sẽ đo điện tâm đồ thường quy cuối ngày thứ nhất sau mổ và lấy máu làm xét nghiệm hs-TroponinT cuối ngày thứ ba sau mổ.

❖ Quy trình lấy mẫu máu, xử lý và thực hiện xét nghiệm

- Bệnh nhân nằm nghỉ tại giường >15 phút
- Lấy 2mL máu tĩnh mạch cho vào ống nghiệm không có chất chống đông (ống nghiệm nắp đỏ).

➤ Đưa đến phòng xét nghiệm sinh hóa bệnh viện Chợ Rẫy quay ly tâm, chiết huyết thanh ra Eppendorf .

➤ Sau đó mang các mẫu huyết thanh sang Trung Tâm Chẩn Đoán Y Khoa Hòa Hảo - MEDIC phân tích.

➤ **Máy xét nghiệm:** các xét nghiệm nghiên cứu được thực hiện trên máy sinh hóa miễn dịch tự động Cobas 6000 của Roche Diagnostics.

➤ **Đối với xét nghiệm NT-proBNP**

- Định lượng bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang.
- Ngưỡng bình thường < 125 pg/mL (theo Roche Diagnostics)

➤ **Đối với xét nghiệm hs-CRP**

- Định lượng dựa trên nguyên lý ngưng kết vi hạt miễn dịch tăng cường.
- Ngưỡng bình thường < 5 mg/L (theo Roche Diagnostics)

➤ **Đối với xét nghiệm hs-TroponinT**

- Định lượng bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang.
- Bách phân vị thứ 99: < 14 ng/L (theo Roche Diagnostics).

➤ **Các xét nghiệm khác:** được làm theo quy trình thông thường của bệnh viện Chợ Rẫy, và kết quả được ghi từ hồ sơ bệnh án.

2.3 Định nghĩa biến số và các tiêu chuẩn chẩn đoán

2.3.1. Các biến số độc lập

2.3.1.1. *Tuổi:* biến định lượng (tính bằng: năm)

2.3.1.2. *Giới:* Nam – Nữ (biến định danh, nhị giá)

2.3.1.3. *Bệnh tim thiếu máu cục bộ*

➤ Biến nhị giá: có – không.

➤ Gồm một hoặc nhiều yếu tố sau [95]:

- Tiền căn bị nhồi máu cơ tim;

- Trắc nghiệm gắng sức dương tính;
- Đang bị đau thắt ngực;
- Đang sử dụng nitrat;
- Điện tâm đồ cho thấy sóng Q bệnh lý [141]:
 - Bất kỳ sóng Q ở chuyển đạo V2–V3 $\geq 0,02$ giây hoặc phức bộ dạng QS ở chuyển đạo V2 và V3;
 - Sóng Q $\geq 0,03$ giây và sâu $\geq 0,1$ mV hoặc phức bộ dạng QS ở bất kỳ hai chuyển đạo liên tiếp trong cùng một nhóm (I, aVL, V6; V4–V6; II, III, aVF).
- Bệnh nhân đã từng được phẫu thuật bắc cầu hoặc nong mạch vành nhưng hiện tại vẫn còn đau ngực kiểu mạch vành.

2.3.1.4. Suy tim sung huyết

- Biến nhị giá: có – không.
- Gồm một hoặc nhiều yếu tố sau [95]:
 - Tiền căn suy tim sung huyết;
 - Tiền căn bị phù phổi hoặc khó thở về đêm;
 - Tiếng ngựa phi T3 hoặc ran ẩm hai đáy phổi;
 - Hoặc X quang ngực thẳng hiển thị tái phân phổi tuần hoàn phổi.

2.3.1.5. Đái tháo đường

- Biến nhị giá: có – không.
- Gồm một hoặc nhiều yếu tố sau [20]:
 - Bệnh nhân đã có chẩn đoán đái tháo đường, đang điều trị thuốc hạ đường huyết.
 - Bệnh nhân có trị số HbA_{1C} $\geq 6,5\%$.
 - Bệnh nhân có trị số đường huyết đói ≥ 126 mg/dL, 2 lần khác nhau.

- Bệnh nhân có trị số đường huyết bất kỳ ≥ 200 mg/dL kèm các triệu chứng của tăng đường huyết.

2.3.1.6. Đái tháo đường đang dùng insulin trước phẫu thuật

- Biến nhị giá: có – không.
- Bệnh nhân đã được chẩn đoán đái tháo đường theo một trong các tiêu chuẩn trên, đang kiểm soát đường huyết trước phẫu thuật bằng insulin.

2.3.1.7. Tiền căn bệnh mạch máu não

- Biến nhị giá: có – không.
- Bệnh nhân có tiền căn bị tai biến mạch máu não hoặc bị thiếu máu não cục bộ thoáng qua.

- Tai biến mạch máu não: là một hội chứng lâm sàng, đặc trưng bởi hiện tượng mất chức năng não cục bộ cấp tính kéo dài trên 24 giờ, có thể gây tử vong và nguyên nhân là do mạch máu [3].

- Thiếu máu não cục bộ thoáng qua: là cơn mất chức năng não cục bộ cấp tính, kéo dài không quá 24 giờ [3].

2.3.1.8. Tăng huyết áp

- Biến nhị giá: có – không.
- Bệnh nhân đã được chẩn đoán tăng huyết áp và đang điều trị với thuốc hạ áp; hoặc hiện tại có trị số huyết áp $\geq 140/90$ mmHg đo được qua 2 lần thăm khám.

2.3.1.9. Creatinin tiền phẫu: biến định lượng; đơn vị tính mg/dL.

2.3.1.10. NT-proBNP: biến định lượng; đơn vị tính pg/mL.

2.3.1.11. hs-CRP: biến định lượng; đơn vị tính mg/L.

2.3.1.12. Phẫu thuật mạch máu (PTMM)

- Biến định danh
- Bao gồm:

- Phẫu thuật liên quan đến động mạch chủ;
- Phẫu thuật động mạch trên bẹn;
- Bóc tách nội mạc động mạch cảnh;
- Phẫu thuật liên quan mạch máu lớn khác.

2.3.1.13. Phẫu thuật lồng ngực (PTLN): biến nhị giá có – không.

2.3.1.14. Phẫu thuật tiêu hóa (PTTH): biến nhị giá có – không.

2.3.1.15. Phẫu thuật Gan – Mật – Tụy (PTGMT): biến nhị giá có – không.

2.3.1.16. Chỉ Số Lee (CS.Lee)

➤ Bản chất là biến thứ bậc, nhưng do có nhiều yếu tố cấu thành nên có thể xem là biến định lượng.

➤ Bao gồm các yếu tố nguy cơ tim mạch tiền phẫu sau:

- Bệnh tim thiếu máu cục bộ;
- Suy tim sung huyết;
- Đái tháo đường đang dùng insulin trước phẫu thuật;
- Tiền căn bệnh mạch máu não;
- Creatinin huyết thanh tiền phẫu > 2 mg/dL;
- Phẫu thuật nguy cơ cao: phẫu thuật ổ bụng, phẫu thuật lồng ngực hoặc phẫu thuật mạch máu trên bẹn.

➤ Mỗi yếu tố hiện diện cho một điểm, cộng lại kết quả được thang điểm như sau: CS.Lee 0: 0 điểm, CS.Lee 1: 1 điểm, CS.Lee 2: 2 điểm, CS.Lee 3: ≥ 3 điểm.

2.3.2. Các biến số phụ thuộc

2.3.2.1. Nhồi máu cơ tim hậu phẫu không tử vong (NMCTKV)

➤ Biến nhị giá: có – không. Gồm những trường hợp đủ tiêu chuẩn chẩn đoán nhồi máu cơ tim hậu phẫu mà không bị tử vong.

➤ Nhồi máu cơ tim hậu phẫu được xác định khi tăng troponin hậu phẫu trên bách phân vị thứ 99 của giá trị tham chiếu: hs-TroponinT > 14 ng/L (*Roche Diagnostics, Mannheim, Germany*); hoặc TroponinI > 80 ng/L (*LIAISON®*, *DiaSorin, Italia*) cùng với bằng chứng của thiếu máu cục bộ cơ tim có ít nhất một trong các yếu tố sau [141]:

- Triệu chứng của thiếu máu cục bộ;
- Điện tâm đồ biểu hiện của thiếu máu cục bộ mới: thay đổi ST-T mới (*ST chênh lên mới ở 2 chuyển đạo liên tiếp, tính tại điểm J: chuyển đạo V2–V3 $\geq 0,2mV$ ở nam hoặc $\geq 0,15mV$ ở nữ và/hoặc $\geq 0,1mV$ ở các chuyển đạo khác; ST chênh xuống và thay đổi sóng T xảy ra ở 2 chuyển đạo liên tiếp: ST chênh xuống mới dạng nằm ngang hay chéch xuống $\geq 0,05mV$ và/hoặc sóng T đảo $\geq 0,1mV$ với sóng R cao hoặc $R/S \geq 1$); hoặc block nhánh trái mới;*
- Xuất hiện sóng Q bệnh lý mới trên điện tâm đồ.

2.3.2.2. *Phù phổi*

- Biến nhị giá: có – không.
- Phù phổi: chẩn đoán được xác định dựa trên sự kết hợp bệnh sử, khám lâm sàng và hình ảnh ứ dịch trên phim X quang ngực thẳng (được bác sĩ chuyên khoa X quang đọc) [6].

2.3.2.3. *Tử vong do tim (TV do tim)*

- Biến nhị giá: có – không.
- Tử vong do tim được xác định:
 - Hậu quả cuối cùng của NMCT; rung thất; block tim hoàn toàn;
 - Hoặc cái chết đột ngột mà không thể giải thích được bởi bất kỳ biến chứng nào khác sau phẫu thuật và dựa trên biên bản kiểm thảo tử vong.

2.3.2.4. *Rối loạn nhịp tim nặng (RLNTN)*

- Biến nhị giá: có – không.

- Gồm: rung thất hoặc bị block tim hoàn toàn không tử vong.

2.3.2.5. *Biến cố tim mạch hậu phẫu chung (BCTMHPC)*

- Biến nhị giá: có – không.
- Hợp của các biến cố kết cục: NMCTKTV; Phù phổi; Tử vong do tim; Rối loạn nhịp nặng.

2.4 Xử lý số liệu

Số liệu sau khi thu thập, được nhập bằng phần mềm Excel 2007, xử lý bằng phần mềm SPSS 19.0 for Windows và Medcalc 13.0.6. Các phép kiểm, các phép so sánh, hệ số tương quan...có ý nghĩa thống kê khi giá trị $P \leq 0,05$ (P 2 đuôi).

2.4.1. SPSS for Window 19.0

➤ Chúng tôi sử dụng phép kiểm Kolmogorov-Smirnov để kiểm định xem nồng độ NT-proBNP và hs-CRP trong huyết thanh tiền phẫu có phân phối chuẩn không. Nếu không phải phân phối chuẩn chúng tôi sẽ chuyển nồng độ NT-proBNP và hs-CRP sang dạng logarit thập phân để giảm thiểu độ lệch và độ nhọn của phân phối.

- Tính trung bình, độ lệch chuẩn của các biến định lượng.
- Nguy cơ tương đối được tính theo phương pháp của Zhang và Yu [153].
- Sử dụng test Jonckheere-Terpstra đánh giá khuynh hướng của mối quan hệ giữa các yếu tố nguy cơ tiên đoán với các biến cố tim mạch hậu phẫu.
- Sử dụng mô hình hồi quy logistic đơn biến, đa biến trong tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu.

2.4.2. Medcalc 13.0.6

➤ Vẽ đường cong ROC của CS.Lee, hs-CRP, NT-proBNP với biến cố tim mạch hậu phẫu, tính diện tích dưới đường cong, tìm độ nhạy, độ đặc hiệu

và điểm cắt tối ưu để tiên đoán.

➤ Vẽ đường cong ROC của CS.Lee, CS.Lee + NTproBNP, CS.Lee + hsCRP, CS.Lee + hsCRP + NTproBNP; so sánh diện tích dưới đường cong của chúng với nhau bằng phương pháp của Hanley và McNeil trong cùng một mẫu [78], [135].

2.5 Vấn đề Y đức trong nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được duyệt thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh – Số 45/ĐHYD-HĐ, ngày 22/11/2012.

Đề cương nghiên cứu cũng đã được kiểm duyệt của phòng Nghiên Cứu Khoa Học thuộc Trung Tâm Đào Tạo – Chỉ Đạo Tuyển của bệnh viện Chợ Rẫy cho phép tiến hành thực hiện nghiên cứu từ ngày 29/03/2013 – 30/06/2014.

Người bệnh tham gia vào nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện (ký vào phiếu chấp thuận tình nguyện tham gia nghiên cứu) và không có bất kỳ sự phân biệt đối xử nào giữa người chấp thuận và không chấp thuận tham gia nghiên cứu.

Các xét nghiệm nghiên cứu không có trong quy trình chẩn đoán theo dõi điều trị của bệnh viện, bệnh nhân được miễn phí hoàn toàn.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 01/04/2013 – 02/07/2014, tại bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi chọn được 405 trường hợp trải qua phẫu thuật ngoài tim theo chương trình đủ tiêu chuẩn chọn bệnh và thỏa tiêu chí loại trừ, đưa vào đoàn hệ nghiên cứu.

3.1 Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

3.1.1. Giới tính:

Mẫu nghiên cứu có 227 nam chiếm tỉ lệ 56% và có 178 nữ chiếm tỉ lệ 44%. Tỉ lệ nam và nữ khác nhau có ý nghĩa thống kê ($P-\chi^2 = 0,015$).

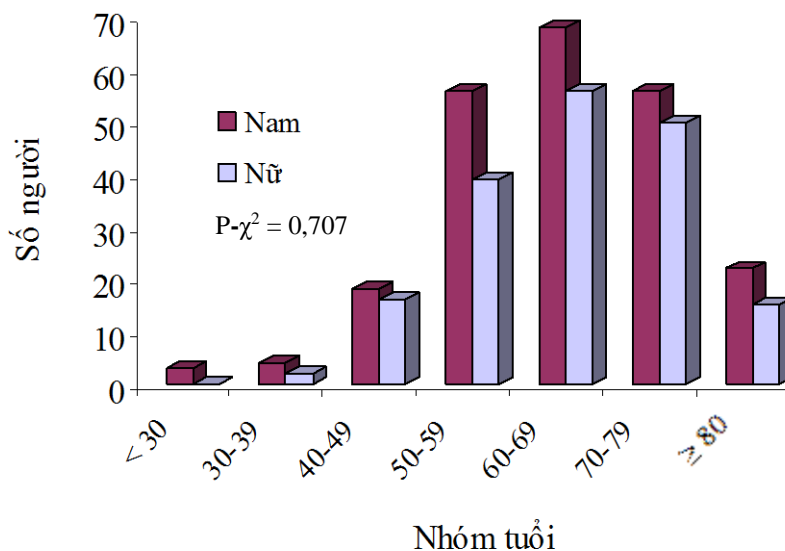
3.1.2. Tuổi:

Tuổi trung bình chung của mẫu nghiên cứu: $64,3 \pm 11,66$.

Tuổi của nam: thấp nhất là 22, cao nhất là 88, trung bình là $64,02 \pm 12,12$.

Tuổi của nữ: thấp nhất là 34, cao nhất là 90, trung bình là $64,65 \pm 11,06$.

Tuổi trung bình của nam và nữ tương đương nhau ($P-Ttest=0,588$).



Biểu đồ 3.1: Phân bố giới theo nhóm tuổi.

Nhận xét: Tỉ lệ nam và nữ phân bố trong từng nhóm tuổi khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($P-\chi^2 = 0,707$).

3.1.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tiền phẫu của mẫu nghiên cứu

Bảng 3.8: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tiền phẫu của mẫu nghiên cứu

	Tần số (%) hoặc Trung bình±ĐLC
Tăng huyết áp	299 (73,83)
Đái tháo đường	119 (29,38)
Đái tháo đường dùng Insulin trước mổ	35 (8,64)
Suy tim sung huyết (*)	24 (5,93)
Bệnh tim thiếu máu cục bộ (†)	33 (8,15)
Tiền căn bệnh mạch máu não	36 (8,89)
X quang ngực thẳng	405 (100)
Tái phân phối tuần hoàn phổi	5 (1,23)
Điện tâm đồ	405 (100)
• Sóng Q bệnh lý	8 (1,96)
• Rung nhĩ	12 (2,96)
• Blocc nhánh trái hoàn toàn	2 (0,49)
Siêu âm tim	165 (40,74)
• Phân suất tổng máu thất trái $\leq 40\%$	9 (2,22)
• Bất thường vận động vách thất trái	12 (2,96)
Creatinin	0,93± 0,33
Các cận lâm sàng không xâm lấn tiền phẫu khác (‡)	18 (4,44)
Kết quả dương tính với bệnh tim thiếu máu cục bộ	3 (0,74)
Chụp hình mạch vành	10 (2,47)
Kết quả dương tính (hẹp > 50%)	6 (1,48)

ĐLC: Độ lệch chuẩn (số in đậm).

(*) Gồm: Tiền căn suy tim sung huyết, phù phổi, hoặc khó thở kịch phát về đêm, khám nghe ran ẩm 2 đáy phổi hoặc tiếng ngựa phi T3, hoặc X quang ngực thẳng có hình ảnh tái phân phối tuần hoàn phổi.

(†) Gồm: Tiền căn nhồi máu cơ tim, nghiệm pháp gắng sức dương tính với bệnh tim thiếu máu cục bộ, hiện đang bị đau thắt ngực hoặc sử dụng nitrat, điện tâm đồ cho thấy có sóng Q bệnh lý, bệnh nhân đã từng được phẫu thuật bắc cầu hoặc nong mạch vành trước nhưng hiện nay than phiền còn đau ngực kiểu mạch vành.

(‡) Gồm: Điện tim gắng sức; điện tim lưu động.

3.1.4. Các loại phẫu thuật trong mẫu nghiên cứu

Bảng 3.9: Tỷ lệ các loại phẫu thuật và phương pháp vô cảm trong mẫu nghiên cứu

	Tần số (%)
Tổng số trường hợp phẫu thuật	405 (100)
Phẫu thuật Mạch Máu	106 (26,17)
• Động mạch chủ	36 (8,89)
• Động mạch trên bẹn	31 (7,65)
• Bóc tách nội mạc động mạch cảnh	15 (3,70)
• Mạch máu lớn khác (động mạch đùi, động mạch khoeo...)	24 (5,93)
Phẫu thuật Tiêu Hóa	135 (33,33)
Phẫu thuật Gan – Mật – Tụy	147 (36,3)
Phẫu thuật Lồng Ngực	17 (4,2)
Phẫu thuật nguy cơ cao theo Chỉ số Lee *	366 (90,37)
Gây mê toàn thân	389 (96,05)

* Được xác định là: phẫu thuật ổ bụng, lồng ngực, mạch máu trên bẹn.

3.1.5. Phân tầng nguy cơ tim mạch theo Chỉ số Lee của mẫu nghiên cứu

Bảng 3.10: Phân tầng nguy cơ tim mạch theo Chỉ số Lee của mẫu nghiên cứu

Chỉ số Lee	Tần số (%)
0	16 (3,95)
1	292 (72,1)
2	85 (20,99)
≥ 3	12 (2,96)
Tổng	405 (100)

3.2 Các biến cố tim mạch sau phẫu thuật của mẫu nghiên cứu

3.2.1. Các biến cố tim mạch sau phẫu thuật

Bảng 3.11: Tỷ lệ các biến cố tim mạch của từng loại phẫu thuật trong mẫu nghiên cứu

	Loại phẫu thuật, Tần số (%)				Tổng	P- χ^2
	PTMM	PTLN	PTTH	PTGMT		
Số đối tượng	106	17	135	147	405	
BCTMHPC*	33(31,13)	1(5,88)	17(12,59)	12(8,16)	63	< 0,001
NMCTKTV	20(18,87)	1(5,88)	14(10,37)	12(8,16)	47	0,048
TV do tim	12(11,32)	0	3(2,22)	0	15	0,004†
• NMCTTV	9	0	3	0	12	
• Đột tử	3	0	0	0	3	
RLNTN	1	0	0	0	1	
Phù phổi	0	0	0	0	0	
TVDNNK	2	0	0	1	3	
TV chung	14	0	3	1	18	

* BCTMHPC: Biến cố tim mạch hậu phẫu chung, gồm: nhồi máu cơ tim hậu phẫu không tử vong (NMCTKTV), tử vong do tim (TV do tim), rối loạn nhịp tim nặng (RLNTN) và phù phổi. BCTMHPC Ngày 1: 5 (7,9%); Ngày 2: 16 (25,4%); Ngày 3: 33 (52,4%); Ngày 4-7: 8 (12,7%); Ngày 8-30: 1 (1,6%).

† Chỉ số so sánh 2 nhóm: Phẫu Thuật Mạch Máu (PTMM) với Phẫu Thuật Tiêu Hóa (PTTH). PTLN: Phẫu Thuật Lồng Ngực; PTGMT: Phẫu Thuật Gan-Mật-Tụy; NMCTTV: nhồi máu cơ tim tử vong; TVDNNK: tử vong do nguyên nhân khác (có 3 trường hợp: 1 do diễn tiến nặng của bệnh, 1 do suy thận cấp/ mạn, 1 choáng nhiễm trùng suy đa tạng); TV chung: tử vong chung (tử vong do mọi nguyên nhân).

Nhận xét:

Tỷ lệ biến cố tim mạch khác nhau trong từng loại phẫu thuật có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$). Biến cố tim mạch xảy ra nhiều nhất ở nhóm phẫu thuật mạch máu.

Biến cố tim mạch sau phẫu thuật phần lớn xảy ra trong 3 ngày đầu sau mổ (chiếm 85,7%), trong đó nhiều nhất là ngày thứ 3 (chiếm 52,4%).

3.2.2. Liên quan giữa một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng tiền phẫu của mẫu nghiên cứu với các biến cố tim mạch sau phẫu thuật

Bảng 3.12: Liên quan giữa một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng tiền phẫu của mẫu nghiên cứu với các biến cố tim mạch sau phẫu thuật

	BCTMHPC		NMCTKTV		TV DO TIM	
	OR (KTC 95%)	P	OR (KTC 95%)	P	OR (KTC 95%)	P
Giới (Nam)	1,23 (0,71-2,13)	0,46	0,97 (0,53-1,78)	0,92	2,22 (0,69-7,08)	0,18
Tuổi	1,05 (1,02-1,07)	0,01	1,03 (1-1,06)	0,05	1,09 (1,03-1,15)	0,04
BTTMCB	5,63 (2,66-11,9)	0,00	4,67 (2,09-10,4)	0,00	4,53 (1,36-15,1)	0,01
STSH	14,21 (5,77-35,03)	0,00	12,06 (5,02-28,99)	0,00	4,39 (1,15-16,77)	0,03
ĐTĐinsu	1,35 (0,56-3,23)	0,5	1,6 (0,63-4,07)	0,32	0,72 (0,09-5,67)	0,76
Tăng HA	1,29 (0,68-2,44)	0,44	0,918 (0,46-1,81)	0,81	5,16 (0,67-39,7)	0,12
BMMN	1,94 (0,87-4,36)	0,11	1,26 (0,46-3,41)	0,65	4,07 (1,23-13,51)	0,02
Creatinin	2,67 (1,27-5,63)	0,01	1,57 (0,72-3,42)	0,25	3,62 (1,39-9,43)	0,01
Rung nhĩ	2,46 (0,3-20,41)	0,4	1,55 (0,33-7,3)	0,58	1,85 (0,49-7,03)	0,37

BCTMHPC: biến cố tim mạch hậu phẫu chung; NMCTKTV: nhồi máu cơ tim hậu phẫu không tử vong; TV do tim: tử vong do tim (không có trường hợp nào tử vong do tim ở bệnh nhân < 50 tuổi); BTTMCB: bệnh tim thiếu máu cục bộ; STSH: suy tim sung huyết; ĐTĐinsu: đái tháo đường sử dụng insulin trước mổ; BMMN: bệnh mạch máu não; HA: huyết áp; KTC: khoảng tin cậy.

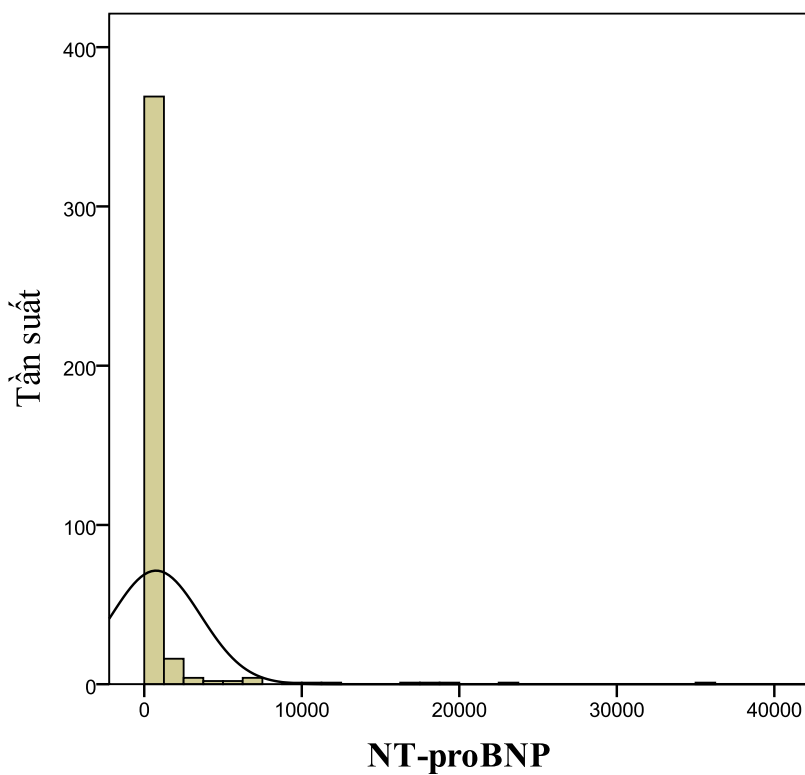
Nhận xét: Tuổi, BTTMCB, STSH, Creatinin có liên quan với BCTMHPC. Giới tính, ĐTĐ sử dụng insulin trước phẫu thuật, tăng HA, rung nhĩ không ảnh hưởng đến các biến cố tim mạch sau phẫu thuật ($P > 0,05$).

3.3 Giá trị của NT-proBNP, hs-CRP trong tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật

3.3.1. Giá trị của NT-proBNP trong tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật

3.3.1.1. Đặc điểm của nồng độ NT-proBNP trong mẫu nghiên cứu

❖ Phân phối tần suất của NT-proBNP trong mẫu nghiên cứu

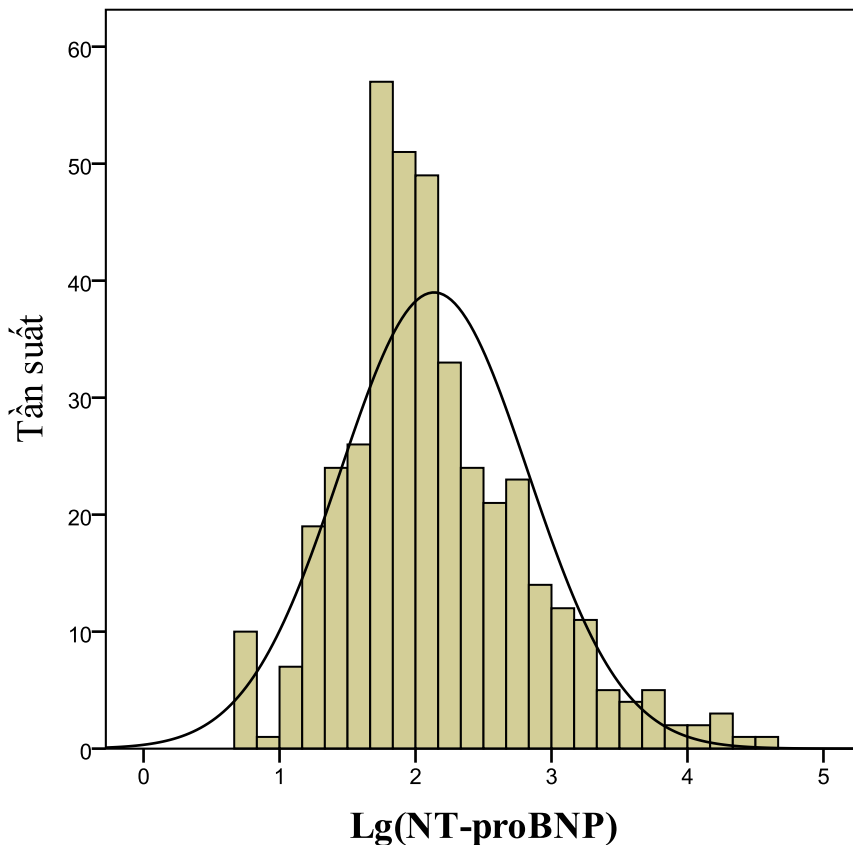


Biểu đồ 3.2: Phân phối tần suất của nồng độ NT-proBNP trong huyết thanh tiền phẫu của mẫu nghiên cứu.

Nồng độ NT-proBNP (đơn vị: pg/mL) trong huyết thanh tiền phẫu của mẫu nghiên cứu có biên độ dao động rất lớn: giá trị nhỏ nhất là 5; lớn nhất: 35000; trung vị: 107,2 (IQR: 50,7-360,35); trung bình: 748,81; độ lệch chuẩn: 2831,93.

Phép kiểm Kolmogorov-Smirnov có $P=0,000$ nên đây không phải là phân phối chuẩn. Độ xiên Skewness = 7,751 nên phân phối lệch phải; và độ nhọn Kurtosis = 72,315 khá cao.

Để giảm bớt độ xiên và độ nhọn, chúng tôi chuyển các giá trị của nồng độ NT-proBNP trong huyết thanh tiền phẫu sang dạng logarit thập phân, ta có biểu đồ như sau:



Biểu đồ 3.3: Phân phối tần suất của Lg(NT-proBNP) trong huyết thanh tiền phẫu ở mẫu nghiên cứu.

Giá trị nhỏ nhất là 0,7; lớn nhất là 4,54; trung bình: $2,14 \pm 0,69$.

Mặc dù phép kiểm Kolmogorov-Smirnov có $P=0,000$ nên đây vẫn không phải là phân phối bình thường, tuy nhiên độ xiên Skewness = 0,701 và độ nhọn Kurtosis = 0,764 đã giảm đi nhiều. Biểu đồ có dạng hình chuông đối xứng hơn.

❖ **Mối tương quan giữa NT-proBNP với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng của mẫu nghiên cứu**

Bảng 3.13: Tương quan giữa NT-proBNP với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng của mẫu nghiên cứu

	Hệ số hồi quy	R	R²	P
Giới (nam)	215,7	0,038	0,001	0,447
Tuổi (năm)	15,8	0,065	0,004	0,192
STSH	1650,8	0,138	0,019	0,005
BTTMCB	1285,2	0,124	0,015	0,012
Creatinin (mg/dL)	3480,2	0,404	0,163	0,000
Rung nhĩ	1629,9	0,098	0,01	0,049

R: hệ số tương quan; P: mức ý nghĩa thống kê; STSH: suy tim sung huyết; BTTMCB: bệnh tim thiếu máu cục bộ.

Nhận xét:

- Giới tính và tuổi không tương quan với NT-proBNP (P=0,447; 0,192).
- Suy tim sung huyết tương quan thuận với NT-proBNP (P=0,005). Suy tim giải thích 1,9% sự thay đổi nồng độ NT-proBNP. Và có suy tim thì NT-proBNP sẽ tăng thêm 1650,8 pg/mL.
- BTTMCB tương quan thuận với NT-proBNP (P=0,012). Có BTTMCB thì NT-proBNP tăng thêm 1285,2 pg/mL.
- Creatinin tương quan thuận với NT-proBNP (P=0,000). Creatinin giải thích tới 16,3% sự thay đổi NT-proBNP. Cứ tăng creatinin lên 0,1mg/dL thì NT-proBNP tăng thêm 348,02 pg/mL.
- Rung nhĩ tương quan thuận với NT-proBNP (P=0,049). Có rung nhĩ thì NT-proBNP tăng thêm 1629,9 pg/mL.

❖ **Các yếu tố liên quan với nồng độ NT-proBNP trong huyết thanh tiên phẫu của mẫu nghiên cứu**

Bảng 3.14: So sánh nồng độ NT-proBNP trong huyết thanh tiên phẫu giữa các phân nhóm lâm sàng và cận lâm sàng của mẫu nghiên cứu

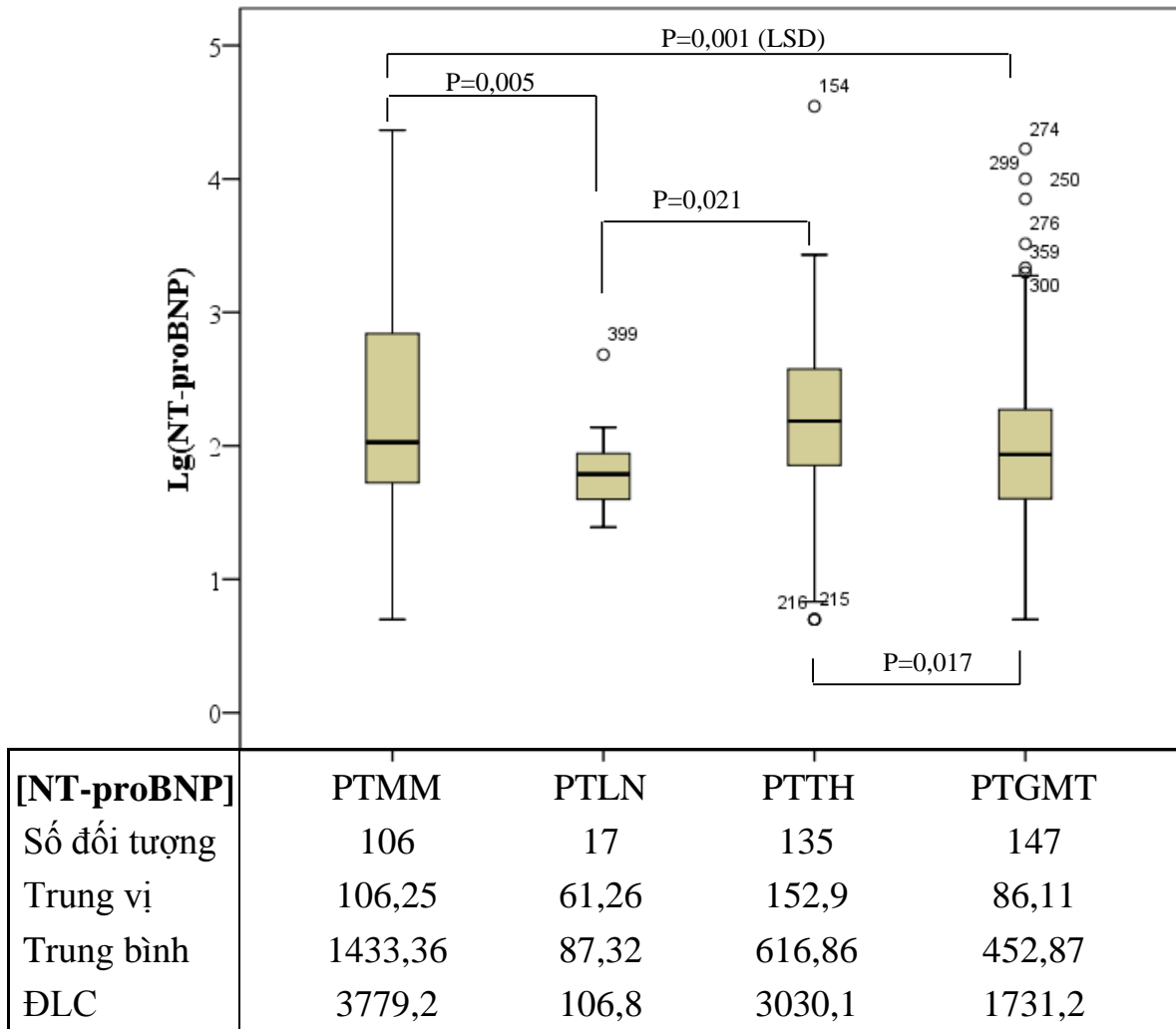
Yếu tố khảo sát		Nồng độ trung vị NT-proBNP (pg/mL) (khoảng tứ phân vị)	P
Giới	Nam	106,9 (50-388,2)	0,885
	Nữ	108,4 (51,1-277,5)	
Tuổi	< 30	28,1 (*)	0,000
	30-39	62,6 (9,3-79,2)	
	40-49	74,4 (30,3-162,5)	
	50-59	68,6 (38,6-168,6)	
	60-69	104,5 (40,9-351,8)	
	70-79	143,7 (72,7-696,5)	
	≥ 80	211,1 (130,6-558)	
STSH	Có	1114 (424,9-3835,5)	0,000
	Không	96,5 (49,2-271)	
BTTMCB	Có	399 (124,3-902,4)	0,000
	Không	94,4 (49,1-287,1)	
Creatinin	< 2 mg/dL	104,2 (50,4-314,1)	0,039
	≥ 2 mg/dL	5472,1 (448,6-22838,7)	
Điện tâm đồ	Nhịp xoang	101,8 (50-298,5)	0,001
	Rung nhĩ	1248 (541-3980)	

P: từ phép kiểm Trung vị cho 2 mẫu độc lập.

(*): nhóm tuổi < 30, chỉ có 3 trường hợp nên không có khoảng trung vị.

STSH: suy tim sung huyết; BTTMCB: Bệnh tim thiếu máu cục bộ.

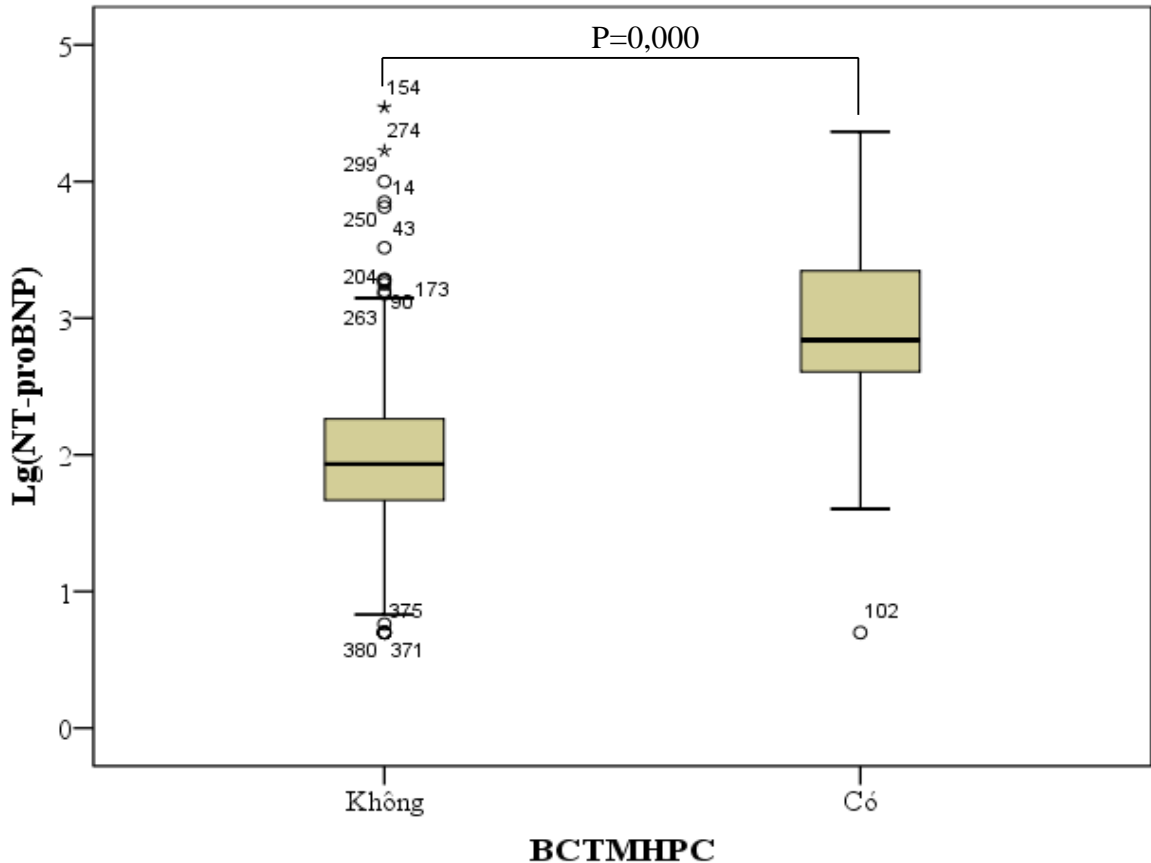
Nhận xét: Tuổi, STSH, BTTMCB, creatinin, rung nhĩ liên quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ NT-proBNP của mẫu nghiên cứu. Còn giới tính, không liên quan đến nồng độ NT-proBNP (P=0,885).



Biểu đồ 3.4: So sánh nồng độ NT-proBNP trong huyết thanh tiền phẫu giữa các loại phẫu thuật. (PTMM: phẫu thuật mạch máu; PTLN: phẫu thuật lồng ngực; PTTH: phẫu thuật tiêu hóa; PTGMT: phẫu thuật gan-mật-tụy; ĐLC: độ lệch chuẩn).

So sánh trung bình của Lg(NT-proBNP) giữa các loại phẫu thuật, có P-Levene = 0.000, nên chúng tôi dùng phép kiểm Kruskal – Wallis, kết quả P = 0,01. Để tìm sự khác biệt giữa từng cặp chúng tôi dùng phép kiểm LSD (SPSS), kết quả thể hiện ở biểu đồ 3.4.

3.3.1.2. Giá trị tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật của NT-proBNP



Biểu đồ 3.5: So sánh nồng độ NT-proBNP tiền phẫu giữa nhóm có biến cố tim mạch hậu phẫu chung với nhóm không có.

Nhận xét: Nồng độ trung vị của NT-proBNP (pg/mL) ở nhóm có biến cố tim mạch hậu phẫu chung là 691,9 (402,9-2291) cao hơn so với nhóm không có biến cố tim mạch 85,6 (46,4-183,5), có ý nghĩa thống kê ($P=0,000$).

❖ **Biến cố tim mạch hậu phẫu chung (BCTMHPC)**

Phân tích hồi quy logistic đơn biến giữa Lg(NT-proBNP) với BCTMHPC ta có $OR=8,9$ (KTC 95%: 5,3-15,2; $P<0,001$).

Sau khi đưa các yếu tố khác (như: tuổi, giới, Creatinin máu, BTTMCB, STSH, loại phẫu thuật) vào hiệu chỉnh bằng phân tích hồi quy logistic đa biến ta có:

Bảng 3.15: Phân tích hồi quy logistic đa biến về mối liên quan giữa Lg(NT-proBNP) và một số yếu tố khác với biến cố tim mạch hậu phẫu chung

Biến số	OR	Khoảng tin cậy 95%	P
Lg(NT-proBNP)	7,6	4,1 – 14,1	<0,001
Tuổi (tăng mỗi 10 năm)	1,4	1,0 – 1,9	0,05
Giới (Nam)	0,9	0,4 – 2,1	0,8
BTTMCB	4,3	1,6 – 11,3	0,004
TCSTSH	5,7	1,8 – 17,8	0,003
Loại phẫu thuật			0,006
PTMM so với PTGMT	4,4	1,6 – 12,0	0,004
PTLN so với PTGMT	1,3	0,1 – 14,0	0,8
PTTH so với PTGMT	1,1	0,4 – 2,8	0,9
Creatinin (tăng mỗi 1 mg/dL)	0,4	0,2 – 1,1	0,08

BTTMCB: bệnh tim thiếu máu cục bộ; TCSTSH: tiền căn suy tim sung huyết.

PTMM: Phẫu thuật mạch máu; PTLN: Phẫu thuật lồng ngực

PTTH: Phẫu thuật tiêu hóa; PTGMT: Phẫu thuật Gan Mật Tụy.

NT-proBNP: amino-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide.

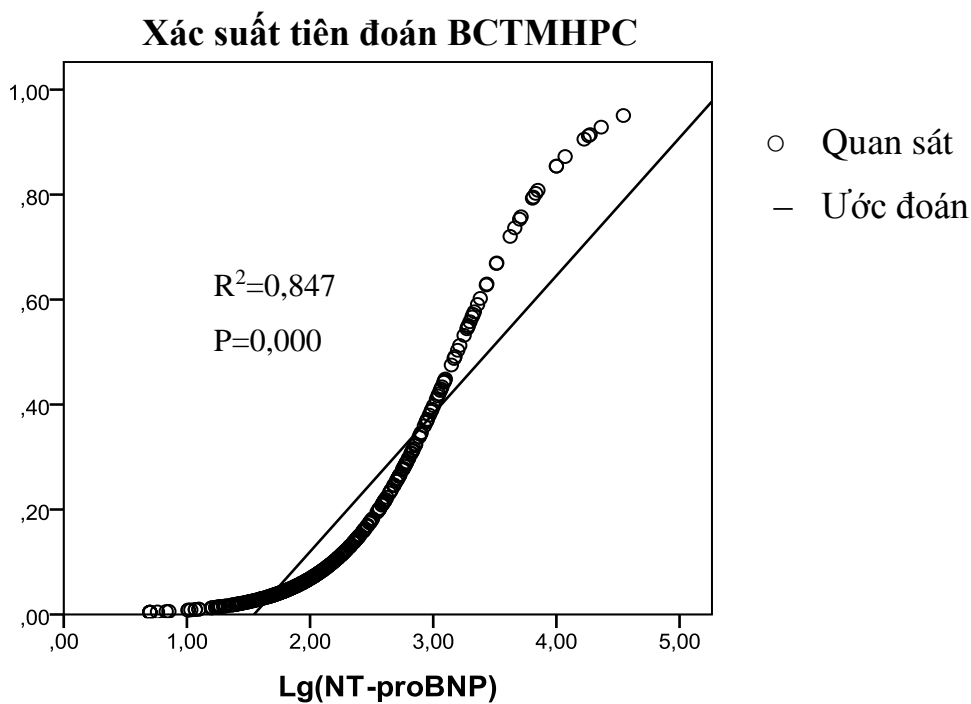
P: mức ý nghĩa từ phân tích hồi quy logistic đa biến.

Nhận xét:

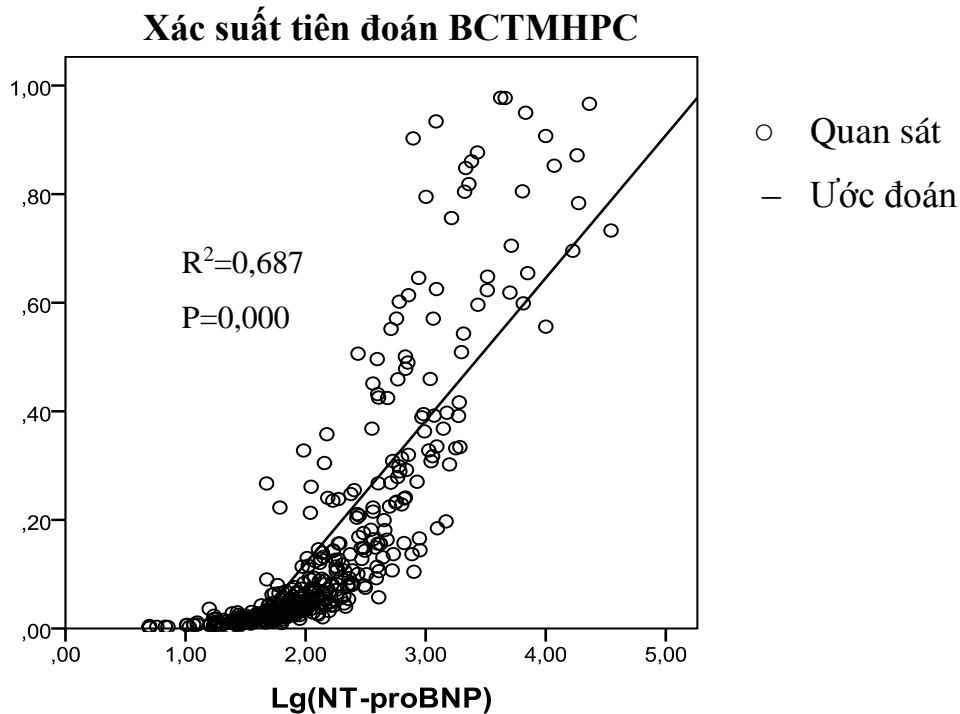
Tuổi, BTTMCB, TCSTSH, có liên quan đến BCTMHP.

Loại phẫu thuật có liên quan đến biến cố tim mạch hậu phẫu chung (P=0,006). Phẫu thuật mạch máu sau khi hiệu chỉnh với Lg(NT-proBNP), có nguy cơ bị biến cố tim mạch hậu phẫu cao gấp 4,4 lần so với phẫu thuật Gan Mật Tụy, có ý nghĩa thống kê (P=0,004). Phẫu thuật lồng ngực, phẫu thuật tiêu hóa có nguy cơ bị biến cố tim mạch hậu phẫu cao hơn so với phẫu thuật Gan Mật Tụy, không có ý nghĩa thống kê (P=0,8; P=0,9).

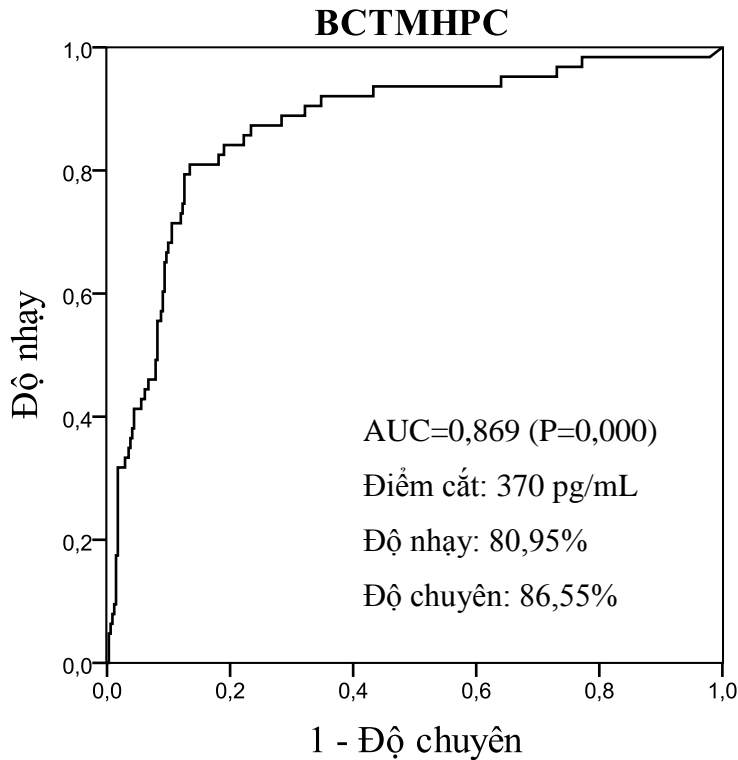
Sau khi đã hiệu chỉnh theo tuổi, giới, BTTMCB, TCSTSH, loại phẫu thuật ta được OR hiệu chỉnh của Lg(NT-proBNP) với biến cố tim mạch hậu phẫu chung là: 7,6 (KTC 95%: 4,1 – 14,1; P < 0,001).



Biểu đồ 3.6: Tương quan giữa Lg(NT-proBNP) với xác suất tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu chung.



Biểu đồ 3.7: Tương quan giữa Lg(NT-proBNP) với xác suất tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu chung, sau khi hiệu chỉnh.



Biểu đồ 3.8: Đường cong ROC về mối liên quan giữa NT-proBNP trong huyết thanh tiền phẫu với biến cố tim mạch hậu phẫu chung.

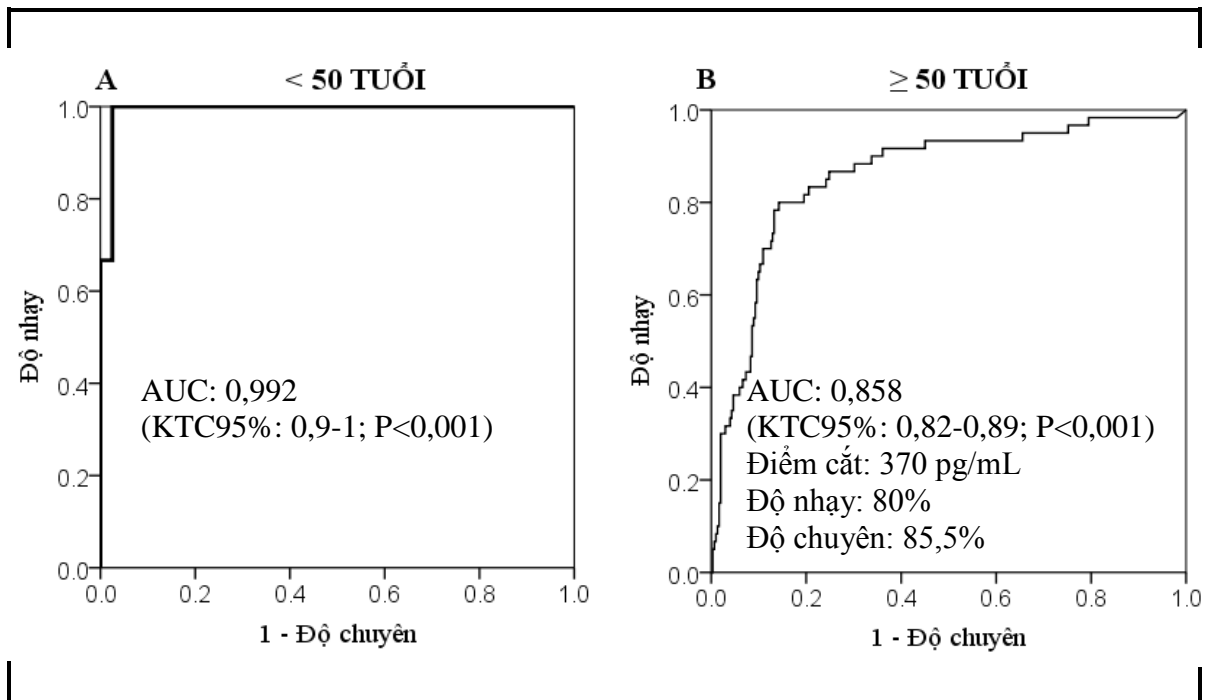
Diện tích dưới đường cong ROC là 0,869 (KTC95%: 0,8-0,9; P=0,0001)

Chỉ số Youden: 0,675 ứng với điểm cắt **370** (pg/mL). Khi đó xét nghiệm có các trị số sau:

- Độ nhạy: 80,95%;
- độ chuyên: 86,55%.
- Giá trị tiên đoán dương: 52,58%;
- giá trị tiên đoán âm: 96,1%.

➤ **Điểm cắt theo nhóm tuổi < 50 và ≥ 50 tuổi:**

Tỉ lệ BCTMHPC ở nhóm < 50 tuổi là 3/43 (6,98%) thấp hơn so với nhóm ≥ 50 tuổi 60/362 (16,57%), có ý nghĩa thống kê (P_Ttest=0,032).



Biểu đồ 3.9: Diện tích dưới đường cong ROC của NT-proBNP với BCTMHPC ở hai nhóm tuổi < 50 tuổi và ≥ 50 tuổi.

Nhận xét:

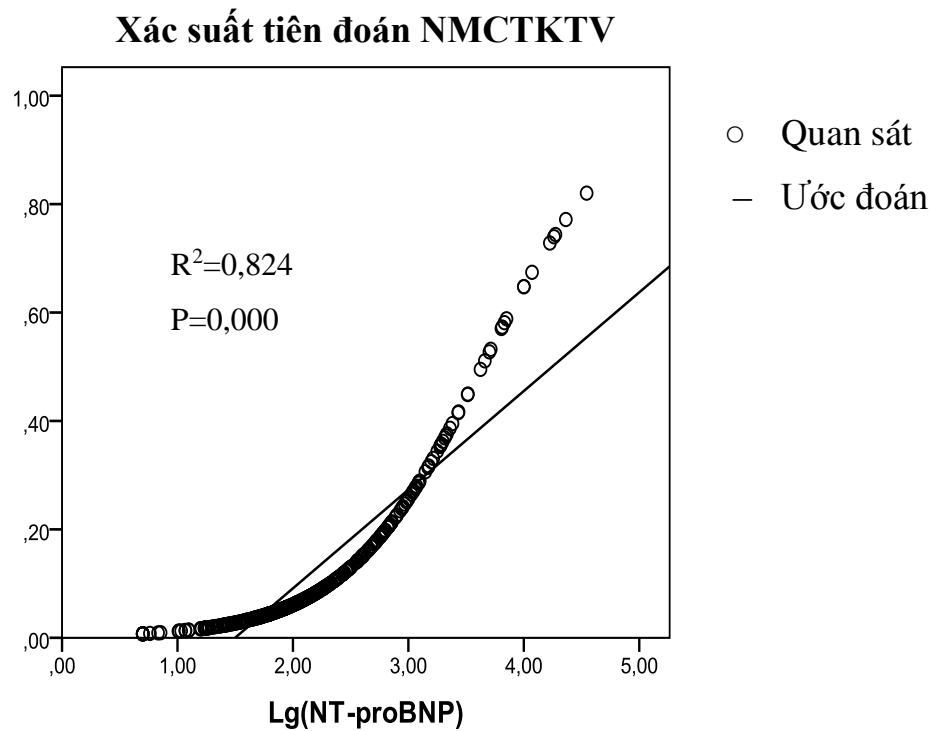
AUC của NT-proBNP trong tiên đoán BCTMHPC ở 2 nhóm tuổi (< 50 tuổi và ≥ 50 tuổi) đều cao.

Điểm cắt của NT-proBNP trong tiên đoán BCTMHPC ở nhóm ≥ 50 tuổi (370 pg/mL) tương đương với điểm cắt của toàn bộ mẫu nghiên cứu.

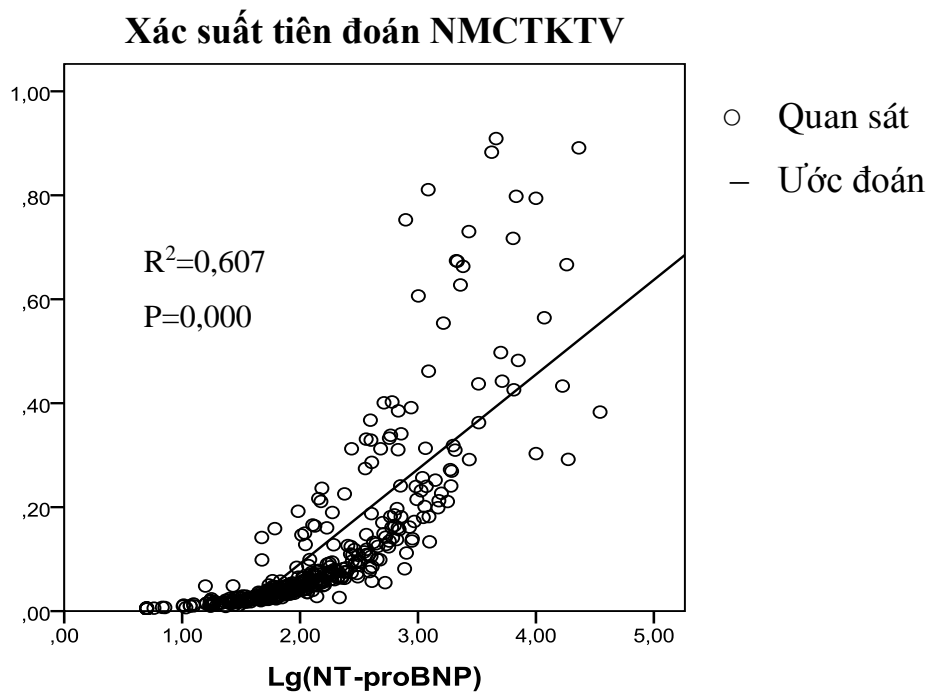
BCTMHPC ở nhóm < 50 tuổi thấp (chỉ có 3 trường hợp), không thể xác định được điểm cắt của NT-proBNP. Nồng độ NT-proBNP ở 3 trường hợp bị BCTMHPC là: 1479, 5035, 6399 (pg/mL).

❖ Nhồi máu cơ tim hậu phẫu không tử vong (NMCTKTV)

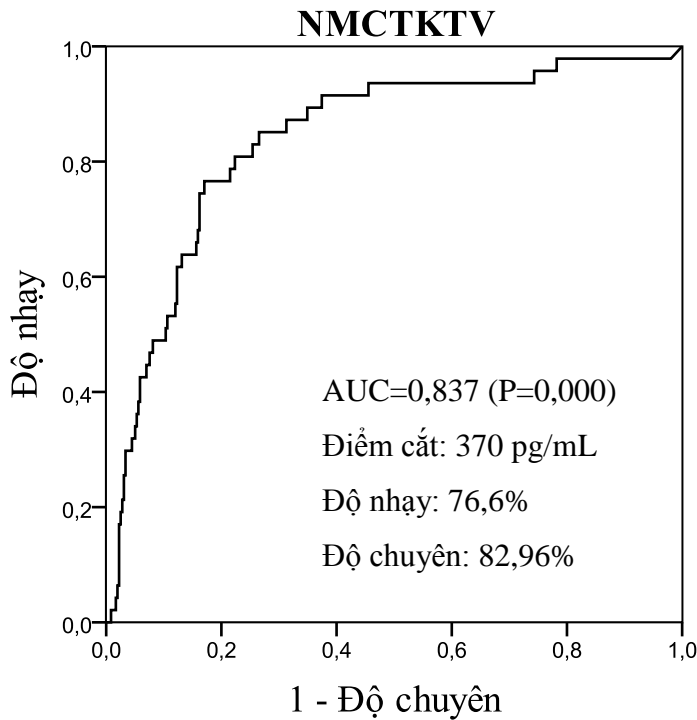
Phân tích hồi quy logistic đơn biến giữa Lg(NT-proBNP) với NMCTKTV ta có OR=5,3 (KTC 95%: 3,3-8,6; P<0,001). Sau khi hiệu chỉnh với một số yếu tố khác (như: tuổi, giới, Creatinin máu, BTTMCB, STSH, loại phẫu thuật) ta được OR hiệu chỉnh của Lg(NT-proBNP) là: 4,7 (KTC 95%: 2,6-8,3; P<0,001).



Biểu đồ 3.10: Tương quan giữa Lg(NT-proBNP) với xác suất tiên đoán NMCTKTV.



Biểu đồ 3.11: Tương quan giữa Lg(NT-proBNP) với xác suất tiên đoán NMCTKTV sau khi hiệu chỉnh.



Biểu đồ 3.12: Đường cong ROC về mối liên quan giữa NT-proBNP trong huyết thanh tiền phẫu với NMCTKTV.

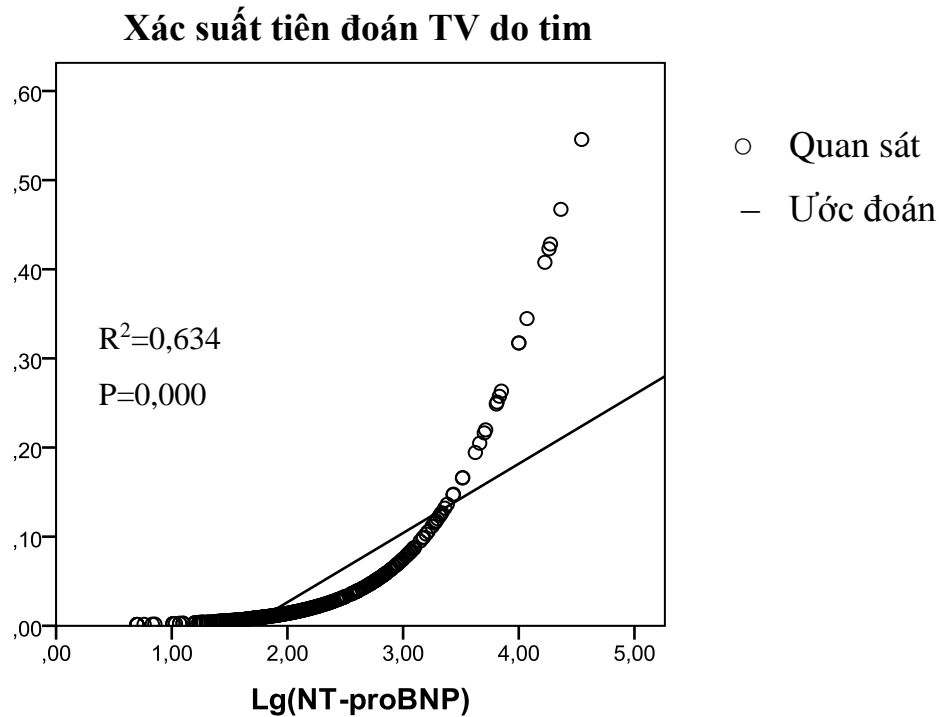
AUC=0,837 (KTC95%: 0,8-0,87; P=0,0001)

Chỉ số Youden: 0,596 ứng với điểm cắt **370** (pg/mL). Khi đó xét nghiệm có các trị số sau:

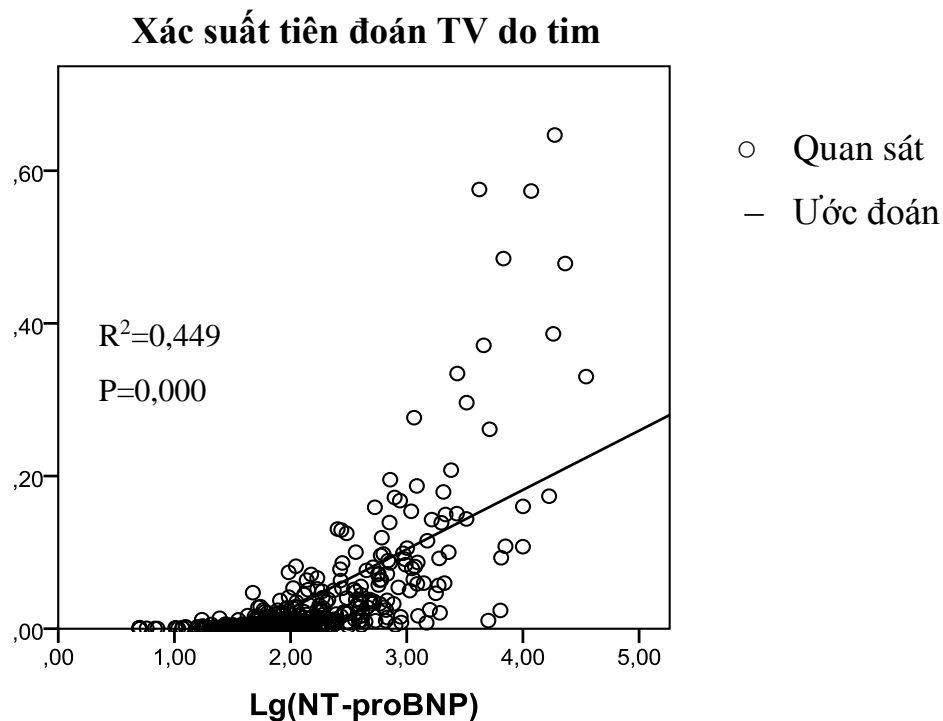
- Độ nhạy: 76,6%; độ chuyên: 82,96%
- Giá trị tiên đoán dương: 37,11%; giá trị tiên đoán âm: 96,43%
- Tỷ số khả dĩ dương: +LR=4,5; Tỷ số khả dĩ âm: -LR=0,28.

❖ Tử vong do tim (TV do tim)

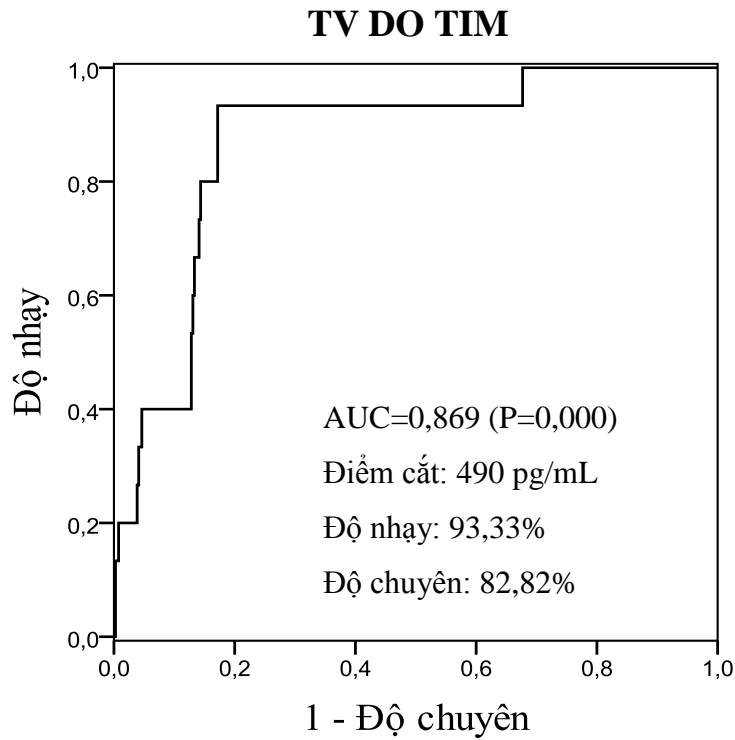
Phân tích hồi quy logistic đơn biến giữa Lg(NT-proBNP) với TV do tim ta có OR=5,7 (KTC 95%: 2,9-11,5; P<0,001). Sau khi hiệu chỉnh với một số yếu tố khác (như: tuổi, giới, Creatinin máu, BTTMCB, STSH, loại phẫu thuật) ta được OR hiệu chỉnh là: 4,1 (KTC 95%: 1,6-10,3; P=0,003).



Biểu đồ 3.13: Tương quan giữa Lg(NT-proBNP) với xác suất tiên đoán tử vong do tim.



Biểu đồ 3.14: Tương quan giữa Lg(NT-proBNP) với xác suất tiên đoán tử vong do tim, sau khi hiệu chỉnh.



Biểu đồ 3.15: Đường cong ROC về mối liên quan giữa NT-proBNP trong huyết thanh tiền phẫu với tử vong do tim.

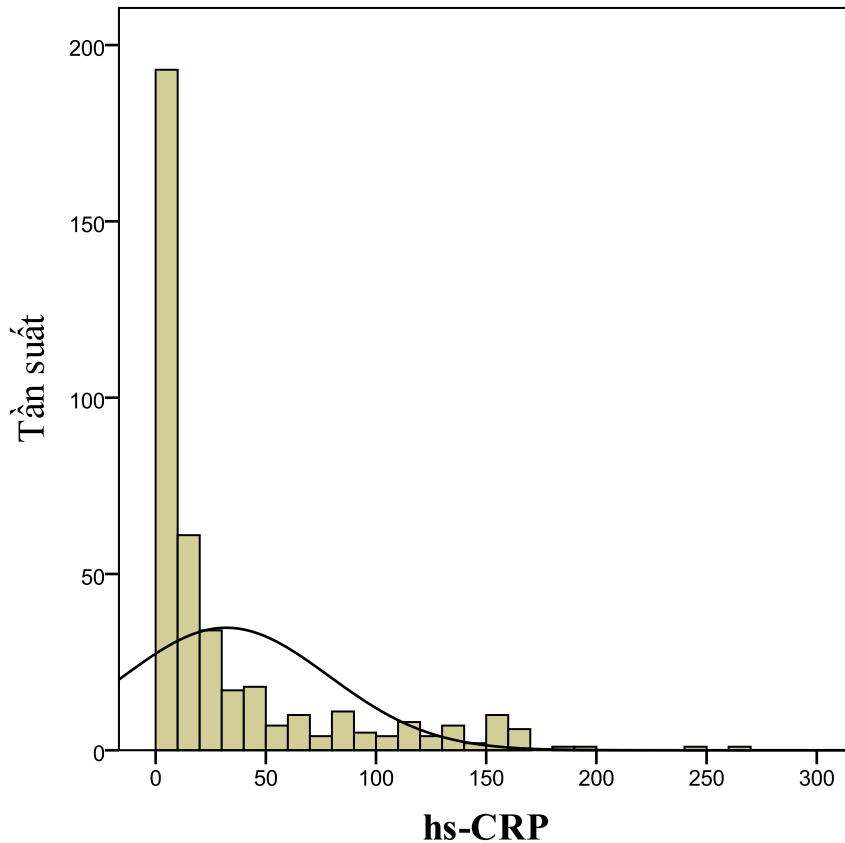
AUC=0,869 (KTC95%: 0,83-0,9; P=0,0001)

Chỉ số Youden: 0,7615 ứng với điểm cắt **490** (pg/mL). Khi đó xét nghiệm có các trị số sau:

- Độ nhạy: 93,33%;
- Độ chuyên: 82,82%;
- Giá trị tiên đoán dương: 17,28%;
- Giá trị tiên đoán âm: 99,69%
- Tỷ số khả dĩ dương: +LR=5,43;
- Tỷ số khả dĩ âm: -LR=0,08.

3.3.2. Giá trị của hs-CRP trong tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật

3.3.2.1. Đặc điểm của nồng độ hs-CRP trong mẫu nghiên cứu

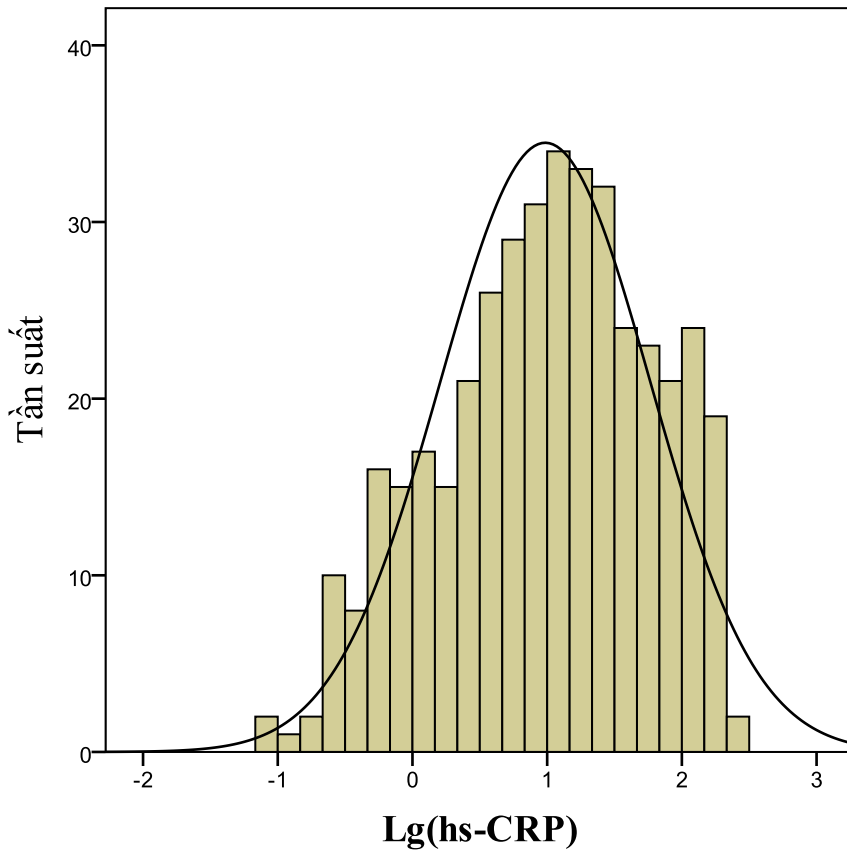


Biểu đồ 3.16: Phân phối tần suất của nồng độ hs-CRP trong huyết thanh tiền phẫu của mẫu nghiên cứu.

Nồng độ hs-CRP (đơn vị: mg/L) trong huyết thanh tiền phẫu của mẫu nghiên cứu có giá trị nhỏ nhất là 0,08; lớn nhất là 267,9; trung vị: 11,37 (IQR: 2,94-38); trung bình: 32,1; độ lệch chuẩn: 46,51.

Phép kiểm Kolmogorov-Smirnov có $P=0,000$ nên đây không phải là phân phối bình thường. Độ xiên Skewness = 2,02 nên phân phối lệch phải; và độ nhọn Kurtosis = 3,84 tương đối cao.

Để giảm bớt độ xiên và độ nhọn, chúng tôi chuyển các giá trị của nồng độ hs-CRP trong huyết thanh tiền phẫu sang dạng logarit thập phân, ta có biểu đồ như sau:



Biểu đồ 3.17: Phân phối tần suất của Lg(hs-CRP) trong huyết thanh tiền phẫu ở mẫu nghiên cứu.

Giá trị nhỏ nhất là -1,1; lớn nhất là 2,43; trung bình: $0,97 \pm 0,78$.

Mặc dù phép kiểm Kolmogorov-Smirnov có $P=0,039$ nên đây vẫn không phải là phân phối bình thường, tuy nhiên độ xiên Skewness = - 0,325 (lệch trái) và độ nhọn Kurtosis = - 0,63 đã giảm đi nhiều. Biểu đồ có dạng hình chuông đối xứng hơn.

Các tính toán từ đây về sau phần lớn sử dụng Lg(hs-CRP).

Bảng 3.16: Tương quan giữa hs-CRP với một số yếu tố lâm sàng của mẫu nghiên cứu

	Hệ số hồi quy	R	R ²	P
Giới (nam)	4,37	0,047	0,002	0,348
Tuổi (năm)	0,418	0,015	0,011	0,035
BTTMCB	15,3	0,09	0,008	0,07
ĐTĐ	-8,5	0,084	0,007	0,093
Tăng HA	7,2	0,071	0,005	0,151
BMMN	21	0,129	0,017	0,01

R: hệ số tương quan; BTTMCB: Bệnh tim thiếu máu cục bộ; ĐTĐ: Đái tháo đường; HA: huyết áp; BMMN: Bệnh mạch máu não.

Nhận xét:

- Giới tính không tương quan với hs-CRP (P=0,348).
- Tuổi tương quan thuận yếu với hs-CRP thể hiện qua hệ số tương quan R=0,015 (P=0,035). R²=0,011 có nghĩa là tuổi giải thích 1,1% sự thay đổi nồng độ hs-CRP. Và cứ tăng lên 1 tuổi thì hs-CRP sẽ tăng thêm 0,418 mg/L.
- BTTMCB không tương quan với hs-CRP (P=0,07).
- ĐTĐ không tương quan với hs-CRP (P=0,093).
- Tăng HA không tương quan với hs-CRP (P=0,151).
- BMMN tương quan thuận yếu với hs-CRP, hệ số tương quan R=0,129 (P=0,01). R²=0,017 nghĩa là BMMN giải thích 1,7% sự thay đổi nồng độ hs-CRP. Có BMMN thì hs-CRP tăng thêm 21 mg/L.

Bảng 3.17: So sánh nồng độ hs-CRP trong huyết thanh tiền phẫu giữa các phân nhóm lâm sàng của mẫu nghiên cứu

Yếu tố khảo sát		hs-CRP (mg/L) Trung vị (khoảng tứ phân vị)	Mức ý nghĩa P
Giới	Nam	12,1 (3,4-41,9)	0,391
	Nữ	8,9 (2,4-36,3)	
Tuổi	< 30	6,2 (*)	0,763
	30-39	6,2 (2,8-18)	
	40-49	13,2 (4,8-45,7)	
	50-59	8,4 (1,5-27,2)	
	60-69	12,1 (3-44,3)	
	70-79	11,6 (2,5-46,2)	
	≥ 80	15,5 (5,6-48,1)	
BTTMCB	Có	24,5 (2,1-95,5)	0,269
	Không	10,6 (3-36,8)	
ĐTĐ	Có	10,5 (3,6-31,6)	0,852
	Không	11,4 (2,4-42,5)	
Tăng HA	Có	11,9 (2,6-45,8)	0,418
	Không	8,7 (3,2-29,2)	
BMMN	Có	35,3 (5,9-86,8)	0,05
	Không	10,5 (2,8-32,2)	

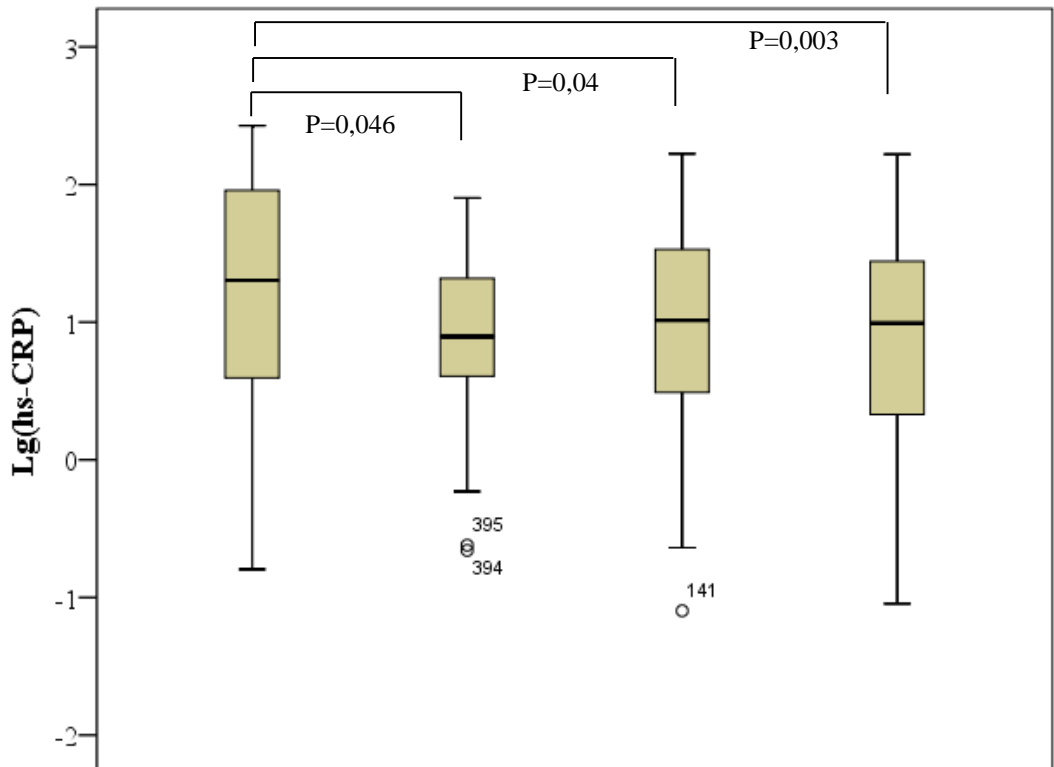
P từ phép kiểm Trung vị cho các mẫu độc lập;

(*): nhóm tuổi < 30, chỉ có 3 trường hợp nên không có khoảng trung vị.

BTTMCB: bệnh tim thiếu máu cục bộ; ĐTĐ: đái tháo đường; HA: huyết áp; BMMN: Bệnh mạch máu não.

Nhận xét:

Nồng độ của hs-CRP ở nhóm có tiền căn BMMN cao hơn nhóm không có tiền căn BMMN, có ý nghĩa thống kê với P=0,05.

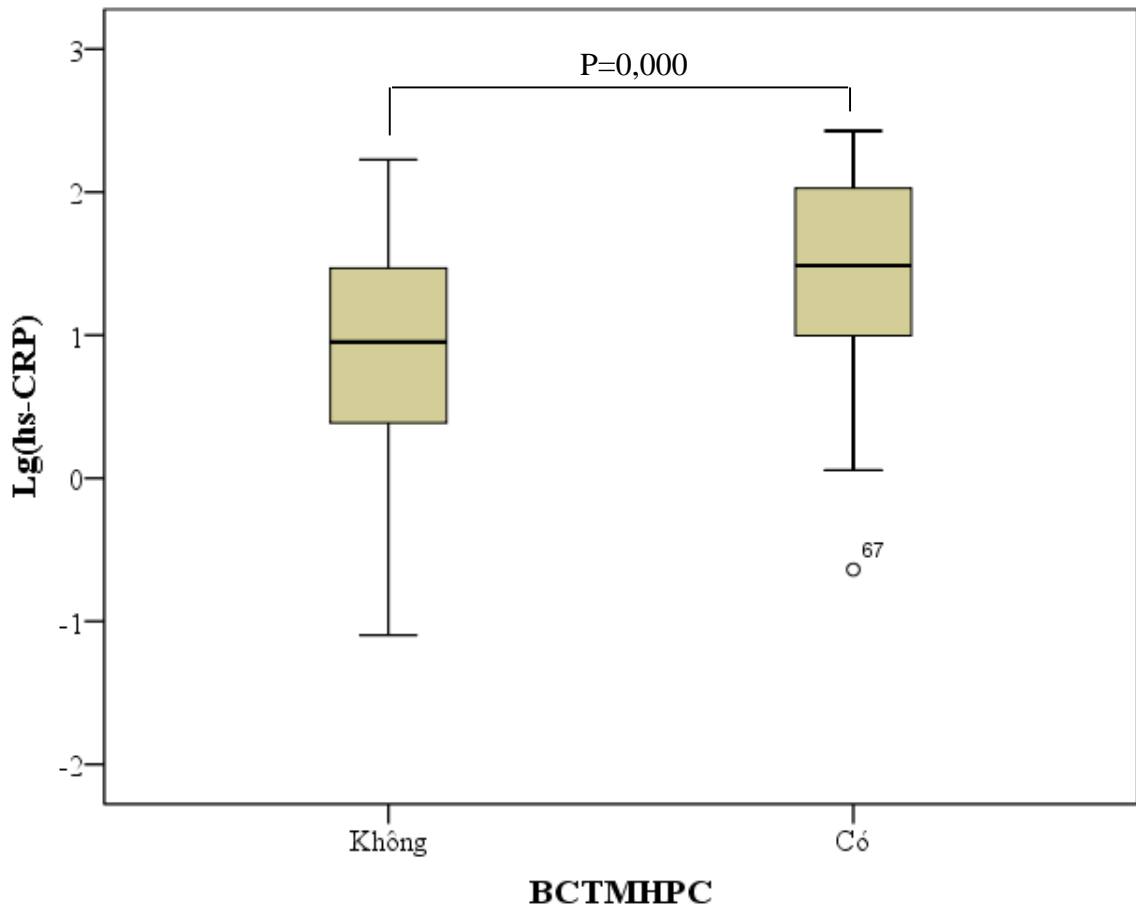


[hs-CRP]	PTMM	PTLN	PTTH	PTGMT
Số đối tượng	106	17	135	147
Trung vị	20,13	7,87	10,31	9,85
Trung bình	51,2	19,23	27,3	24,2
ĐLC	62,4	27,19	39,47	36,15

Biểu đồ 3.18: So sánh nồng độ hs-CRP trong huyết thanh tiền phẫu giữa các loại phẫu thuật. (PTMM: phẫu thuật mạch máu; PTLN: phẫu thuật lồng ngực; PTTH: phẫu thuật tiêu hóa; PTGMT: phẫu thuật gan-mật-tụy; ĐLC: độ lệch chuẩn).

So sánh trung bình của Lg(hs-CRP) giữa các loại phẫu thuật có P-Levene = 0,22 do đó chúng tôi dùng phép phân tích phương sai (ANOVA) 1 yếu tố, kết quả có sự khác biệt nồng độ hs-CRP giữa các loại phẫu thuật có ý nghĩa thống kê (P = 0,018). Để tìm sự khác biệt giữa từng cặp phẫu thuật chúng tôi dùng phép kiểm LSD (SPSS), kết quả thể hiện ở biểu đồ 3.18.

3.3.2.2. Giá trị tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật của hs-CRP



Biểu đồ 3.19: So sánh nồng độ hs-CRP tiền phẫu giữa nhóm có biến cố tim mạch hậu phẫu chung (BCTMHPC) với nhóm không có.

Nhận xét: Nồng độ của hs-CRP (mg/L) ở nhóm có biến cố tim mạch hậu phẫu chung có trung vị 30,6 (9,8-106,8) cao hơn so với nhóm không có biến cố tim mạch 8,9 (2,4-29,5), có ý nghĩa thống kê ($P=0,000$).

❖ **Biến cố tim mạch hậu phẫu chung (BCTMHPC)**

Phân tích hồi quy logistic đơn biến giữa Lg(hs-CRP) với BCTMHPC ta có OR=2,7 (KTC95%: 1,8-4,1; $P<0,001$).

Sau khi đưa các yếu tố khác (như: tuổi, giới, tiền căn BMMN, loại phẫu thuật) vào hiệu chỉnh bằng phân tích hồi quy logistic đa biến ta có:

Bảng 3.18: Phân tích hồi quy logistic đa biến về mối liên quan giữa Lg(hs-CRP) và một số yếu tố khác với biến cố tim mạch hậu phẫu chung

Biến số	OR	Khoảng tin cậy 95%	P
Lg(hs-CRP)	2,3	1,5 – 3,5	<0,001
Tuổi (tăng mỗi 10 năm)	1,5	1,1 – 1,9	0,005
Giới (Nam)	0,6	0,3 – 1,2	0,15
BMMN	1,2	0,5 – 2,9	0,704
Loại phẫu thuật			0,001
PTMM so với PTGMT	5,2	2,2 – 12,2	<0,001
PTLN so với PTGMT	0,9	0,1 – 7,7	0,915
PTTH so với PTGMT	1,6	0,7 – 3,7	0,244

PTMM: Phẫu thuật mạch máu; PTLN: Phẫu thuật lồng ngực;

PTTH: Phẫu thuật tiêu hóa; PTGMT: Phẫu thuật Gan Mật Tụy.

OR (Odds ratio): Tỷ số chênh.

hs-CRP: high sensitivity- C Reactive Protein.

P: mức ý nghĩa từ phân tích hồi quy logistic đa biến.

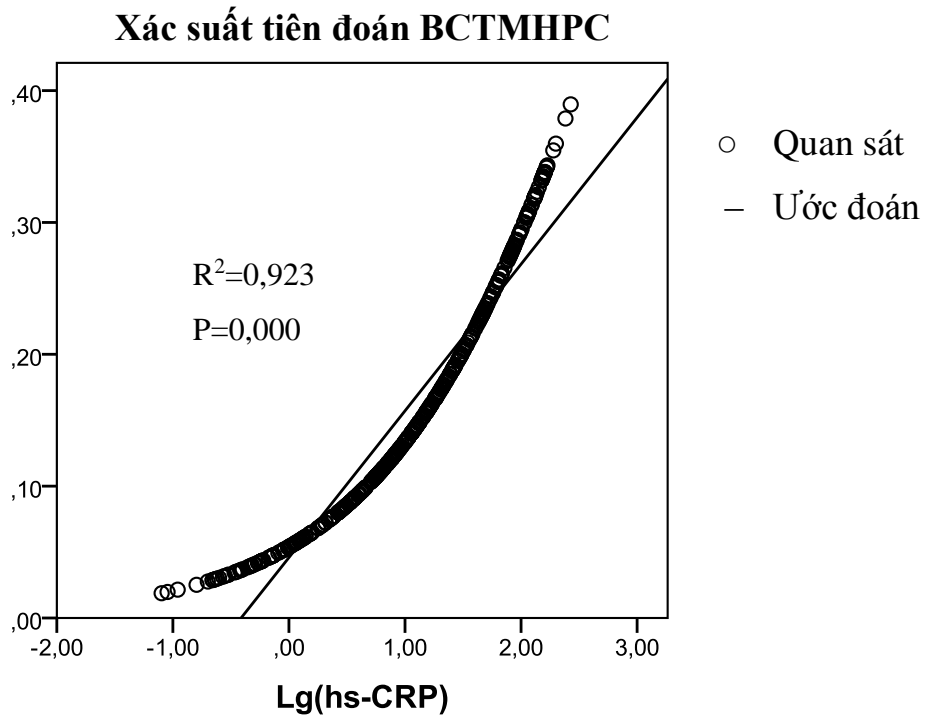
Nhận xét:

Tuổi, có liên quan đến BCTMHPC.

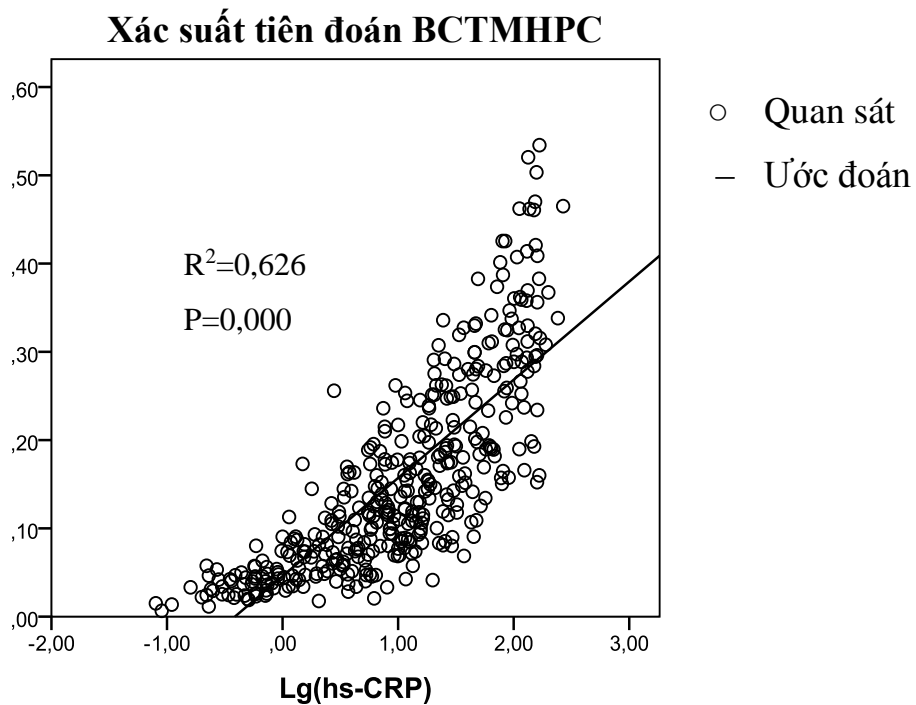
Giới và BMMN không liên quan đến BCTMHPC.

Loại phẫu thuật có liên quan đến biến cố tim mạch hậu phẫu chung (P=0,001). Phẫu thuật mạch máu sau khi hiệu chỉnh với Lg(hs-CRP) và một số yếu tố khác, có nguy cơ bị biến cố tim mạch hậu phẫu cao gấp 5,2 lần so với phẫu thuật Gan Mật Tụy, có ý nghĩa thống kê (P<0,001). Phẫu thuật lồng ngực, phẫu thuật tiêu hóa có nguy cơ bị biến cố tim mạch hậu phẫu không khác so với phẫu thuật Gan Mật Tụy (P=0,915; P=0,244).

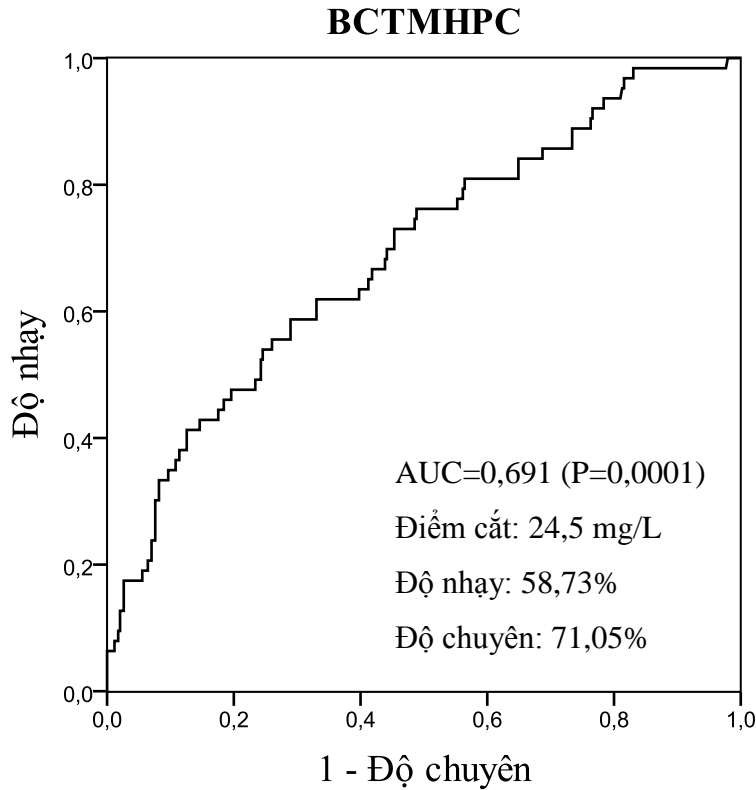
Sau khi đã hiệu chỉnh theo tuổi, giới, BMMN, loại phẫu thuật, ta có OR hiệu chỉnh của Lg(hs-CRP) với biến cố tim mạch hậu phẫu chung là: 2,3 (KTC 95%: 1,5 – 3,5; P < 0,001).



Biểu đồ 3.20: Tương quan giữa Lg(hs-CRP) với xác suất tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu chung.



Biểu đồ 3.21: Tương quan giữa Lg(hs-CRP) với xác suất tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu chung, sau khi hiệu chỉnh.



Biểu đồ 3.22: Đường cong ROC về mối liên quan giữa hs-CRP trong huyết thanh tiền phẫu với biến cố tim mạch hậu phẫu chung.

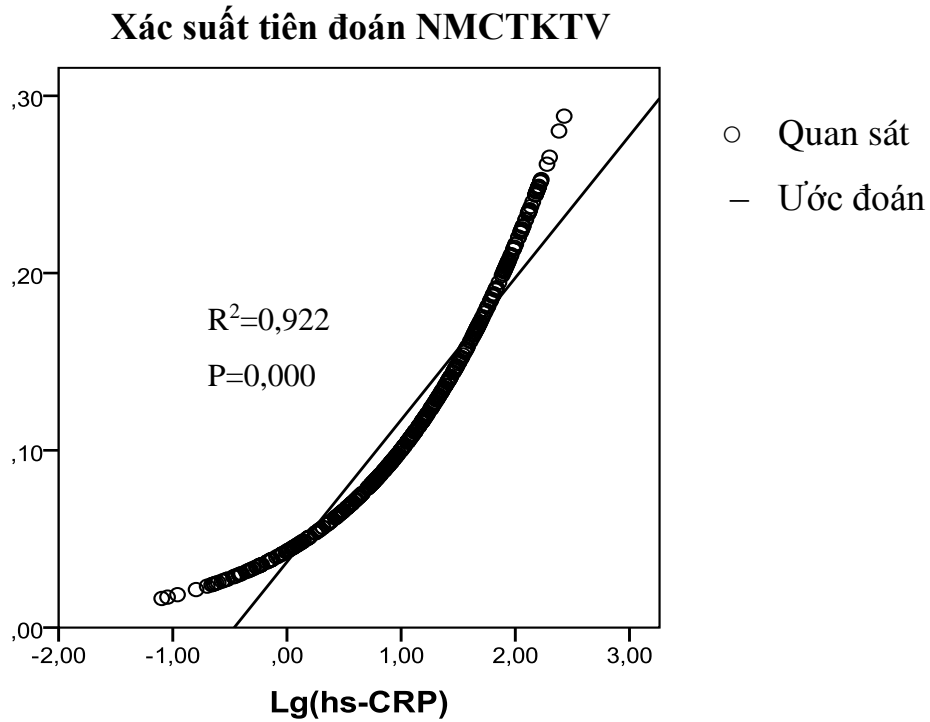
AUC=0,691 (KTC95%: 0,64-0,74; P=0,0001)

Chỉ số Youden: 0,298 ứng với điểm cắt **24,5** (mg/L). Khi đó xét nghiệm có các trị số sau:

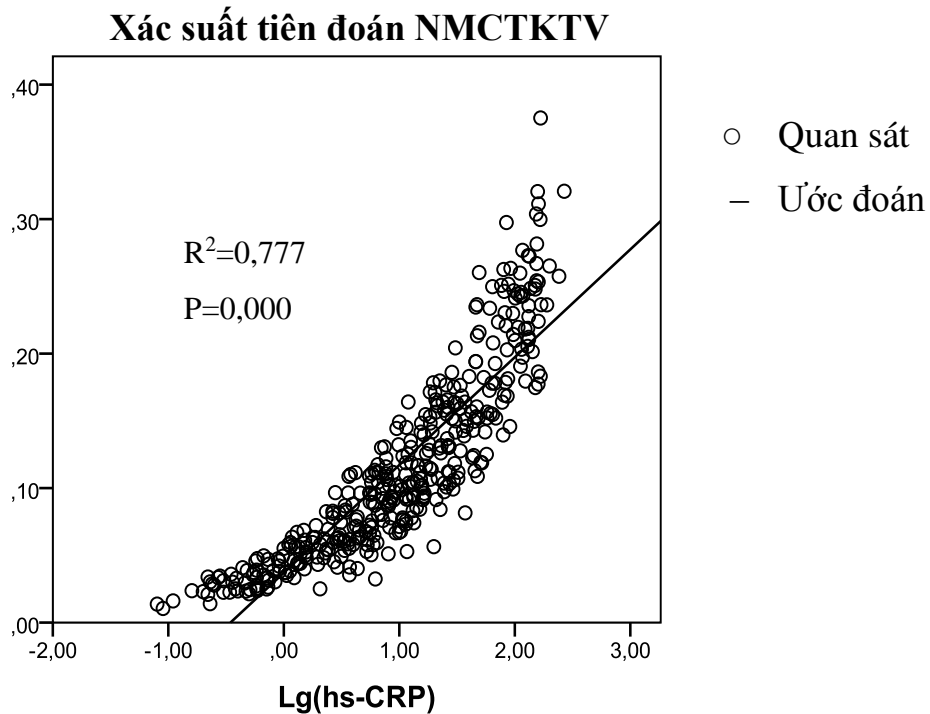
- Độ nhạy: 58,7%; độ chuyên: 71,05%
- Giá trị tiên đoán dương: 27,21%; giá trị tiên đoán âm: 90,33%
- Tỷ số khả dĩ dương: +LR=2,03; Tỷ số khả dĩ âm: -LR=0,58.

❖ **Nhồi máu cơ tim hậu phẫu không tử vong (NMCTKTV)**

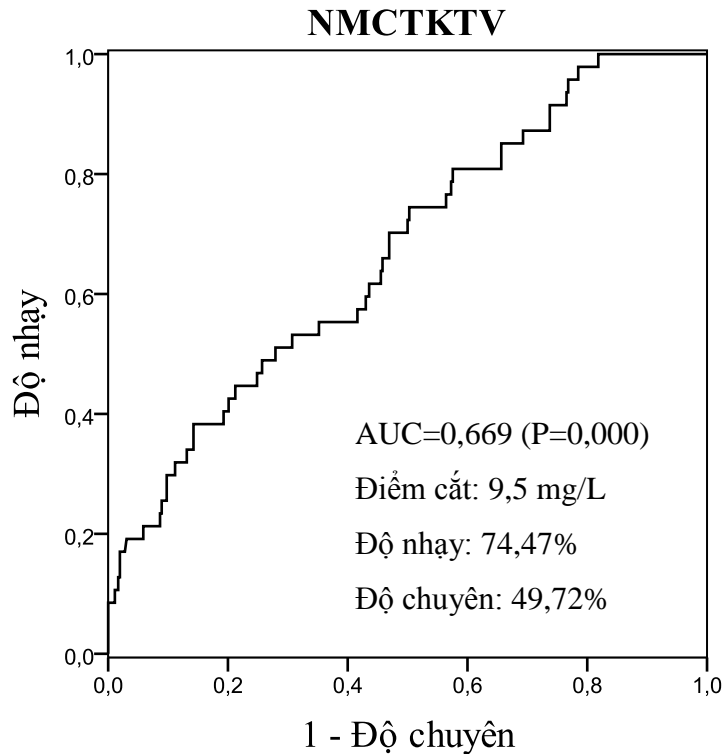
Phân tích hồi quy logistic đơn biến giữa Lg(hs-CRP) với NMCTKTV ta có OR=2,5 (KTC 95%: 1,6-3,9; P<0,001). Sau khi hiệu chỉnh với một số yếu tố khác (như: tuổi, giới, tiền căn BMMN, loại phẫu thuật) ta được OR hiệu chỉnh của Lg(hs-CRP) là: 2,2 (KTC 95%: 1,4-3,6; P=0,001).



Biểu đồ 3.23: Tương quan giữa Lg(hs-CRP) với xác suất tiên đoán NMCTKTV.



Biểu đồ 3.24: Tương quan giữa Lg(hs-CRP) với xác suất tiên đoán NMCTKTV sau khi hiệu chỉnh.



Biểu đồ 3.25: Đường cong ROC về mối liên quan giữa hs-CRP trong huyết thanh tiền phẫu với NMCTKTV.

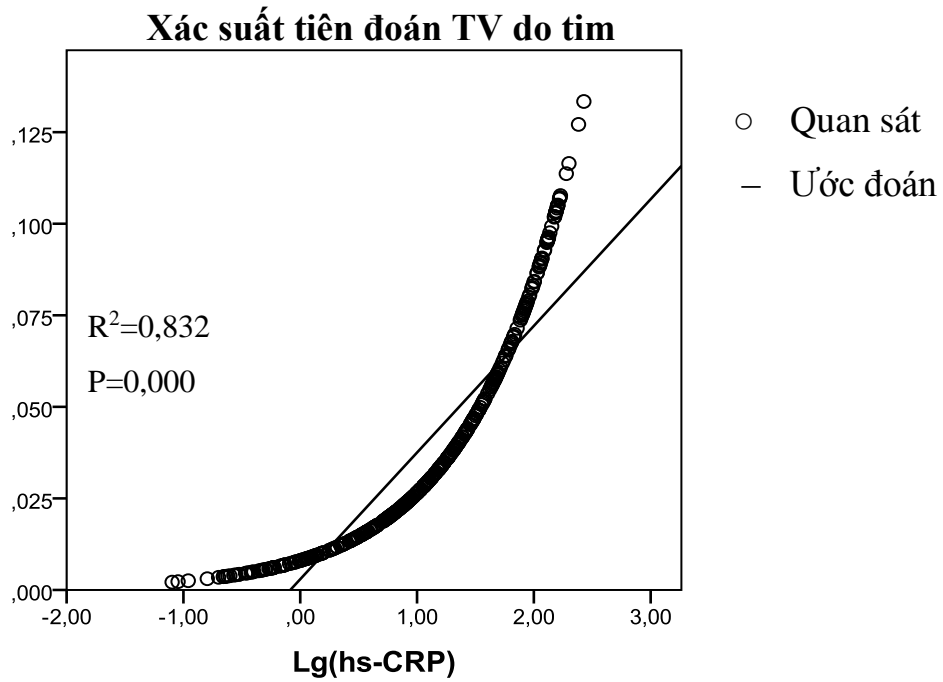
AUC=0,669 (KTC 95%: 0,62-0,71; P=0,0001)

Chỉ số Youden: 0,242 ứng với điểm cắt **9,5** (mg/L). Khi đó xét nghiệm có các trị số sau:

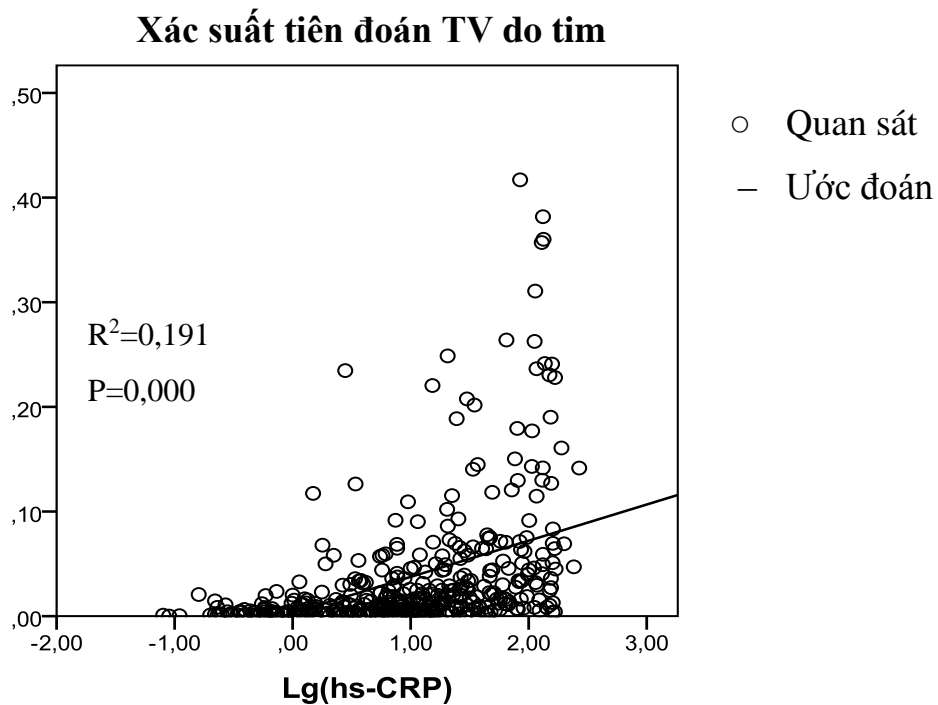
- Độ nhạy: 74,47%; độ chuyên: 49,72%
- Giá trị tiên đoán dương: 16,28%; giá trị tiên đoán âm: 93,68%
- Tỉ số khả dĩ dương: +LR=1,48; Tỉ số khả dĩ âm: -LR=0,51.

❖ **Tử vong do tim (TV do tim)**

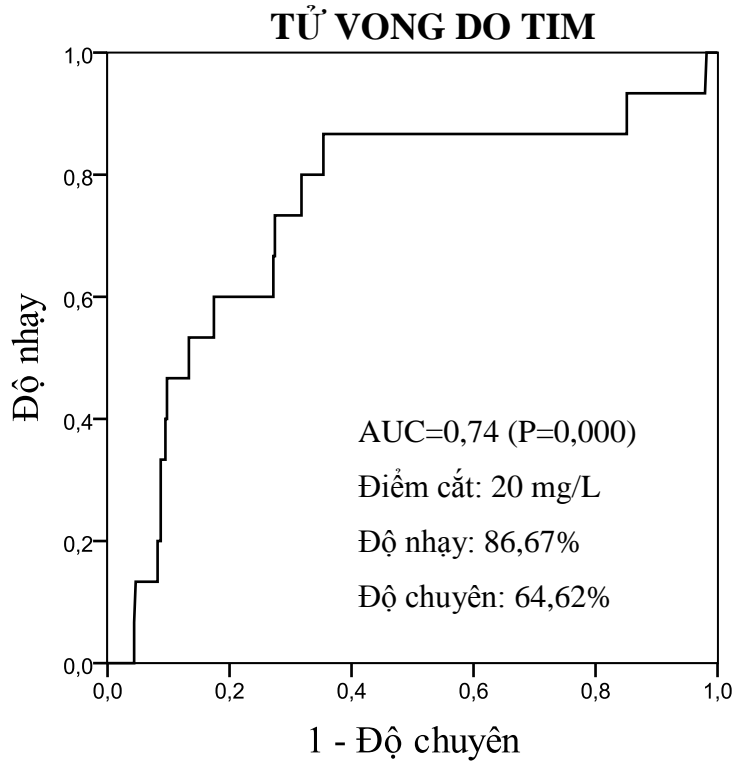
Phân tích hồi quy logistic đơn biến giữa Lg(hs-CRP) với tử vong do tim ta có OR=3,4 (KTC 95%: 1,4-8; P=0,006). Sau khi hiệu chỉnh với một số yếu tố khác (như: tuổi, giới, tiền căn BMMN, loại phẫu thuật) ta được OR hiệu chỉnh của Lg(hs-CRP) là: 2,3 (KTC 95%: 1-5,5; P=0,05).



Biểu đồ 3.26: Tương quan giữa Lg(hs-CRP) với xác suất tiên đoán tử vong do tim.



Biểu đồ 3.27: Tương quan giữa Lg(hs-CRP) với xác suất tiên đoán tử vong do tim sau khi hiệu chỉnh.



Biểu đồ 3.28: Đường cong ROC về mối liên quan giữa hs-CRP trong huyết thanh tiền phẫu với biến cố tử vong do tim sau phẫu thuật.

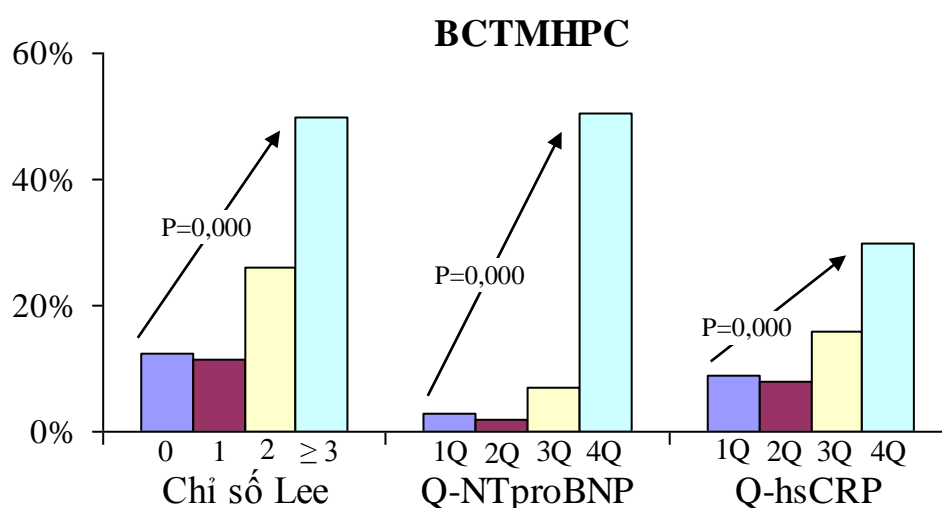
AUC=0,74 (KTC 95%: 0,69-0,78; P=0,0009).

Chỉ số Youden: 0,5128 ứng với điểm cắt **20** (mg/L). Khi đó xét nghiệm có các trị số sau:

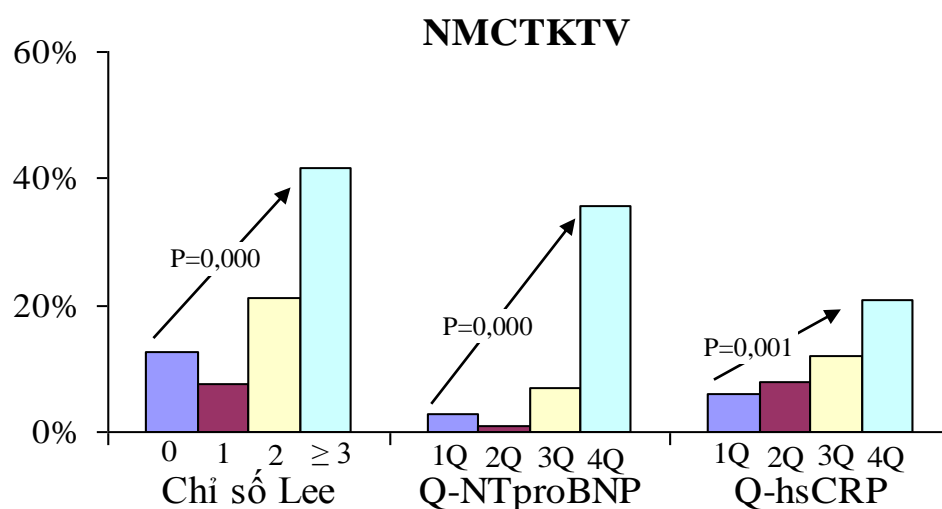
- Độ nhạy: 86,67%;
- Độ chuyên: 64,62%;
- Giá trị tiên đoán dương: 8,61%;
- Giá trị tiên đoán âm: 99,21%;
- Tỉ số khả dĩ dương: +LR=2,45;
- Tỉ số khả dĩ âm: -LR=0,21.

3.3.3. Khảo sát hiệu quả của kết hợp Chỉ số Lee với NT-proBNP và/hoặc hs-CRP trong tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật.

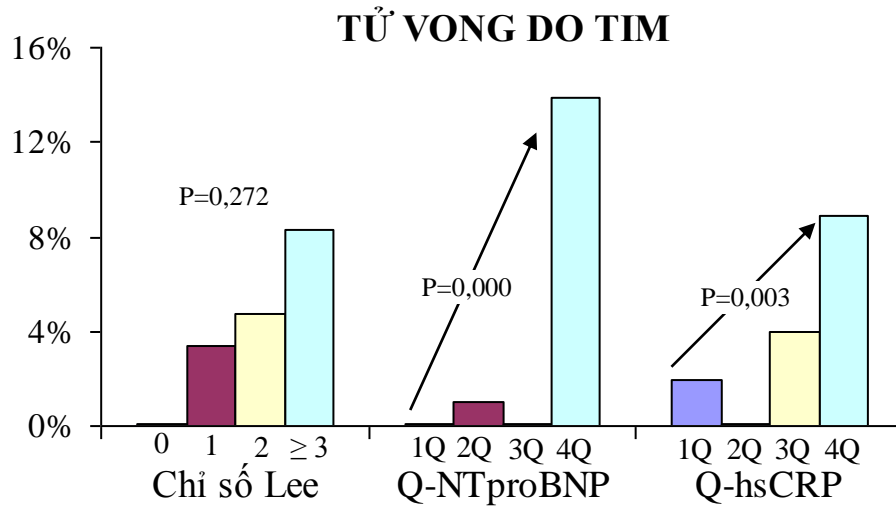
3.3.3.1. Mối liên quan “liều lượng-đáp ứng” của Chỉ số Lee, tứ phân vị NT-proBNP, tứ phân vị hs-CRP với các biến cố tim mạch nặng sau phẫu thuật



Biểu đồ 3.29: Mối liên quan giữa Chỉ số Lee, tứ phân vị NT-proBNP, tứ phân vị hs-CRP với BCTMHPC (biến cố tim mạch hậu phẫu chung).



Biểu đồ 3.30: Mối liên quan giữa Chỉ số Lee, tứ phân vị NT-proBNP, tứ phân vị hs-CRP với NMCTKTV (nhồi máu cơ tim hậu phẫu không tử vong).



Biểu đồ 3.31: Mọi liên quan giữa Chỉ số Lee, tứ phân vị NT-proBNP, tứ phân vị hs-CRP với tử vong do tim.

Mọi liên quan giữa Chỉ số Lee, tứ phân vị NT-proBNP, tứ phân vị hs-CRP với các biến cố tim mạch nặng sau mổ được kiểm định bằng phép kiểm khuynh hướng Jonckheere-Terpstra cho thấy có ý nghĩa thống kê ($P < 0,00$), ngoại trừ Chỉ số Lee với tử vong do tim ở hậu phẫu không có ý nghĩa thống kê ($P = 0,272$).

3.3.3.2. Nguy cơ tương đối của NT-proBNP, hs-CRP và Chỉ số Lee với các biến cố tim mạch nặng sau phẫu thuật

Bảng 3.19: Tỷ lệ biến cố tim mạch sau phẫu thuật theo từng điểm cắt của NT-proBNP, hs-CRP

		<u>BCTMHPC</u>	<u>NMCTKT</u>	<u>TV DO TIM</u>
		n/N	n/N	n/N
NT-proBNP	Trên điểm cắt (N)	51/97	36/97	14/81
	Điểm cắt (pg/mL)	370	370	490
	Dưới điểm cắt (N)	12/308	11/308	1/324
hs-CRP	Trên điểm cắt (N)	37/136	35/215	13/151
	Điểm cắt (mg/L)	24,5	9,5	20
	Dưới điểm cắt (N)	26/269	12/190	2/254

N: Tổng số trường hợp; n: số trường hợp có biến cố; BCTMHPC: Biến cố tim mạch hậu phẫu chung; NMCTKT: Nhồi máu cơ tim không tử vong; TV: Tử vong.

Bảng 3.20: Nguy cơ tương đối của Chỉ số Lee, NT-proBNP, hs-CRP với các biến cố tim mạch sau phẫu thuật

	BCTMHPC		NMCTKTV		TV DO TIM	
	RR (KTC95%)	P	RR (KTC95%)	P	RR (KTC95%)	P
Theo điểm cắt của mỗi yếu tố tiên đoán						
CS.Lee	2,5 (1,1-3,7)	0,000	3 (1,8-4,7)	0,000	1,6 (0,55-4,3)	0,39
hs-CRP	2,8 (1,8-4,1)	0,000	2,6 (1,4-4,4)	0,003	10,9 (2,6-37,7)	0,001
NT-proBNP	13,4 (9,1-17,6)	0,000	10,4 (6,2-15,4)	0,000	56,3 (8,5-204)	0,000
Kết hợp 2 điểm cắt của các yếu tố						
CS.Lee + hs-CRP	3,6 (2,2-5)	0,000	3 (1,8-4,8)	0,000	4,2 (1,5-10,5)	0,008
CS.Lee + NT-proBNP	5,7 (4-7)	0,000	6 (3,8-8,3)	0,000	6,1 (2,2-14,2)	0,001
NT-proBNP + hs-CRP	6,6 (4,75-8,2)	0,000	7,2 (4,6-10,2)	0,000	18,2 (8,6-59,5)	0,000
Kết hợp 3 điểm cắt của các yếu tố						
	5,6 (3,5-7,4)	0,000	5,2 (3,1-7,4)	0,000	8,3 (3-18)	0,000

BCTMHPC: Biến cố tim mạch hậu phẫu chung; NMCTKTV: Nhồi máu cơ tim không tử vong; CS.Lee: Chỉ số Lee; TV do tim: tử vong do tim.

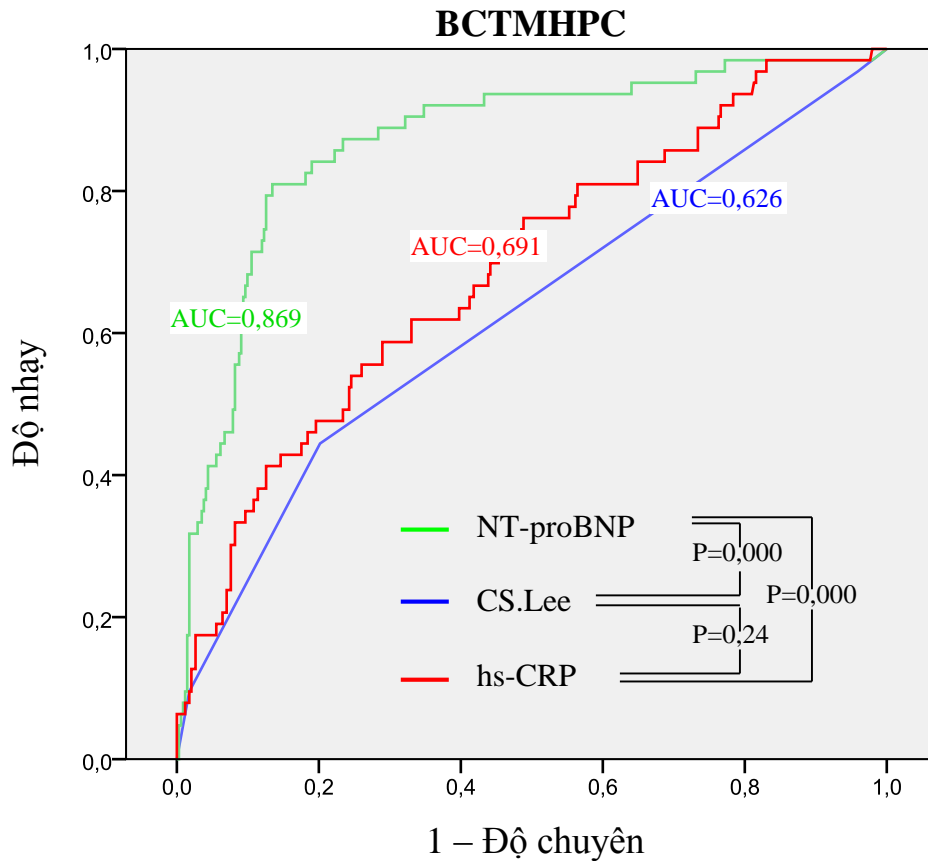
Điểm cắt của CS.Lee trong cả 3 trường hợp đều là ≥ 2 điểm.

Điểm cắt của NT-proBNP trong BCTMHPC và NMCTKTV là ≥ 370 pg/mL; trong TV do tim là ≥ 490 pg/mL.

Điểm cắt của hs-CRP trong BCTMHPC là: $\geq 24,5$ mg/L; trong NMCTKTV là: $\geq 9,5$ mg/L; trong TV do tim là: ≥ 20 mg/L.

RR được ước tính từ OR (OR lấy từ phân tích hồi quy logistic) theo phương pháp của Zhang và Yu [153]: $RR=OR/((1-P_0)+OR*P_0)$.

3.3.3.3. So sánh diện tích dưới đường cong ROC của Chỉ số Lee, NT-proBNP, hs-CRP trong tiên đoán các biến cố tim mạch sau phẫu thuật

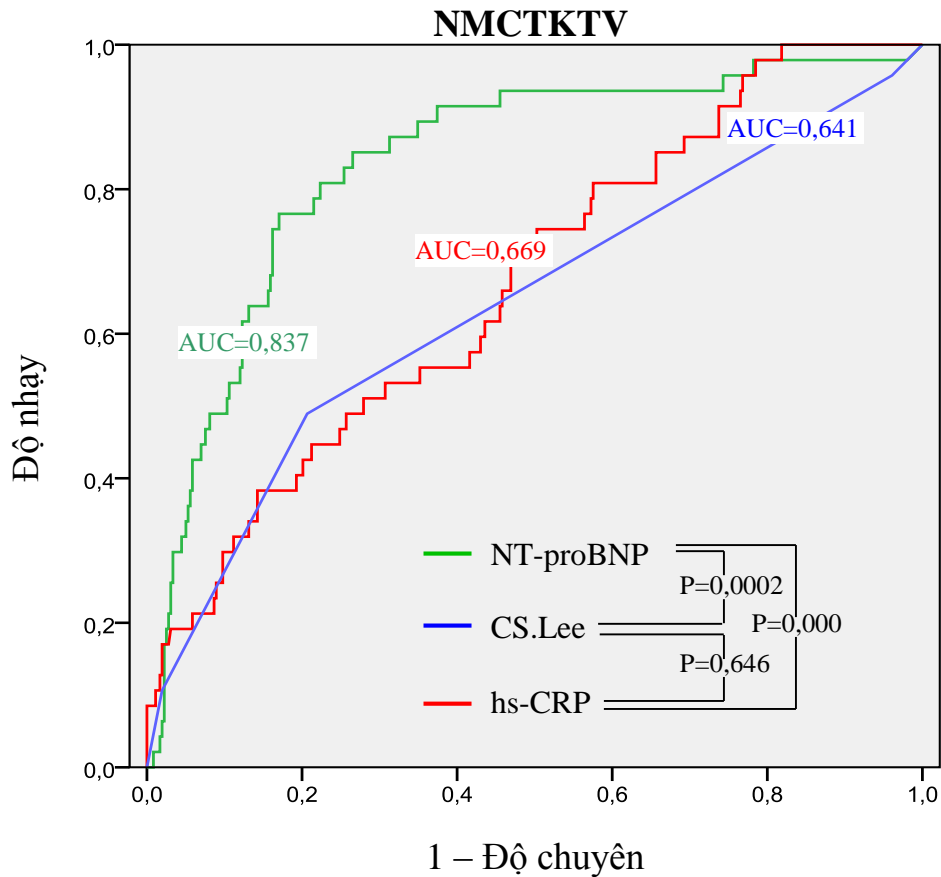


Biểu đồ 3.32: So sánh diện tích dưới đường cong ROC của NT-proBNP, hs-CRP và Chỉ số Lee trong tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu chung.

Diện tích dưới đường cong được so sánh bằng phương pháp Hanley và McNail trong cùng một mẫu. P có được từ phép kiểm Binomial exact.

Trong tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu chung:

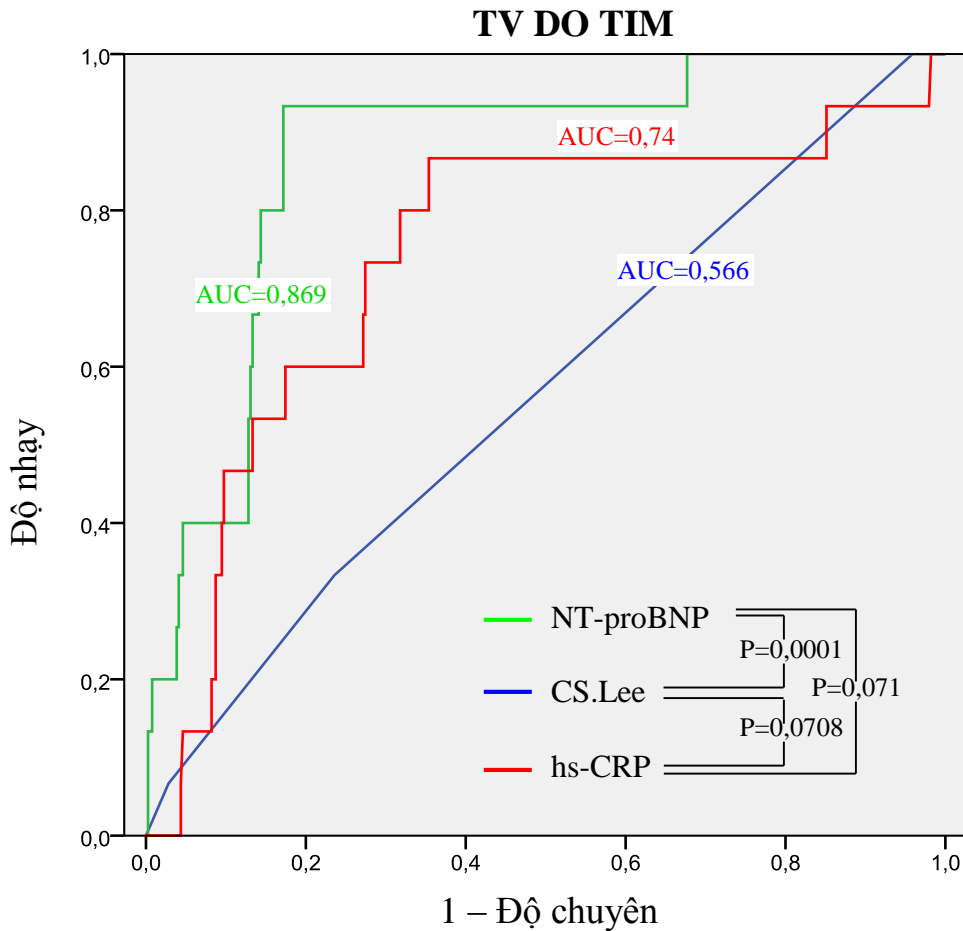
- AUC của Chỉ số Lee là 0,626 (KTC 95%: 0,577-0,673);
- AUC của hs-CRP là 0,691 (KTC 95%: 0,643-0,735);
- AUC của NT-proBNP là 0,869 (KTC 95%: 0,833-0,901).



Biểu đồ 3.33: So sánh diện tích dưới đường cong ROC của NT-proBNP, hs-CRP và Chỉ số Lee trong tiên đoán nhồi máu cơ tim không tử vong.

Nhận xét: trong tiên đoán nhồi máu cơ tim không tử vong

- AUC của NT-proBNP là 0,837 (KTC 95%: 0,798-0,872) lớn hơn so với AUC của Chỉ số Lee: 0,641 (KTC 95%: 0,592-0,687) có ý nghĩa thống kê (P=0,0002).
- AUC của hs-CRP: 0,669 (KTC 95%: 0,621-0,714) nhỏ hơn AUC của NT-proBNP (P=0,0001).
- AUC của hs-CRP không khác so với Chỉ số Lee (P=0,646).

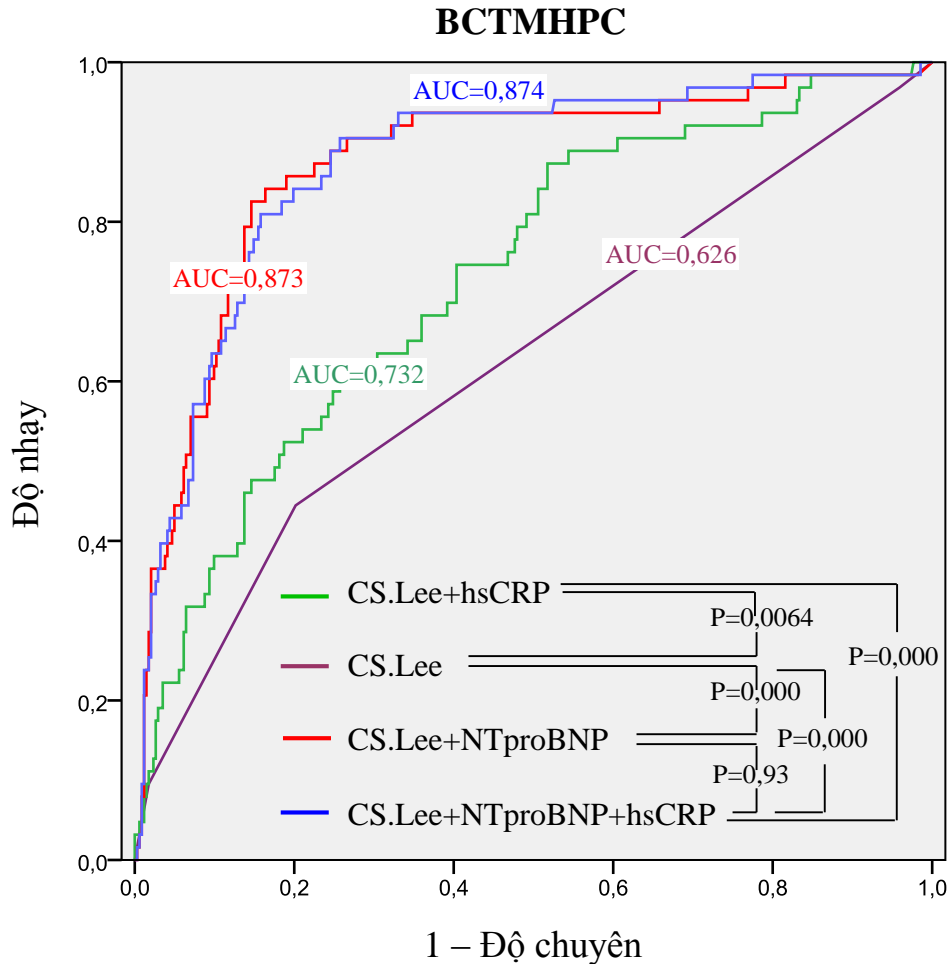


Biểu đồ 3.34: So sánh diện tích dưới đường cong ROC của NT-proBNP, hs-CRP và Chỉ số Lee trong tiên đoán tử vong do tim.

Nhận xét: Trong tiên đoán tử vong do tim

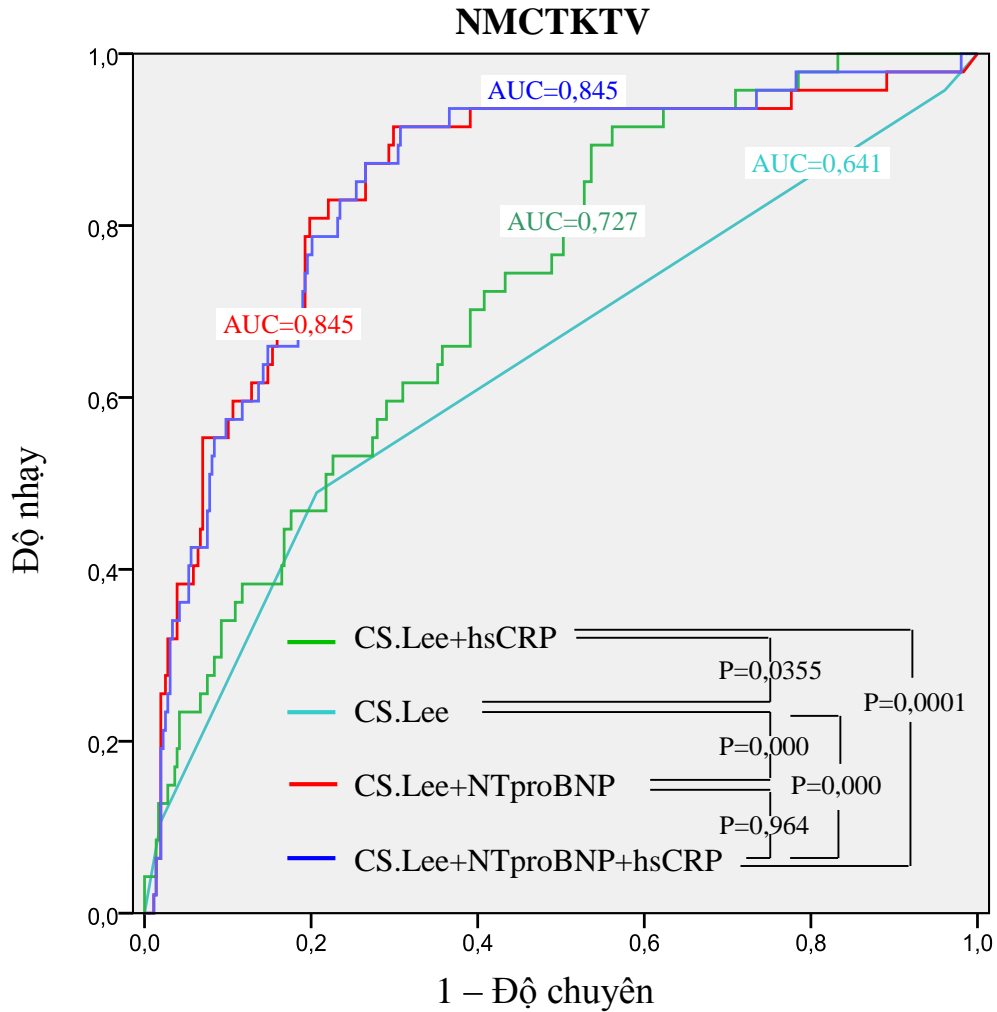
- AUC của NT-proBNP là 0,869 (KTC 95%: 0,832-0,9) lớn hơn AUC của hs-CRP: 0,74 (KTC 95%: 0,695-0,782) không có ý nghĩa thống kê (P=0,071).
- AUC của Chỉ số Lee là 0,556 (KTC 95%: 0,516-0,614) không khác so với AUC của hs-CRP (P=0,0708).
- AUC của NT-proBNP lớn hơn AUC của Chỉ số Lee có ý nghĩa thống kê (P=0,0001).

3.3.3.4. So sánh diện tích dưới đường cong ROC của Chỉ Số Lee với việc kết hợp xét nghiệm NT-proBNP và/hoặc hs-CRP trong tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật



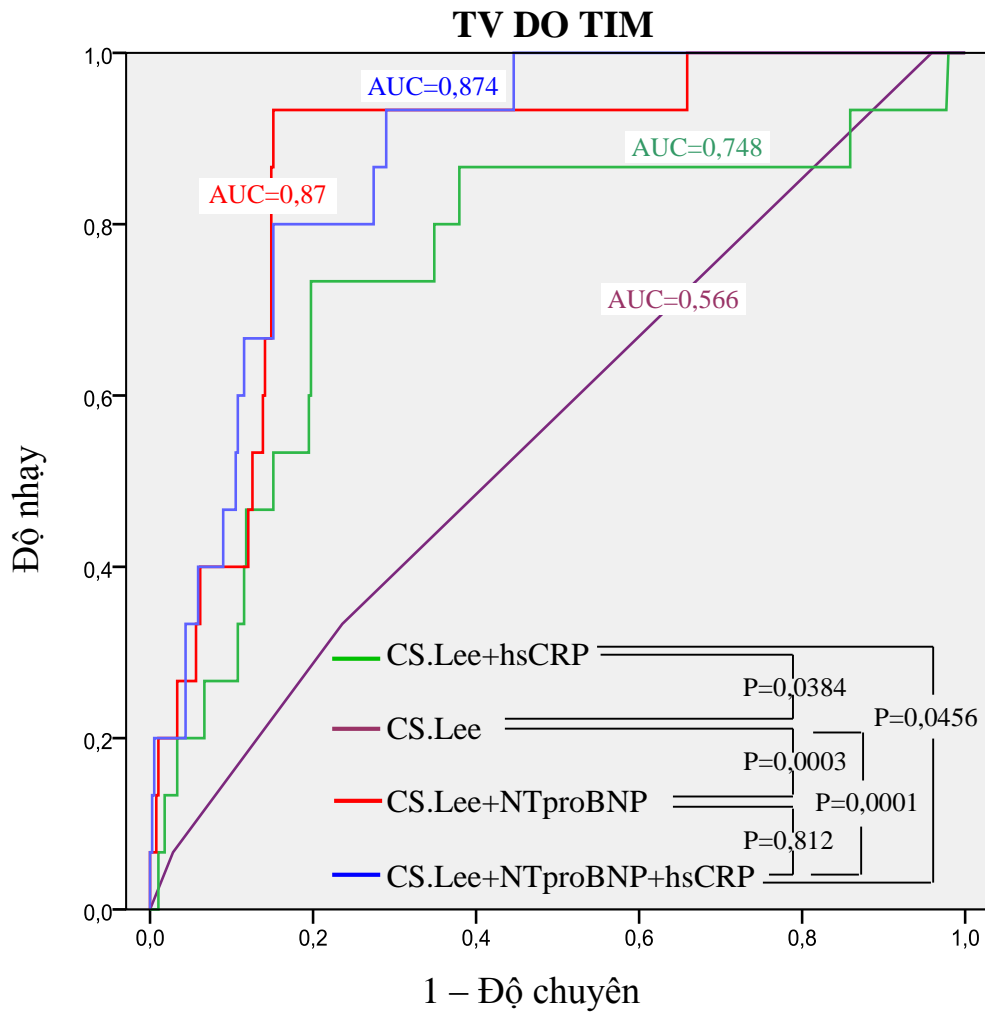
Biểu đồ 3.35: So sánh diện tích dưới đường cong ROC của Chỉ Số Lee với việc kết hợp xét nghiệm NT-proBNP và/hoặc hs-CRP trong tiên đoán BCTMHPC.

Nhận xét: Khi kết hợp Chỉ số Lee với xét nghiệm NT-proBNP hoặc hs-CRP đều cho diện tích dưới đường cong ROC trong tiên đoán BCTMHPC lớn hơn so với Chỉ số Lee đơn thuần (P tương ứng = 0,000; 0,0064).



Biểu đồ 3.36: So sánh diện tích dưới đường cong ROC của Chỉ số Lee với việc kết hợp xét nghiệm NT-proBNP và/hoặc hs-CRP trong tiên đoán biến cố NMCTKTV sau phẫu thuật.

Nhận xét: Khi kết hợp Chỉ số Lee với xét nghiệm NT-proBNP hoặc hs-CRP đều cho diện tích dưới đường cong ROC trong tiên đoán biến cố NMCTKTV sau phẫu thuật lớn hơn so với Chỉ số Lee đơn thuần (P tương ứng = 0,000; 0,0355). Tuy nhiên khi kết hợp cả 3 yếu tố kết quả cũng gần tương đương với kết hợp 2 yếu tố: CS.Lee+NTproBNP (P=0,964).



Biểu đồ 3.37: So sánh diện tích dưới đường cong ROC của Chỉ số Lee với việc kết hợp xét nghiệm NT-proBNP và/hoặc hs-CRP trong tiên đoán biến cố tử vong do tim sau phẫu thuật.

Nhận xét: Khi kết hợp Chỉ số Lee với xét nghiệm NT-proBNP hoặc hs-CRP đều cho diện tích dưới đường cong ROC trong tiên đoán tử vong do tim lớn hơn so với Chỉ số Lee đơn thuần, có ý nghĩa thống kê (P tương ứng = 0,0003; 0,0384). Tuy nhiên khi kết hợp cả 3 yếu tố kết quả cũng gần tương đương với 2 yếu tố: CS.Lee+NTproBNP (P=0,812).

Chương 4: BÀN LUẬN

Trong 15 tháng (từ 01/04/2013 – 02/07/2014), tại 4 khoa (Ngoại Mạch Máu, Ngoại Lồng Ngực, Ngoại Tiêu Hóa, Ngoại Gan – Mật – Tụy) của bệnh viện Chợ Rẫy chúng tôi chọn được 405 trường hợp để đưa vào đoàn hệ nghiên cứu.

4.1 Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm của mẫu nghiên cứu bị ảnh hưởng bởi tiêu chí chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ.

Như chúng ta đã biết, phẫu thuật chương trình nguy cơ thấp hiếm khi bị biến chứng tim mạch sau mổ và trong một thời gian nghiên cứu có hạn do đó chúng tôi chỉ chọn những bệnh nhân phẫu thuật nguy cơ trung bình – cao.

Mặt khác, mục đích chính của nghiên cứu là giúp cho bác sỹ tim mạch có một công cụ khách quan để tiên lượng biến cố tim mạch sau mổ, vì vậy tiêu chí chọn mẫu của chúng tôi là những bệnh nhân có vấn đề về tim mạch, bác sỹ tim mạch được mời khám tiền phẫu có ít nhất một trong các yếu tố nguy cơ tim mạch, như: Tăng HA; ĐTĐ; tiền căn bệnh tim thiếu máu cục bộ; tiền căn suy tim sung huyết; tiền căn bệnh mạch máu não...do đó tỉ lệ các bệnh lý này trong mẫu nghiên cứu cao hơn nhiều so với dân số trải qua phẫu thuật ở các khoa nêu trên.

4.1.1. Giới tính

Trong mẫu nghiên cứu có 227 nam (chiếm tỉ lệ 56%) và có 178 nữ (chiếm tỉ lệ 44%). Tỉ lệ Nam/Nữ=1,27/1. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu khác, như: nghiên cứu của Yun [151] giới nam chiếm tỉ lệ là 51,61%; nghiên cứu của Mahla [99] về phẫu thuật mạch máu tỉ lệ nam giới còn cao

hơn nhiều 77,98%. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Farzi [56] về lĩnh vực phẫu thuật cấp cứu ngoài tim thì nữ chiếm tỉ lệ cao hơn (60,61%).

4.1.2. Tuổi

Mẫu nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi từ 22 – 90 tuổi. Tuổi trung bình của nam là $64,02 \pm 12,12$ tương đương với tuổi trung bình của nữ $64,65 \pm 11,06$ ($P=0,588$).

Tỉ lệ phân bố nam và nữ trong các nhóm tuổi khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($P-\chi^2 = 0,707$).

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $64,3 \pm 11,66$ thấp hơn nghiên cứu của Mahla [99] có tuổi trung bình là 70 ± 9 , nghiên cứu của Yun [151] mẫu có tuổi trung bình là $68 \pm 8,3$. Riêng nghiên cứu của Yeh [150] mẫu có tuổi trung bình 57, thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi.

4.1.3. Một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng khác

- **Tăng huyết áp**

Tăng huyết áp là một trong các tiêu chuẩn chọn mẫu của chúng tôi, tỉ lệ tăng HA trong mẫu nghiên cứu rất cao: 73,83%, cao hơn nghiên cứu của Choi [38] tỉ lệ tăng HA trong nghiên cứu của ông là 60,7%. Tỉ lệ tăng HA trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Mahla [99] có tỉ lệ tăng HA là 75%.

- **Đái tháo đường**

ĐTĐ cũng là một trong những tiêu chuẩn chọn mẫu và là bệnh thường gặp, nên ĐTĐ chiếm tỉ lệ khá cao trong đoàn hệ được tuyển lựa, chỉ sau tăng HA. Tỉ lệ ĐTĐ trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi là 29,38% thấp hơn của Mahla (36%) [99], cao hơn của Choi (17,3%) [38].

ĐTĐ sử dụng insulin trước phẫu thuật chiếm tỉ lệ 8,64% cao hơn của Choi (3,5%) [38].

- **Suy tim sung huyết**

Suy tim sung huyết cũng là một trong những tiêu chí chọn bệnh, nhưng do tỉ lệ mắc trong dân số chung thấp nên trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi suy tim chiếm tỉ lệ thấp 5,93% gần tương đương với nghiên cứu của Mahla 5% [99], còn nghiên cứu của Yun trên các bệnh nhân lớn tuổi tỉ lệ suy tim độ III và IV (NYHA) chiếm đến 12,9% [151].

- **Bệnh tim thiếu máu cục bộ**

Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi, Bệnh tim thiếu máu cục bộ chiếm tỉ lệ 8,15% thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu khác, như: nghiên cứu của Choi 21,6% [38]; của Mahla, riêng tiền căn đau thắt ngực đã là 37% [99].

Lý do có thể là: tiền căn đau thắt ngực khó khai thác, triệu chứng không điển hình và có thể lầm lẫn với nhiều nguyên nhân khác vì thế chúng tôi chỉ ghi nhận có 0,99% trường hợp đang bị đau thắt ngực hoặc sử dụng Nitrat. Đây cũng chính là một trong những điểm làm cho việc sử dụng Chỉ Số Lee còn mang tính chủ quan.

- **Bệnh mạch máu não**

Tiền căn bệnh mạch máu não trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỉ lệ 8,89% tương đương nghiên cứu của Choi 9,3% [38].

Có 1 trường hợp đang theo dõi tiền phẫu thì bị nhồi máu não được chuyển điều trị Nội Thần Kinh và loại khỏi nghiên cứu.

- **Bệnh thận mạn**

Bệnh thận mạn có thể làm ảnh hưởng đến nồng độ NT-proBNP, tuy nhiên để không làm giảm năng lực tiên đoán của Chỉ Số Lee, chúng tôi đã không loại khỏi nghiên cứu những trường hợp có Creatinin huyết thanh tiền phẫu > 2 mg/dL.

Trong một số tính toán chúng tôi đã đưa Creatinin vào phân tích hồi quy logistic đa biến để hiệu chỉnh mức độ ảnh hưởng đến NT-proBNP trong tiên

đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật.

Nồng độ trung bình của Creatinin tiền phẫu trong mẫu nghiên cứu là $0,93 \pm 0,33$ (mg/dL) tương đương nghiên cứu của Choi: $0,9 \pm 0,2$ [38]; còn trong nghiên cứu của Mahla nồng độ Creatinin là: $1,1 \pm 0,2$ [99].

Bảng 4.21: So sánh một số đặc điểm trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu khác

Các đặc điểm	Tần số (%) hoặc Trung bình (ĐLC)			
	Mahla [99] (218)	Yun [151] (279)	Choi [38] (2054)	Chúng tôi (405)
Giới (Nam)	170 (78)	144 (51,6)	1247 (60,7)	227 (56)
Tuổi (Năm)	70 (9)	68 (8,3)	68	64,3 (11,7)
Tăng HA	164 (75,2)	126 (45,2)	1247 (60,7)	299 (73,8)
Đái tháo đường	78 (35,8)	37 (13,3)	355 (17,3)	119 (29,4)
STSH	10 (4,6)	36 (12,9)	62 (3)	24 (5,9)
BTTMCB	-	19 (6,8)	444 (21,6)	33 (8,2)
• TCNMCT	57 (26,1)	-	165 (8)	5 (1,2)
• ĐTN	80 (36,7)	-	270 (13,2)	4 (1)
• PTBC, nông vành	24 (11)	-	304 (14,8)	13 (3,2)
• Q bệnh lý	-	-	111 (5,4)	8 (2)
BMMN	37 (17)	21 (7,5)	188 (9,3)	36 (8,9)
Creatinin (mg/dL)	1,1 (0,2)	0,91 (0,3)	0,9 (0,2)	0,93 (0,33)

ĐLC: độ lệch chuẩn; STSH: tiền căn suy tim sung huyết; BTTMCB: bệnh tim thiếu máu cục bộ; TCNMCT: tiền căn nhồi máu cơ tim; ĐTN: đau thắt ngực; PTBC: Phẫu thuật bắc cầu; BMMN: bệnh mạch máu não.

4.1.4. Các loại phẫu thuật trong mẫu nghiên cứu

Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi chỉ chọn những trường hợp mổ mở: ổ bụng, lồng ngực hoặc phẫu thuật mạch máu trên bẹn và phẫu thuật mạch máu lớn khác (như: phẫu thuật liên quan động mạch đùi, bóc tách nội mạc động mạch cảnh...).

Trong suốt thời gian lấy mẫu theo phương pháp chọn mẫu liên tục, chúng tôi chọn được nhiều nhất là bệnh về phẫu thuật Gan – Mật – Tụy: 147 trường hợp chiếm tỉ lệ 36,3%; kế đến là phẫu thuật Tiêu hóa: 135 trường hợp chiếm tỉ lệ 33,33%. Trên thực tế lâm sàng chúng tôi ghi nhận phẫu thuật tiêu hóa chiếm tỉ lệ cao hơn, tuy nhiên do tỉ lệ mổ nội soi nhiều hơn ngoại Gan – Mật – Tụy nên chúng tôi chọn được số lượng bệnh thấp hơn. Còn phẫu thuật lồng ngực chọn mẫu được tỉ lệ thấp nhất (chỉ có 4,2%), vì hầu hết là mổ nội soi. Phẫu thuật mạch máu chọn được 106 trường hợp (chiếm tỉ lệ 26,17%), biến cố tim mạch hậu phẫu phần lớn xảy ra trong nhóm này.

Phẫu thuật nguy cơ cao theo Chỉ Số Lee là: phẫu thuật ổ bụng, lồng ngực và mạch máu trên bẹn, trong mẫu có 366 trường hợp (chiếm tỉ lệ: 90,37%).

4.1.5. Phân tầng nguy cơ tim mạch theo chỉ số Lee

Tổng hợp các yếu tố nguy cơ tim mạch tiền phẫu ghi nhận được và cho điểm theo tiêu chí của Chỉ số Lee: 1) phẫu thuật nguy cơ cao; 2) bệnh tim thiếu máu cục bộ; 3) suy tim sung huyết; 4) tiền căn bị bệnh mạch máu não; 5) sử dụng insulin trước mổ cho bệnh đái tháo đường và 6) nồng độ creatinine huyết thanh tiền phẫu $> 175 \mu\text{mol/L}$ ($> 2 \text{ mg/dL}$). Mỗi yếu tố cho 1 điểm, kết quả như sau: CS.Lee=0: 16 trường hợp (chiếm 3,95%); CS.Lee=1: 292 trường hợp (72,1%); CS.Lee=2: 85 trường hợp (20,99%); CS.Lee \geq 3: 12 trường hợp (chiếm 2,96%).

❖ So sánh các loại phẫu thuật và phân tầng yếu tố nguy cơ tim mạch tiền phẫu theo Chỉ số Lee trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi so với tác giả Choi [38] (bảng 4.22), cho ta thấy:

➤ Các điểm tương đồng:

- Tỉ lệ phẫu thuật mạch máu và lồng ngực tương đối giống nhau;
- Gây mê toàn thân tỉ lệ gần bằng nhau.

▀ Các điểm khác biệt:

- Chúng tôi không chọn phẫu thuật cấp cứu, còn Choi là 4,5%;
- Phẫu thuật ổ bụng trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỉ lệ cao hơn của tác giả Choi (69,6% so với 24,4%);
- Phẫu thuật đầu – cổ, thần kinh, phẫu thuật khác chúng tôi không chọn còn tác giả Choi là: 45,6%;
- Tỉ lệ phân tầng nguy cơ theo CS.Lee khác nhau giữa nghiên cứu của chúng tôi với Choi, trừ CS.Lee \geq 3 gần tương đồng (3% so với 3,6%).

Bảng 4.22: So sánh các loại phẫu thuật và phân tầng nguy cơ tim mạch tiền phẫu theo Chỉ số Lee trong nghiên cứu của chúng tôi với tác giả Choi

	Tần số (%)	
	Choi [38] (2054)	Chúng tôi (405)
Phẫu thuật mạch máu	531 (25,9)	106 (26,2)
• Động mạch chủ	160 (7,8)	36 (8,9)
• Động mạch trên bẹn	98 (4,8)	31 (7,7)
• Bóc tách nội mạc động mạch cảnh	97 (4,7)	15 (3,7)
• Mạch máu lớn khác	116 (8,6)	24 (5,9)
Phẫu thuật ổ bụng	501 (24,4)	282 (69,6)
Phẫu thuật lồng ngực	85 (4,1)	17 (4,2)
Phẫu thuật khác: đầu-cổ, thần kinh...	936 (45,6)	0
Phẫu thuật nguy cơ cao theo CS.Lee*	844 (41,1)	366 (90,37)
Phẫu thuật cấp cứu	93 (4,5)	0
Gây mê toàn thân	1994 (97,1)	389 (96,1)
Phân tầng nguy cơ theo CS.Lee:		
0	555 (27)	16 (3,9)
1	846 (41,2)	292 (72,1)
2	579 (28,2)	85 (21)
≥ 3	74 (3,6)	12 (3)

* Bao gồm: phẫu thuật ổ bụng, lồng ngực, mạch máu trên bẹn; CS.Lee: Chỉ số Lee.

4.2 Các biến cố tim mạch sau phẫu thuật của mẫu nghiên cứu

4.2.1. Các biến cố tim mạch ở hậu phẫu và mối liên quan của chúng với các loại phẫu thuật

4.2.1.1. *Biến cố tim mạch hậu phẫu chung (BCTMHPC)*

Biến cố tim mạch hậu phẫu chung bao gồm: nhồi máu cơ tim hậu phẫu không tử vong, tử vong do tim, rối loạn nhịp nặng và phù phổi.

Có 63 trường hợp, chiếm tỉ lệ là 15,56%. Tỉ lệ này khá cao, cao hơn cả nghiên cứu của Choi (theo Choi và cộng sự là: 14,1%) [38]. Có thể do chúng tôi không chọn những đối tượng phẫu thuật nguy cơ thấp, như: phẫu thuật vùng đầu-cổ; phẫu thuật Tiền Liệt Tuyến...còn Choi thì lấy hết. Hơn nữa chúng tôi đưa vào mẫu nghiên cứu cả những người có creatinin tiền phẫu > 2mg/dL, yếu tố này là một điểm nguy cơ theo Chỉ Số Lee, còn Choi thì loại trừ.

Tỉ lệ BCTMHPC phân bố theo từng loại phẫu thuật khác nhau có ý nghĩa thống kê ($P-\chi^2 < 0,001$), lần lượt từ cao đến thấp là PTMM: 31,13% > PTHH: 12,59% > PTGMT: 8,16% > PTLN: 5,88%. Thứ tự này tương ứng với sự phân bố nồng độ của NT-proBNP cũng như của hs-CRP từ cao đến thấp trong từng loại phẫu thuật.

Các loại phẫu thuật trong nghiên cứu của chúng tôi, liên quan có ý nghĩa thống kê đến BCTMHPC. Điều này, có thể do tay nghề của phẫu thuật viên, trang thiết bị, kỹ thuật của bệnh viện, đặc biệt quan trọng là bệnh nền của bệnh cần phẫu thuật liên quan đến bệnh lý tim mạch. Ví dụ: phẫu thuật mạch máu sau khi hiệu chỉnh với Lg(NT-proBNP) và các yếu tố khác, có nguy cơ bị biến cố tim mạch hậu phẫu cao gấp 4,4 lần so với phẫu thuật Gan Mật Tụy ($P=0,004$); còn sau khi hiệu chỉnh với hs-CRP và một số yếu tố khác, có nguy cơ bị biến cố tim mạch hậu phẫu cao gấp 5,2 lần so với phẫu thuật Gan Mật Tụy ($P < 0,001$).

4.2.1.2. NMCTKTV

Nhồi máu cơ tim hậu phẫu không tử vong gồm những trường hợp đủ tiêu chuẩn chẩn đoán nhồi máu cơ tim sau phẫu thuật mà không bị tử vong (đã được định nghĩa ở mục 2.3.2.1.).

Có 47 trường hợp bị NMCTKTV chiếm tỉ lệ 11,6%. Tỉ lệ này cao hơn nhiều so với nghiên cứu của Choi (5%). Điều này cũng có thể giải thích với những lý do tương tự như đã được nêu ở biến cố tim mạch hậu phẫu chung. Mặt khác, trong nghiên cứu của chúng tôi dùng hs-Troponin T để tầm soát cũng như chẩn đoán NMCT hậu phẫu, còn Choi dùng Troponin I. Theo tác giả Reichlin T: hs-Troponin T có độ nhạy và độ chuyên rất cao, cao hơn so với Troponin I trong chẩn đoán NMCT [120]. Cũng theo tác giả Reichlin T., giá trị tiên đoán âm của hs-Troponin T về nhồi máu cơ tim lên đến 99% khi có kết quả < 14 ng/L [120].

Trong nghiên cứu của chúng tôi: những bệnh nhân trải qua phẫu thuật, được theo dõi đánh giá tỉ mỉ về tình trạng tim hậu phẫu, bất kỳ lúc nào nếu có triệu chứng nghi ngờ NMCT sẽ được đo điện tâm đồ và lấy máu làm xét nghiệm hs-Troponin T (độc lập với xét nghiệm Troponin I của bác sỹ điều trị); nếu không có triệu chứng gợi ý gì, chúng tôi sẽ lấy máu làm xét nghiệm hs-Troponin T cuối ngày thứ ba sau mổ để tầm soát NMCT hậu phẫu (theo Biccard: 78% NMCT hậu phẫu xảy ra trong 3 ngày đầu tiên sau mổ [28]).

Ngưỡng troponin hậu phẫu trên bách phân vị thứ 99 của giá trị tham chiếu: chúng tôi chọn Troponin T > 14 ng/L (theo: *Roche Diagnostics, Mannheim, Germany*) chứ không chọn Troponin T > 19 ng/L cho người Việt Nam như theo một nghiên cứu mới nhất của các tác giả Gaggin HK., Đặng Vạn Phước, Đỗ Doãn Lợi, Trương Quang Bình và một số cộng sự khác [65]. Vì: thứ nhất, qua nghiên cứu của các tác giả này cho thấy: bách phân vị thứ 99 của Troponin T trong dân số khỏe mạnh ở Mỹ là 15,1 ng/L không khác so

với ở Việt Nam là 19 ng/L ($P=0,25$); thứ nhì, bách phân vị thứ 99 của Troponin T = 19 ng/L chưa được Hội Tim Mạch Việt Nam thông qua, do đó chúng tôi không dùng làm tiêu chuẩn chẩn đoán NMCT; thứ ba, chúng tôi thử dùng ngưỡng này để chẩn đoán, kết quả nghiên cứu cũng không thay đổi.

Tỉ lệ NMCTKTV phân bố theo từng loại phẫu thuật khác nhau có ý nghĩa thống kê ($P-\chi^2 = 0,048$), lần lượt từ cao đến thấp là PTMM: 18,87% > PTHH: 10,37% > PTGMT: 8,16% > PTLN: 5,88%. Thứ tự này tương ứng với sự phân bố nồng độ của NT-proBNP cũng như của hs-CRP từ cao đến thấp trong từng loại phẫu thuật.

4.2.1.3. Tử vong do tim (TV do tim)

Tử vong do tim bao gồm: hậu quả cuối cùng của NMCT, rung thất, bloc tim hoàn toàn; hoặc cái chết đột ngột mà không thể giải thích được bởi bất kỳ biến chứng nào khác sau phẫu thuật và dựa trên biên bản kiểm thảo tử vong.

Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi có 15 trường hợp tử vong do tim chiếm tỉ lệ 3,7% (trong đó có 12 trường hợp NMCT tử vong và 3 trường hợp đột tử). Tỉ lệ tử vong do tim cũng cao hơn nhiều so với nghiên cứu của Choi (0,7%) [38].

Ngoài ra, còn có 3 trường hợp tử vong do nguyên nhân khác: 1 do diễn tiến nặng của bệnh, 1 do suy thận cấp/mạn, 1 choáng nhiễm trùng suy đa tạng. Kết quả tử vong chung là 18 trường hợp (chiếm tỉ lệ 4,44%) cũng cao hơn rất nhiều so với nghiên cứu của Choi (0,97%) [38].

Tử vong do tim chủ yếu xảy ra ở PTMM 12 trường hợp chiếm tỉ lệ 11,32% trong tổng số PTMM, cao hơn so với nghiên cứu của Mahla (7,3%) [99]. Vì, trong PTMM chúng tôi chỉ chọn phẫu thuật mạch máu lớn (động mạch chủ bụng-ngực, mạch máu trên bẹn, mạch máu lớn khác) và ngoài ra chúng tôi chọn những bệnh nhân có kèm theo ít nhất 1 yếu tố nguy cơ tim

mạch như tăng HA, ĐTD, bệnh tim thiếu máu cục bộ, tiền căn suy tim sung huyết...để đưa vào mẫu nghiên cứu.

Còn 3 trường hợp tử vong do tim khác xảy ra trên bệnh lý PTTH, chiếm tỉ lệ 2,22% trong tổng số các trường hợp PTTH. Không thấy trường hợp nào tử vong do tim trong PTGMT và PTLN ở mẫu nghiên cứu.

4.2.1.4. Rối loạn nhịp tim nặng (RLNN)

Rối loạn nhịp tim nặng gồm: rung thất hoặc bloc tim hoàn toàn không tử vong.

Trong mẫu nghiên cứu chỉ có 1 trường hợp rung thất vào ngày thứ 2 sau phẫu thuật đã được điều trị ổn, xuất viện 26 ngày sau phẫu thuật.

4.2.1.5. Phù phổi

Phù phổi: chẩn đoán dựa trên sự kết hợp khám lâm sàng và hình ảnh ứ dịch trên phim X quang ngực thẳng.

Trong mẫu nghiên cứu chỉ có 1 trường hợp dọa phù phổi/tăng HA ở hậu phẫu cắt u gan trái, được điều trị nhẹ nhàng ổn định chỉ với lợi tiểu Furosemide do đó chúng tôi không đưa vào phân tích.

Vấn đề này rất khác xa nghiên cứu của Choi, trong nghiên cứu của ông, phù phổi chiếm tỉ lệ rất cao 12,1% cao nhất trong các biến cố tim mạch sau mổ [38].

4.2.2. Liên quan giữa một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng của mẫu nghiên cứu với các biến cố tim mạch nặng sau phẫu thuật

4.2.2.1. Giới

Khả năng bị biến cố tim mạch hậu phẫu chung giữa nam và nữ khác nhau không có ý nghĩa thống kê với OR=1,23 (KTC 95%: 0,71-2,13; P=0,46).

Theo nghiên cứu của Lee [95], tỉ lệ bị biến cố tim mạch hậu phẫu giữa nam và nữ khác nhau với RR=2,6 (KTC 95%: 1,5-4,6), tuy nhiên khi ông phân tích hồi quy logistic đa biến thì giới tính ảnh hưởng đến biến cố tim

mạch hậu phẫu không có ý nghĩa thống kê và do đó giới tính không được đưa vào Chỉ số Lee.

4.2.2.2. Tuổi

Tuổi có ảnh hưởng đến tất cả các biến cố tim mạch hậu phẫu nặng được khảo sát, tuy nhiên mức độ không cao, thể hiện qua OR: trong BCTMHPC là 1,05 (KTC 95%: 1,02-1,07; P=0,01); trong NMCTKTV là 1,03 (KTC 95%: 1-1,06; P=0,054); trong tử vong do tim là 1,09 (KTC 95%: 1,03-1,15; P=0,04).

Theo nghiên cứu của Lee [95], RR của biến cố tim mạch sau mổ ở nhóm tuổi > 70 so với nhóm tuổi 50-70 là 1,9 (KTC 95%; 1,1-3,2), nhưng khi đưa vào phân tích hồi quy logistic đa biến thì tuổi không ảnh hưởng đến biến cố tim mạch sau mổ nên cũng không được đưa vào Chỉ số Lee.

4.2.2.3. Bệnh tim thiếu máu cục bộ (BTTMCB)

Bệnh tim thiếu máu cục bộ có ảnh hưởng đến tất cả các biến cố tim mạch hậu phẫu nặng được khảo sát, thể hiện qua OR: trong BCTMHPC là 5,63 (KTC 95%: 2,66-11,9; P=0,00); trong NMCTKTV là 4,67 (KTC 95%: 2,09-10,4; P=0,00); trong tử vong do tim là 4,53 (KTC 95%: 1,36-15,1; P=0,01).

Theo Lee [95], đây là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với biến cố tim mạch hậu phẫu.

4.2.2.4. Suy tim sung huyết

Suy tim sung huyết có ảnh hưởng đến tất cả các biến cố tim mạch hậu phẫu nặng được khảo sát, thể hiện qua OR: trong BCTMHPC là 14,21 (KTC 95%: 5,77-35,03; P=0,00); trong NMCTKTV là 12,06 (KTC 95%: 5,02-28,99; P=0,00); trong tử vong do tim là 4,39 (KTC 95%: 1,15-16,77; P=0,03).

Theo Lee [95], đây cũng là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với biến cố tim mạch hậu phẫu.

4.2.2.5. Đái tháo đường có điều trị insulin trước phẫu thuật

Theo Lee [95], ĐTD có điều trị insulin trước phẫu thuật cũng là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với biến cố tim mạch hậu phẫu.

Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, ĐTD có điều trị insulin trước phẫu thuật không ảnh hưởng đến biến cố tim mạch sau mổ, thể hiện qua OR: trong BCTMHPC là 1,35 (KTC 95%: 0,56-3,23; P=0,5); trong NMCTKTV là 1,6 (KTC 95%: 0,63-4,07; P=0,32); trong tử vong do tim là 0,72 (KTC 95%: 0,09-5,67; P=0,76). Có thể do việc dùng insulin ngày nay đã phổ biến, không chỉ tập trung vào đối tượng có đường huyết cao khó kiểm soát hoặc những đối tượng bệnh nặng như lúc trước.

4.2.2.6. Tăng Huyết áp

Tăng huyết áp không ảnh hưởng đến tất cả các biến cố tim mạch nặng sau mổ được khảo sát. Điều này, tương tự như nghiên cứu của Yun [151], Mahla [99] và trong Chỉ số Lee [95] cũng không có yếu tố này. Tuy nhiên, tăng HA nặng có vai trò như là một dấu hiệu hữu ích chỉ điểm cho bệnh mạch vành tiềm ẩn [37] do đó có tăng HA là 1 tiêu chí chọn bệnh của chúng tôi.

4.2.2.7. Tiền căn bệnh mạch máu não

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tiền căn BMMN chỉ ảnh hưởng đến biến cố tử vong do tim ở hậu phẫu với OR=4,07 (KTC 95%: 1,23-13,51; P=0,02). Còn theo tác giả Lee [95], đây là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với biến cố tim mạch hậu phẫu. Có thể do số lượng bệnh nhân bị BMMN trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi thấp nên chưa thấy rõ mối liên quan giữa BMMN với các biến cố tim mạch hậu phẫu khác ngoài tử vong do tim.

4.2.2.8. Creatinin huyết thanh tiền phẫu

Creatinin trong huyết thanh tiền phẫu có ảnh hưởng đến BCTMHPC và tử vong do tim, thể hiện qua OR: trong BCTMHPC là 2,67 (KTC 95%: 1,27-5,63; P=0,01); trong tử vong do tim là 3,62 (KTC 95%: 1,39-9,43; P=0,01).

Creatinin không thấy liên quan đến NMCTKTV với OR=1,57 (KTC 95%: 0,72-3,42; P=0,25) do hs-Troponin T thường tăng ở bệnh nhân có Creatinin cao vì thế kết quả có thể bị ảnh hưởng.

Trong Chỉ số Lee [95], creatinin huyết thanh tiền phẫu > 2 mg/dL là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với biến cố tim mạch hậu phẫu.

4.2.2.9. Rung nhĩ

Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi rung nhĩ không ảnh hưởng đến các biến cố tim mạch sau mổ ($P > 0,05$). Tuy nhiên, như chúng ta đã biết: rung nhĩ tương đối lành tính nhưng có thể là chỉ điểm các bệnh tim mạch tiềm ẩn và có thể gây thiếu máu cơ tim do tăng nhu cầu ôxy cơ tim ở bệnh nhân đã bị bệnh mạch vành mà phải trải qua phẫu thuật ngoài tim.

4.3 Giá trị tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật của NT-proBNP và hs-CRP

4.3.1. Giá trị tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật của NT-proBNP

4.3.1.1. Đặc điểm của nồng độ NT-proBNP trong mẫu nghiên cứu

Nồng độ NT-proBNP trong huyết thanh tiền phẫu của mẫu nghiên cứu của chúng tôi có biên độ dao động rất lớn với giá trị nhỏ nhất là 5 pg/mL, lớn nhất là: 35000 pg/mL; trung bình: 748,81; độ lệch chuẩn: 2831,93 chứng tỏ độ phân tán rất cao, để biểu thị độ tập trung và phân tán trong những trường hợp này người ta thường dùng trung vị và khoảng tứ phân vị; trong nghiên cứu của chúng tôi NT-proBNP có trung vị là: 107,2 (IQR: 50,7-360,35). Kết quả này gần tương tự với nghiên cứu của Choi JH và cộng sự [38] thực hiện trên 2054 bệnh nhân có trung vị của NT-proBNP là 109,3 (IQR: 47-352,8). Giá trị trung vị này thấp hơn của Mahla: 215 (IQR: 83-457) [99]. Lưu ý rằng nghiên cứu của chúng tôi và của Choi chọn mẫu là phẫu thuật ngoài tim nói chung, còn Mahla chỉ chọn những bệnh nhân phẫu thuật mạch máu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ NT-proBNP có phân phối lệch phải (độ xiên: Skewness = 7,75), độ nhọn khá cao (Kurtosis = 72,315) và phép kiểm Kolmogorov-Smirnov có $P=0,000$ nên đây không phải là phân phối chuẩn (biểu đồ 3.2). Để giảm bớt độ xiên và độ nhọn, chúng tôi chuyển các giá trị của nồng độ NT-proBNP trong huyết thanh tiền phẫu sang dạng logarit thập phân, nhằm giúp cho các phép kiểm về sau có độ tin cậy cao hơn.

❖ Liên quan giữa nồng độ NT-proBNP với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng của mẫu nghiên cứu

➤ Giới tính

Nồng độ NT-proBNP trong huyết thanh tiền phẫu và giới tính không tương quan với nhau biểu hiện $R=0,038$ ($P=0,447$).

Trị số trung vị của nồng độ NT-proBNP trong huyết thanh tiền phẫu của mẫu nghiên cứu ở bệnh nhân nữ là 108,4 (51,1-277,5) cao hơn so với nam 106,9 (50-388,2) không có ý nghĩa thống kê ($P=0,885$). Nhưng trong dân số chung, như chúng ta đã biết, nữ khỏe mạnh có nồng độ NT-proBNP cao đáng kể so với nam khỏe mạnh [35]. Có thể do mẫu nhỏ chưa thấy rõ sự khác biệt.

➤ Tuổi

Nồng độ của NT-proBNP khác nhau giữa các nhóm tuổi qua so sánh bằng phép kiểm trung vị, có ý nghĩa thống kê ($P=0,000$). Tuy nhiên, việc so sánh này chỉ nhằm mục đích là cho cái nhìn khái quát chứ ít có ý nghĩa thực tiễn, vì: các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng không đồng nhất giữa các nhóm tuổi. Vì thế chúng tôi không phân tích sâu thêm nữa sự khác nhau giữa từng cặp nhóm tuổi.

Cũng chính vì lý do nêu trên nên trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi không có sự tương quan giữa nồng độ NT-proBNP với tuổi của bệnh nhân ($P=0,192$).

➤ Suy tim sung huyết

Nồng độ của NT-proBNP trong nhóm có STSH có trung vị là 1114 (424,9-3835,5) cao hơn so với nhóm không có STSH: 96,5 (49,2-271) (phép kiểm trung vị có: $P=0,000$). Rất nhiều nghiên cứu đã cho thấy nồng độ NT-proBNP tăng cao ở những bệnh nhân suy tim so với không có suy tim: đầu tiên là nghiên cứu của Hunt PJ và cộng sự thực hiện năm 1997 [83] sau đó một loạt các nghiên cứu tiếp theo như nghiên cứu của Lainchbury JG ở Christchurch [90], của Bayes-Genis ở Barcelona [23] và nghiên cứu PRIDE của Januzzi JL [84] cho thấy nồng độ NT-proBNP tăng cao và song hành với độ nặng của suy tim.

Nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi, STSH có tương quan thuận với nồng độ NT-proBNP trong huyết thanh tiền phẫu của bệnh nhân, mức độ tương quan yếu $R=0,138$ ($P=0,005$) [13], $R^2=0,019$; hệ số hồi quy 1650,8 (bảng 3.13). Điều này có nghĩa là STSH giải thích 1,9% sự thay đổi nồng độ NT-proBNP và có STSH thì NT-proBNP sẽ tăng thêm 1650,8 pg/mL. Còn tương quan yếu có thể do dân số giữa 2 nhóm không đồng nhất về giới tính, tuổi, bệnh thận và các bệnh khác đi kèm.

➤ Bệnh tim thiếu máu cục bộ

Trong nghiên cứu của chúng tôi BTTMCB tương quan thuận yếu với NT-proBNP: $R=0,124$ ($P=0,012$). Hệ số hồi quy 1285,2, nghĩa là có BTTMCB thì NT-proBNP tăng lên 1285,2 pg/mL.

Trung vị của NT-proBNP trong nhóm có BTTMCB là 399 (124,3-902,4) cao hơn so với nhóm không có BTTMCB: 94,4 (49,1-287,1), với $P=0,000$. Như chúng ta đã biết: thiếu máu cơ tim có thể làm tăng sức căng thành khu trú dẫn đến tăng sản xuất NT-proBNP [142].

➤ Creatinin

Nồng độ NT-proBNP trong máu có sự tương quan thuận với creatinin của bệnh nhân, hệ số tương quan $R=0,404$ ($P=0,000$); $R^2=0,163$; Hệ số hồi quy: 3480,2. Nghĩa là: creatinin giải thích tới 16,3% sự thay đổi NT-proBNP; cứ tăng creatinin lên 0,1mg/dL thì NT-proBNP tăng thêm 348,02 pg/mL. Điều này phù hợp với rất nhiều nghiên cứu, như: nghiên cứu của DeFilippi CR và cộng sự [45], của Anwawuddin [18]...tuy nhiên các tác giả này đều tính mối tương quan của NT-proBNP với độ lọc cầu thận chứ không phải với creatinin, vì thế kết quả sẽ là tương quan nghịch.

Trung vị của nồng độ NT-proBNP trong huyết thanh tiền phẫu của nhóm có creatinin ≥ 2 mg/dL là: 5472,1 (448,6-22838,7) cao hơn nhóm creatinin < 2 mg/dL: 104,2 (50,4-314,1) có ý nghĩa thống kê ($P=0,039$). Theo tác giả DeFilippi CR và cộng sự: bệnh nhân có bệnh thận mạn, nồng độ NT-proBNP cao hơn rõ so với bệnh nhân không có bệnh thận mạn. Nhưng, nồng độ NT-proBNP tăng không nhất thiết phản ánh đầy đủ sự giảm độ thanh thải NT-proBNP ở bệnh nhân có bệnh thận mạn, mà nó sẽ song hành với sự hiện diện và độ nặng của bệnh tim ở những bệnh nhân này và giá trị tiên lượng của NT-proBNP đối với bệnh lý tim mạch ở những bệnh nhân bị bệnh thận mạn là không thay đổi [44].

➤ Rung nhĩ

Rung nhĩ tương quan thuận yếu với NT-proBNP: $R=0,098$ ($P=0,049$). Có rung nhĩ thì NT-proBNP tăng lên 1629,9 pg/mL.

Trung vị của NT-proBNP trong nhóm rung nhĩ là 1248 (541-3980) cao hơn so với nhóm không có rung nhĩ: 101,8 (50-298,5), với $P=0,000$.

Như chúng ta đã biết NT-proBNP có nhiều ở nhĩ hơn là thất. Tuy nhiên, với khối cơ thất lớn hơn nên phần lớn NT-proBNP tìm xuất phát từ tâm thất. Vì vậy khi có rung nhĩ, NT-proBNP tăng là phù hợp.

❖ Liên quan giữa nồng độ NT-proBNP trong huyết thanh tiền phẫu với các loại phẫu thuật

Nồng độ trung bình của NT-proBNP phân phối trong các loại phẫu thuật khác nhau có ý nghĩa thống kê $P = 0,01$, lần lượt từ cao đến thấp là PTMM: 1433,36 > PTTH: 616,86 > PTGMT: 452,87 > PTLN: 87,32 (pg/mL). Tuy nhiên, nếu xét riêng từng cặp, thì chỉ có các cặp sau đây là khác nhau có ý nghĩa thống kê: PTMM-PTGMT ($P=0,001$); PTMM-PTLN ($P=0,005$); PTTH-PTLN ($P=0,021$).

Thứ tự phân bố nồng độ NT-proBNP này lại tương ứng với thứ tự tỉ lệ biến cố tim mạch hậu phẫu giữa các loại phẫu thuật (đã được phân tích ở trên). Điều này gợi ý rằng: nồng độ NT-proBNP có thể có mối liên hệ đối với biến cố tim mạch sau mổ.

Để thấy rõ NT-proBNP hay loại phẫu thuật có liên quan đến biến cố tim mạch sau mổ, chúng tôi đưa cả hai vào phân tích hồi quy logistic cùng với một số yếu tố liên quan khác (như: tuổi, giới, Creatinin máu, BTTMCB, STSH). Kết quả cho thấy cả hai đều là yếu tố nguy cơ độc lập đối với BCTMHPC. Trong đó $Lg(NT-proBNP)$ với BCTMHPC có OR hiệu chỉnh là 7,6 (KTC 95%: 4,1 – 14,1; $P<0,001$). Còn các loại phẫu thuật trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi sau khi hiệu chỉnh, chỉ có PTMM có biến cố tim mạch hậu phẫu cao gấp 4,4 lần so với PTGMT ($P=0,004$); còn biến cố tim mạch hậu phẫu trong các loại PTLN, PTTH và PTGMT khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($P=0,8$), có thể do phân tích dưới nhóm cho từng loại phẫu thuật mẫu còn nhỏ chưa thấy rõ sự khác biệt.

4.3.1.2. Giá trị tiên đoán biến cố tim mạch sau mổ của NT-proBNP

Qua kết quả nghiên cứu ta thấy, trung vị của NT-proBNP tiền phẫu ở nhóm có biến cố tim mạch là 691,9 (402,9-2291) cao hơn nhóm không có biến cố tim mạch hậu phẫu 85,6 (46,4-183,5), có ý nghĩa thống kê ($P=0,000$).

Kết quả này cho thấy rằng NT-proBNP có thể có liên quan đến biến cố tim mạch hậu phẫu.

Kế đến chúng tôi nhận thấy: tứ phân vị NT-proBNP và biến cố tim mạch hậu phẫu có mối liên quan **“nồng độ-biến cố”** thể hiện qua phép kiểm khuynh hướng Jonckheere-Terpstra, có ý nghĩa thống kê ở tất cả các biến cố tim mạch hậu phẫu được khảo sát ($P=0,000$).

Tiếp theo, phân tích thêm một bước cao hơn nữa về mối liên hệ giữa nồng độ NT-proBNP và biến cố tim mạch hậu phẫu, chúng tôi thu được một số kết quả như sau:

➤ Phân tích hồi quy logistic đơn biến giữa $Lg(NT\text{-}proBNP)$ với BCTMHPC thu được $OR=8,9$ (KTC95%: 5,3-15,2; $P<0,001$), và có sự liên hệ gần như tuyến tính giữa $Lg(NT\text{-}proBNP)$ với xác suất tiên đoán BCTMHPC ($R^2=0,847$; $P=0,000$). Điều này có nghĩa là: cứ tăng $Lg(NT\text{-}proBNP)$ lên 1 đơn vị (ứng với nồng độ $NT\text{-}proBNP=10^1$ pg/mL) thì khả năng bị BCTMHPC tăng lên $8,9*1$ lần.

➤ Tương tự giữa $Lg(NT\text{-}proBNP)$ với NMCTKTV có $OR=5,3$ (KTC 95%: 3,3-8,6; $P<0,001$), và cũng có sự liên hệ gần như tuyến tính giữa $Lg(NT\text{-}proBNP)$ với xác suất tiên đoán NMCTKTV ($R^2=0,824$; $P=0,000$). Điều này có nghĩa là: cứ tăng NT-proBNP lên 10^1 pg/mL thì khả năng bị NMCTKTV tăng lên $5,3*1$ lần.

➤ Giữa $Lg(NT\text{-}proBNP)$ với tử vong do tim có $OR=5,7$ (KTC 95%: 2,9-11,5; $P<0,001$), và cũng có sự liên hệ gần như tuyến tính giữa $Lg(NT\text{-}proBNP)$ với xác suất tiên đoán tử vong do tim ($R^2=0,634$; $P=0,000$). Cứ tăng nồng độ NT-proBNP lên 10^1 pg/mL thì khả năng bị tử vong do tim tăng lên $5,7*1$ lần.

Tuy nhiên, như chúng tôi đã phân tích ở các phần trên, NT-proBNP và các biến cố tim mạch hậu phẫu có rất nhiều yếu tố tác động ảnh hưởng đến

chúng, vì vậy để làm giảm tác động của các yếu tố gây nhiễu chúng tôi tiếp tục đưa các yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa đã được biết vào phân tích hồi quy logistic đa biến, kết quả như sau:

➤ Môi liên quan giữa Lg(NT-proBNP) với BCTMHPC sau khi đưa các yếu tố khác (như: tuổi, giới, Creatinin huyết, BTTMCB, STSH, loại phẫu thuật) vào hiệu chỉnh bằng phân tích hồi quy logistic đa biến được OR hiệu chỉnh là 7,6 (KTC 95%: 4,1 – 14,1; $P < 0,001$).

➤ Môi liên quan giữa Lg(NT-proBNP) với NMCTKTV sau khi hiệu chỉnh được OR hiệu chỉnh là 4,7 (KTC 95%: 2,6-8,3; $P < 0,001$).

➤ Môi liên quan giữa Lg(NT-proBNP) với tử vong do tim sau khi hiệu chỉnh được OR hiệu chỉnh là 4,1 (KTC 95%: 1,6-10,3; $P = 0,003$).

Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến, môi liên quan giữa NT-proBNP với các biến cố tim mạch hậu phẫu không giảm bao nhiêu, vẫn còn ý nghĩa thống kê rất mạnh. Như vậy có thể nói: nồng độ NT-proBNP là yếu tố độc lập tiên đoán biến cố tim mạch sau mổ.

Bước cuối cùng để xác định giá trị của NT-proBNP trong tiên đoán các biến cố tim mạch hậu phẫu chúng tôi tính diện tích dưới đường cong ROC, tìm điểm cắt, độ nhạy, độ chuyên, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm,...Kết quả đạt được: NT-proBNP có khả năng tiên đoán các biến cố tim mạch hậu phẫu tốt (AUC: 0,836 – 0,869; $P = 0,000$). So sánh với kết quả của các tác giả khác như sau

Bảng 4.23: So sánh AUC, điểm cắt, độ nhạy, độ chuyên, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của NT-proBNP trong tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu ngoài tim giữa nghiên cứu của chúng tôi với một số tác giả khác.

	Yun [151]	Borges [30]	Chúng tôi		
	(n=279)	(n=141)	BCTMHPC	NMCTKTV	TV DO TIM
AUC	0,855	0,67	0,869	0,837	0,869
(KTC; P)	(<0,001)	(0,52-0,8)†	(<0,001)	(<0,001)	(<0,001)
Điểm cắt *	201	917	370	370	490
Độ nhạy	80%	65%	80,95%	76,6%	93,33%
Độ chuyên	81%	73%	86,55%	82,96%	82,82%
PPV		24%	52,58%	37,11%	17,28%
NPV		94%	96,1%	96,43%	99,96%

† KTC: Khoảng tin cậy 95%; * Đơn vị tính: pg/mL; BCTMHPC: biến cố tim mạch hậu phẫu chung; NMCTKTV: nhồi máu cơ tim hậu phẫu không tử vong; TV do tim: tử vong do tim ở hậu phẫu; AUC: diện tích dưới đường cong; PPV: giá trị tiên đoán dương; NPV: giá trị tiên đoán âm.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, nếu như kết quả xét nghiệm NT-proBNP tiền phẫu trả về < 490 pg/mL thì bệnh nhân có thể yên tâm mổ được mà không sợ bị tử vong: 99,96%.

Với những kết quả phân tích như trên chúng ta thấy rằng: NT-proBNP có giá trị trong tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu ngoài tim.

❖ Bàn luận điểm cắt theo tuổi

Tuổi liên quan đến biến cố tim mạch sau phẫu thuật, thể hiện:

Nồng độ NT-proBNP phân bố khác nhau theo nhóm tuổi, có ý nghĩa thống kê P=0,000 (Bảng 3.14).

Khi phân tích hồi quy logistic đơn biến tuổi có liên quan với BCTMHPC (OR: 1,05; KTC 95%: 1,05-1,07; P=0,01).

Khi phân tích hồi quy logistic đa biến, nhóm tuổi là yếu tố độc lập có ý

nghĩa tiên đoán BCTMHPC với OR: 1,4 (KTC 95%: 1,0-1,9; P=0,05)

Vì vậy, chúng tôi tìm điểm cắt của NT-proBNP riêng cho từng nhóm tuổi. Tuy nhiên, nếu phân nhóm quá nhỏ sẽ không có ý nghĩa thống kê. Nên, chúng tôi chỉ phân thành hai nhóm < 50 tuổi và ≥ 50 tuổi.

Khi chia thành hai nhóm ta thấy khả năng tiên đoán biến BCTMHPC của NT-proBNP ở mỗi nhóm vẫn cao, thể hiện:

➤ Ở nhóm ≥ 50 tuổi: AUC=0,858 (KTC 95%: 0,82-0,89; P<0,001); điểm cắt theo chỉ số Youden của NT-proBNP là 370 pg/mL; khi đó xét nghiệm có: độ nhạy là 80%, độ chuyên: 85,5%.

➤ Ở nhóm < 50 tuổi: AUC=0,992 (KTC 95%: 0,9-1; P<0,001). Tỷ lệ BCTMHPC ở nhóm này quá thấp (chỉ có 3 trường hợp, do phân tích dưới nhóm mẫu nhỏ) vì thế không thể xác định được điểm cắt của NT-proBNP.

Tóm lại kết quả này chỉ có giá trị tham khảo, vì: thiết kế ban đầu là tiên đoán BCTMHPC, còn đây là phân tích dưới nhóm, dù có ý nghĩa thống kê nhưng giá trị của nó trong nghiên cứu thấp.

4.3.2. Giá trị tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật của hs-CRP

4.3.2.1. Đặc điểm của nồng độ hs-CRP trong mẫu nghiên cứu

Nồng độ hs-CRP trong huyết thanh tiền phẫu của mẫu nghiên cứu có giá trị nhỏ nhất là 0,08 (mg/L); lớn nhất là 267,9 (mg/L); trung bình: 32,1; độ lệch chuẩn: 46,51 chứng tỏ độ phân tán rất cao, để biểu thị độ tập trung và phân tán trong những trường hợp này người ta thường dùng trung vị và khoảng tứ phân vị; trong nghiên cứu của chúng tôi hs-CRP có trung vị là: 11,37 (mg/L); khoảng tứ phân vị: 2,94-38. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Choi JH và cộng sự [38] thực hiện trên 2054 bệnh nhân có trung vị của hs-CRP là 2; khoảng tứ phân vị là 0,7-8.

Trong mẫu nghiên cứu, nồng độ hs-CRP có phân phối lệch phải (độ xiên: Skewness = 2,02), độ nhọn tương đối cao (Kurtosis = 3,84) và phép kiểm

Kolmogorov-Smirnov có $P=0,000$ nên đây không phải là phân phối chuẩn (biểu đồ 3.15). Để giảm bớt độ xiên và độ nhọn, chúng tôi chuyển các giá trị của nồng độ hs-CRP trong huyết thanh tiền phẫu sang dạng logarit thập phân, nhằm giúp cho các phép kiểm về sau có độ tin cậy cao hơn.

❖ Liên quan giữa nồng độ hs-CRP trong huyết thanh tiền phẫu với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng của mẫu nghiên cứu

➤ Giới tính

Nồng độ hs-CRP trong huyết thanh tiền phẫu và giới tính không có tương quan với nhau biểu hiện hệ số tương quan $R=0,047$ ($P=0,348$).

Trị số trung vị của nồng độ hs-CRP trong huyết thanh tiền phẫu của mẫu nghiên cứu ở bệnh nhân nam là 12,1 (3,4-41,9) cao hơn so với nữ 8,9 (2,4-36,3) không có ý nghĩa thống kê ($P=0,391$). Điều này phù hợp với Y văn: ý nghĩa lâm sàng của CRP không đặc hiệu cho giới tính; Tuy nhiên theo nghiên cứu của tác giả Khera và cộng sự cho rằng nồng độ CRP trong huyết thanh ở phụ nữ khỏe mạnh có xu hướng cao hơn nam giới [88].

➤ Tuổi

Tuổi tương quan thuận yếu với hs-CRP: $R=0,015$ ($P=0,035$); $R^2=0,011$. Nghĩa là tuổi giải thích 1,1% sự thay đổi nồng độ hs-CRP. Điều này phù hợp với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới [124], [125].

Trung vị của nồng độ hs-CRP không khác nhau giữa các nhóm tuổi qua phép kiểm trung vị ($P=0,763$).

➤ Bệnh tim thiếu máu cục bộ

Trong nghiên cứu của chúng tôi tiền căn BTTMCB không tương quan với hs-CRP ($P=0,07$).

Trung vị của nồng độ hs-CRP trong nhóm có tiền căn BTTMCB là 24,5 (2,1-95,5) cao hơn so với nhóm không có tiền căn BTTMCB: 10,6 (3-36,8) nhưng không có ý nghĩa thống kê ($P=0,269$). Có thể do đối tượng của nhóm

có tiền căn BTTMCB trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi ít (33 trường hợp) nên chưa thấy rõ sự khác biệt. Hơn nữa, giữa hai nhóm đối tượng cũng không đồng nhất, có nhiều yếu tố khác làm ảnh hưởng kết quả so sánh này.

➤ Đái tháo đường

Nhiều công trình nghiên cứu nhận thấy nồng độ CRP ở người đái tháo đường cao hơn người bình thường, nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi thì trung vị của nồng độ hs-CRP ở người có tiền căn bị đái tháo đường là 10,5 (3,6-31,6) không khác so với người không bị đái tháo đường: 11,4 (2,4-42,5), với $P=0,852$, có thể do mẫu nhỏ chưa thấy rõ sự khác biệt.

➤ Tăng huyết áp

Nồng độ hs-CRP và bệnh tăng huyết áp trong mẫu nghiên cứu không có tương quan với nhau ($P=0,151$).

Trung vị của nồng độ hs-CRP trong nhóm có tăng huyết áp là 11,9 (2,6-45,8) cao hơn so với nhóm không tăng huyết áp 8,7 (3,2-29,2), nhưng không có ý nghĩa thống kê ($P=0,418$).

➤ Tiền căn bệnh mạch máu não

Như chúng ta đã biết, xơ vữa động mạch là nguyên nhân phổ biến nhất của đột quỵ, sự phát triển của xơ vữa động mạch không chỉ gắn liền với rối loạn lipid máu, mà còn liên quan chặt chẽ với viêm. CRP là một chỉ điểm viêm hệ thống, có thể dự đoán những gánh nặng của xơ vữa động mạch [87]. Ngoài ra, có vài nghiên cứu cho thấy nồng độ CRP liên quan với tổn thương chất trắng gợi ý sự tham gia quá trình viêm trong sinh bệnh học của bệnh mạch máu não [144].

Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi, tiền căn BMMN có tương quan thuận yếu với nồng độ hs-CRP, hệ số tương quan $R=0,129$, mức ý nghĩa thống kê $P=0,01$ và $R^2=0,017$ tức là tiền căn BMMN giải thích 1,7% sự thay đổi nồng độ hs-CRP trong máu bệnh nhân.

Trung vị của nồng độ hs-CRP trong nhóm có tiền căn BMMN là 35,3 (5,9-86,8) cao hơn so với nhóm không tiền căn BMMN 10,5 (2,8-32,2) có ý nghĩa thống kê ($P=0,05$).

❖ **Liên quan giữa nồng độ hs-CRP trong huyết thanh tiền phẫu với các loại phẫu thuật**

Nồng độ trung bình của hs-CRP trong các loại phẫu thuật khác nhau có ý nghĩa thống kê $P = 0,018$, lần lượt từ cao đến thấp là PTMM: 51,2 > PTTH: 27,3 > PTGMT: 24,2 > PTLN: 19,23 (mg/L). Tuy nhiên, nếu xét riêng từng cặp, thì chỉ có các cặp sau đây là khác nhau có ý nghĩa thống kê: PTMM-PTTH ($P=0,04$); PTMM-PTGM ($P=0,003$); PTMM-PTLN ($P=0,046$). Thứ tự phân bố nồng độ hs-CRP này tương ứng với tỉ lệ biến cố tim mạch hậu phẫu ở các nhóm phẫu thuật. Điều này gợi ý rằng nồng độ hs-CRP có thể liên quan đến biến cố tim mạch sau mổ.

Để thấy rõ hs-CRP hay loại phẫu thuật có liên quan đến biến cố tim mạch sau mổ, chúng tôi đưa cả hai vào phân tích hồi quy logistic cùng với một số yếu tố liên quan khác (như: tuổi, giới, tiền căn BMMN). Kết quả cho thấy cả hai đều là yếu tố nguy cơ độc lập đối với BCTMHPC. Trong đó $Lg(\text{hs-CRP})$ với BCTMHPC có OR hiệu chỉnh là 2,3 (KTC 95%: 1,5 – 3,5; $P<0,001$). Còn các loại phẫu thuật trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi sau khi hiệu chỉnh, chỉ có PTMM có biến cố tim mạch hậu phẫu cao gấp 5,2 lần so với PTGMT ($P<0,001$); còn biến cố tim mạch hậu phẫu trong các loại PTLN, PTTH và PTGMT khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($P>0,2$), có thể do phân tích dưới nhóm cho từng loại phẫu thuật nên mẫu nhỏ chưa thấy rõ sự khác biệt.

4.3.2.2. Giá trị tiên đoán biến cố tim mạch sau mổ của hs-CRP

Cũng tương tự như NT-proBNP, trung vị của nồng độ hs-CRP trong huyết thanh tiền phẫu ở nhóm có biến cố tim mạch 30,6 (9,8-106,8) cao hơn

nhóm không có biến cố tim mạch hậu phẫu 8,9 (2,4-29,5), có ý nghĩa thống kê ($P=0,000$).

Tứ phân vị hs-CRP và biến cố tim mạch hậu phẫu có mối liên quan **“nồng độ-biến cố”** thể hiện qua phép kiểm khuynh hướng Jonckheere-Terpstra, có ý nghĩa thống kê ($P<0,00$).

Phân tích thêm một bước cao hơn nữa về mối liên hệ giữa nồng độ hs-CRP và biến cố tim mạch hậu phẫu, chúng tôi thu được một số kết quả sau:

➤ Phân tích hồi quy logistic đơn biến giữa $Lg(\text{hs-CRP})$ với BCTMHPC thu được $OR=2,7$ (KTC95%: 1,8-4,1; $P<0,001$), và có sự liên hệ gần như tuyến tính giữa $Lg(\text{hs-CRP})$ với xác suất tiên đoán BCTMHPC ($R^2=0,923$; $P=0,000$). Điều này có nghĩa là: cứ tăng $Lg(\text{hs-CRP})$ lên 1 đơn vị (ứng với nồng độ hs-CRP= 10^1 mg/L) thì khả năng bị BCTMHPC tăng lên $2,7*1$ lần.

➤ Tương tự giữa $Lg(\text{hs-CRP})$ với NMCTKTV có $OR=2,5$ (KTC 95%: 1,6-3,9; $P<0,001$), và cũng có sự liên hệ gần như tuyến tính giữa $Lg(\text{hs-CRP})$ với xác suất tiên đoán NMCTKTV ($R^2=0,922$; $P=0,000$). Điều này có nghĩa là: cứ tăng hs-CRP lên 10^1 mg/L thì khả năng bị NMCTKTV tăng lên $2,5*1$ lần.

➤ Giữa $Lg(\text{hs-CRP})$ với biến cố tử vong do tim có $OR=3,4$ (KTC 95%: 1,4-8; $P=0,006$), và cũng có sự liên hệ gần như tuyến tính giữa $Lg(\text{hs-CRP})$ với xác suất tiên đoán tử vong do tim ($R^2=0,832$; $P=0,000$). Cứ tăng nồng độ hs-CRP lên 10^1 mg/L thì khả năng bị TV do tim tăng lên $3,4*1$ lần.

Như chúng tôi cũng đã phân tích ở các phần trên, hs-CRP và các biến cố tim mạch hậu phẫu có rất nhiều yếu tố tác động ảnh hưởng đến chúng, vì vậy để hạn chế sự ảnh hưởng của các yếu tố gây nhiễu chúng tôi tiếp tục đưa các yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê đã được biết vào phân tích hồi quy logistic đa biến, kết quả như sau:

➤ Mọi liên quan giữa Lg(hs-CRP) với BCTMHPC sau khi đưa các yếu tố khác (như: tuổi, giới, tiền căn BMMN, loại phẫu thuật) vào hiệu chỉnh bằng phân tích hồi quy logistic đa biến được OR hiệu chỉnh là 2,3 (KTC 95%: 1,5 – 3,5; $P < 0,001$).

➤ Mọi liên quan giữa Lg(hs-CRP) với NMCTKTV sau khi hiệu chỉnh được OR hiệu chỉnh là 2,2 (KTC 95%: 1,4-3,6; $P = 0,001$).

➤ Mọi liên quan giữa Lg(hs-CRP) với tử vong do tim sau khi hiệu chỉnh được OR hiệu chỉnh là 2,3 (KTC 95%: 1-5,5; $P = 0,05$).

Sau khi phân tích hồi quy logistic đa biến, mọi liên quan giữa hs-CRP với các biến cố tim mạch sau phẫu thuật vẫn có ý nghĩa thống kê. Như vậy có thể nói: nồng độ hs-CRP tiền phẫu là yếu tố độc lập tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật.

Cuối cùng để xác định giá trị của hs-CRP trong tiên đoán các biến cố tim mạch sau phẫu thuật chúng tôi đi tìm diện tích dưới đường cong ROC. Kết quả hs-CRP có khả năng tiên đoán các biến cố tim mạch sau phẫu thuật đạt mức độ trung bình-khá (AUC: 0,669-0,74, $P = 0,000$). So sánh với các tác giả khác như sau

Bảng 4.24: So sánh AUC, điểm cắt, độ nhạy, độ chuyên, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của hs-CRP trong tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu ngoài tim giữa nghiên cứu của chúng tôi với một số tác giả khác

	Martins [106] (n=101)	Chúng tôi (n=405)		
	NMCTKTV	BCTMHPC	NMCTKTV	TV DO TIM
AUC (KTC 95%)	0,85 (0,74-0,96)	0,691 (0,64-0,74)	0,669 (0,62-0,71)	0,74 (0,69-0,78)
Điểm cắt *	10	24,5	9,5	20
Độ nhạy	100%	58,73%	74,47%	86,67%
Độ chuyên	67,7%	71,05%	49,72%	64,62%
PPV	13,9%	27,21%	16,28%	8,61%
NPV	100%	90,33%	93,68%	99,21%

* Đơn vị tính: mg/L; BCTMHPC: biến cố tim mạch hậu phẫu chung; NMCTKTV: nhồi máu cơ tim hậu phẫu không tử vong; TV do tim: tử vong do tim ở hậu phẫu; AUC: diện tích dưới đường cong; KTC95%: Khoảng tin cậy 95%; PPV: giá trị tiên đoán dương; NPV: giá trị tiên đoán âm.

Mối liên quan giữa hs-CRP trong huyết thanh tiền phẫu với NMCTKTV trong nghiên cứu của chúng tôi có điểm cắt tương tự của Martins, tuy nhiên diện tích dưới đường cong, độ nhạy, độ chuyên trong nghiên cứu của chúng tôi đều thấp hơn của Martins. Lưu ý rằng, Martins chỉ nghiên cứu trên đối tượng phẫu thuật mạch máu, còn chúng tôi là phẫu thuật ngoài tim nói chung.

Với những kết quả phân tích như trên chúng ta thấy rằng: hs-CRP có giá trị tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu ngoài tim.

4.3.3. Hiệu quả của kết hợp Chỉ số Lee với NT-proBNP và/hoặc hs-CRP trong tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật

4.3.3.1. Trong biến cố tim mạch hậu phẫu chung (BCTMHPC)

❖ So sánh RR

Qua kết quả nghiên cứu thể hiện trong bảng 3.20 cho ta thấy:

➤ Xét theo điểm cắt của mỗi yếu tố thì: RR của NT-proBNP với BCTMHPC là 13,4 (KTC 95%: 9,1-17,6; P=0,000) cao nhất; kế đến là của hs-CRP: 2,8 (KTC 95%: 1,8-4,1; P=0,000) và của Chỉ số Lee: 2,5 (KTC 95%: 1,1-3,7; P=0,000). Tất cả đều có ý nghĩa thống kê.

➤ Kết hợp 2 điểm cắt của các yếu tố:

- Khi kết hợp Chỉ số Lee với hs-CRP hoặc NT-proBNP đều cho RR cao hơn so với Chỉ số Lee đơn thuần.

- Khi kết hợp NT-proBNP với hs-CRP cho RR cao nhất.

➤ Kết hợp 3 điểm cắt của các yếu tố:

- Cho RR cao hơn CS.Lee+hsCRP và tương đương so với CS.Lee+NTproBNP.

- Tuy nhiên khi kết hợp cả 3 điểm cắt làm cho RR giảm thấp hơn so với khi kết hợp 2 điểm cắt của NT-proBNP và hs-CRP, do điều kiện gắt gao hơn, số đối tượng giảm xuống.

❖ ***So sánh diện tích dưới đường cong ROC trong tiên đoán BCTMHPC của Chỉ số Lee, hs-CRP và NT-proBNP***

Trong tiên đoán BCTMHPC: AUC của NT-proBNP là 0,869: có giá trị tốt; AUC của hs-CRP là 0,691 và của Chỉ số Lee là 0,626 có giá trị trung bình. AUC của NT-proBNP là cao nhất, cao hơn so với AUC của hs-CRP và của Chỉ số Lee có ý nghĩa thống kê (P=0,000); còn AUC của hs-CRP không khác so với AUC của Chỉ số Lee (P=0,24) (biểu đồ 3.32). Tuy nhiên so sánh này chỉ có tính chất tham khảo, vì thiết kế nghiên cứu của chúng tôi khác của Lee (AUC trong tiên đoán biến cố tim mạch hậu phẫu của Chỉ số Lee ở nghiên cứu gốc là 0,777 [95]); hơn nữa, 6 yếu tố trong Chỉ số Lee là 6 yếu tố nguy cơ tim mạch, trong khi NT-proBNP và hs-CRP được biết như là những chất chỉ dấu bệnh lý tim mạch.

Khi kết hợp Chỉ số Lee với hs-CRP hoặc NT-proBNP đều làm tăng giá trị tiên đoán so với Chỉ số Lee đơn thuần: AUC của Chỉ số Lee là 0,626 nhỏ hơn của CS.Lee+hsCRP: 0,73 có ý nghĩa thống kê ($P=0,0064$); nhỏ hơn của CS.Lee+NTproBNP: 0,873 ($P=0,000$) (biểu đồ 3.35).

Khi kết hợp 3 yếu tố thì cho AUC cao nhất 0,874, tuy nhiên nó không cao hơn so với AUC của CS.Lee+NTproBNP ($P=0,93$).

4.3.3.2. Trong nhồi máu cơ tim không tử vong (NMCTKTV)

❖ So sánh RR

Kết quả nghiên cứu thể hiện trong bảng 3.20 cho ta thấy:

➤ Xét theo điểm cắt của mỗi yếu tố thì: RR của NT-proBNP với NMCTKTV là 10,4 (KTC 95%: 6,2-15,4; $P=0,000$) cao nhất; kế đến là của Chỉ số Lee: 3 (KTC 95%: 1,8-4,7; $P=0,000$) và của hs-CRP: 2,6 (KTC 95%: 1,4-4,4; $P=0,003$). Tất cả đều có ý nghĩa thống kê.

➤ Kết hợp 2 điểm cắt của các yếu tố:

- Khi kết hợp Chỉ số Lee với hs-CRP hoặc NT-proBNP đều cho RR cao hơn so với Chỉ số Lee đơn thuần.

- Khi kết hợp NT-proBNP với hs-CRP cho RR cao nhất.

➤ Kết hợp 3 điểm cắt của các yếu tố: cho RR cao hơn CS.Lee+hsCRP, nhưng thấp hơn so với hsCRP+NTproBNP và CS.Lee+NTproBNP.

❖ So sánh diện tích dưới đường cong ROC trong tiên đoán NMCTKTV của Chỉ số Lee, hs-CRP, NT-proBNP

Trong tiên đoán NMCTKTV: AUC của NT-proBNP là 0,837: có giá trị tốt; AUC của hs-CRP là 0,669 và của Chỉ số Lee là 0,641 có giá trị trung bình. AUC của NT-proBNP là cao nhất, cao hơn so với AUC của hs-CRP và của Chỉ số Lee có ý nghĩa thống kê ($P=0,000$) (biểu đồ 3.33).

Khi kết hợp Chỉ số Lee với hs-CRP hoặc NT-proBNP đều làm tăng giá trị tiên đoán NMCTKTV của Chỉ số Lee: AUC của Chỉ số Lee đơn thuần là

0,641 nhỏ hơn của CS.Lee+hsCRP: 0,727 có ý nghĩa thống kê ($P=0,0355$); nhỏ hơn của CS.Lee+NTproBNP: 0,845 ($P=0,000$).

Kết hợp 3 yếu tố thì cho AUC cao nhất: 0,845, tuy nhiên nó không khác so với AUC khi kết hợp chỉ 2 yếu tố CS.Lee+NTproBNP ($P=0,964$) (biểu đồ 3.36).

4.3.3.3. Trong tử vong do tim (TV do tim)

❖ So sánh RR

Qua kết quả nghiên cứu thể hiện trong bảng 3.20 cho ta thấy:

➤ Xét theo điểm cắt của mỗi yếu tố thì: RR của NT-proBNP với TV do tim là 56,3 (KTC 95%: 8,5-204; $P=0,000$) cao nhất, tuy nhiên khoảng tin cậy 95% dao động rất rộng từ 8,5 đến 204 chứng tỏ mẫu còn nhỏ số lượng tử vong còn ít do đó độ tin cậy không cao; kể đến RR của hs-CRP với TV do tim là 10,9 (KTC 95%: 2,6-37,7; $P=0,001$); riêng RR của Chỉ số Lee với TV do tim là 1,6 không có ý nghĩa thống kê (KTC 95%: 0,55-4,3; $P=0,39$).

➤ Kết hợp 2 điểm cắt của các yếu tố:

- Khi kết hợp Chỉ số Lee với hs-CRP hoặc NT-proBNP đều cho RR cao hơn so với Chỉ số Lee đơn thuần.
- Khi kết hợp NT-proBNP với hs-CRP cho RR cao nhất.

➤ Kết hợp 3 điểm cắt của các yếu tố: cho RR cao hơn khi kết hợp 2 điểm cắt của Chỉ số Lee với hs-CRP hoặc NTproBNP, nhưng thấp hơn so với hsCRP+NTproBNP.

❖ So sánh diện tích dưới đường cong ROC trong tiên đoán tử vong do tim của Chỉ số Lee, hs-CRP, NT-proBNP

AUC trong tiên đoán tử vong do tim của NT-proBNP là 0,869 (KTC 95%: 0,832-0,9): có giá trị tiên lượng tốt; của hs-CRP là 0,74 có giá trị tiên lượng khá và của Chỉ số Lee là 0,566 có giá trị tiên lượng yếu (biểu đồ 3.34).

Khi kết hợp Chỉ số Lee với hs-CRP hoặc NT-proBNP đều làm tăng giá trị tiên đoán của Chỉ số Lee: AUC trong tiên đoán TV do tim của Chỉ số Lee là 0,566 nhỏ hơn của CS.Lee+hsCRP: 0,748 có ý nghĩa thống kê ($P=0,0384$); nhỏ hơn của CS.Lee+NTproBNP: 0,87 ($P=0,0003$).

Khi kết hợp 3 yếu tố thì cho AUC cao nhất 0,874, tuy nhiên nó không cao hơn so với AUC khi kết hợp chỉ với 2 yếu tố CS.Lee+NTproBNP ($P=0,812$) (biểu đồ 3.37).

Một số hạn chế của đề tài

- Phân khai thác bệnh sử và tiền căn mang tính chủ quan, làm cho Chỉ số Lee giảm độ chính xác.
- Nghiên cứu được thực hiện trên các đối tượng tương đối rộng (phẫu thuật ngoài tim chương trình nói chung) do đó mẫu tương đối không đồng nhất, nếu phân tích dưới nhóm thì quá nhỏ không có ý nghĩa.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 405 trường hợp trải qua phẫu thuật ngoài tim theo chương trình tại bệnh viện Chợ Rẫy, thời gian từ 01/04/2013 – 02/07/2014, chúng tôi thu được một số kết quả sau:

1. NT-proBNP có giá trị tốt trong tiên đoán các biến cố tim mạch cho bệnh nhân trải qua phẫu thuật ngoài tim, thể hiện:

➤ Nồng độ trung vị của NT-proBNP (pg/mL) ở nhóm có biến cố tim mạch hậu phẫu cao hơn nhóm không có biến cố: 691,9 (IQR: 402,9-2291) so với 85,6 (IQR: 46,4-183,5), $P=0,000$.

➤ Tứ phân vị NT-proBNP và biến cố tim mạch hậu phẫu có mối liên quan “**nồng độ-biến cố**” ($P_{\text{Jonckheere-Terpstra test}}=0,000$).

➤ Mối liên quan giữa $Lg(\text{NT-proBNP})$ với biến cố tim mạch hậu phẫu chung; nhồi máu cơ tim hậu phẫu không tử vong; tử vong do tim có OR hiệu chỉnh tương ứng là: 7,6 (KTC 95%: 4,1 – 14,1; $P<0,001$); 4,7 (KTC 95%: 2,6-8,3; $P<0,001$); 4,1 (KTC 95%: 1,6-10,3; $P=0,003$).

➤ Khả năng tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật của NT-proBNP trong từng trường hợp: BCTMHPC; NMCTKTV; TV do tim đạt mức tốt, có AUC tương ứng là: 0,869 (KTC 95%: 0,833-0,9); 0,837 (0,798-0,872); 0,869 (0,832-0,9).

➤ Ngưỡng tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật của NT-proBNP là > 370 pg/mL. Xét nghiệm có độ nhạy là: 80,95%; độ chuyên: 86,55%; giá trị tiên đoán dương: 52,58%; *giá trị tiên đoán âm: 96,1%*.

2. hs-CRP có giá trị trung bình-khá trong tiên đoán các biến cố tim mạch cho bệnh nhân trải qua phẫu thuật ngoài tim

➤ Nồng độ trung vị của hs-CRP (mg/L) ở nhóm có biến cố tim mạch hậu phẫu cao hơn nhóm không có: 30,6 (IQR: 9,8-106,8) so với 8,9 (IQR: 2,4-29,5), $P=0,000$.

➤ Tứ phân vị hs-CRP và biến cố tim mạch hậu phẫu có mối liên quan “nồng độ-biến cố” ($P_{\text{Jonckheere-Terpstra test}}=0,000$).

➤ Mối liên quan giữa $\text{Lg}(\text{hs-CRP})$ với BCTMHPC; NMCTKTV; TV do tim có OR hiệu chỉnh tương ứng là: 2,3 (KTC 95%: 1,5 – 3,5; $P<0,001$); 2,2 (KTC 95%: 1,4-3,6; $P=0,001$); 2,3 (KTC 95%: 1-5,5; $P=0,05$).

➤ Khả năng tiên đoán BCTMHPC; NMCTKTV; TV do tim của hs-CRP ở mức trung bình-khá, với AUC tương ứng là: 0,691 (KTC 95%: 0,643-0,735); 0,669 (KTC 95%: 0,621-0,714); 0,74 (KTC 95%: 0,695-0,782).

➤ Ngưỡng tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật của hs-CRP là $> 24,5$ mg/L. Xét nghiệm có độ nhạy là: 58,7%; độ chuyên: 71,05%.

3. Hiệu quả của kết hợp Chỉ số Lee với NT-proBNP và/hoặc hs-CRP trong tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật ngoài tim

➤ Khi phối hợp Chỉ số Lee với NT-proBNP làm tăng khả năng tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật của Chỉ số Lee: AUC tăng thêm 20,4% - 30,4%, ($P=0,00$).

➤ Khi phối hợp Chỉ số Lee với hs-CRP làm tăng khả năng tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật của Chỉ số Lee: AUC tăng thêm 8,6% - 18,2%, ($P<0,0384$).

➤ Khi kết hợp 3 yếu tố cho AUC không cao hơn so với $\text{AUC}_{\text{CS.Lee+NTproBNP}}$ ($P>0,5$).

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu trên chúng tôi có một số kiến nghị sau:

- Nên dùng xét nghiệm NT-proBNP tiền phẫu kết hợp với Chỉ số Lee để tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật ngoài tim (ổ bụng, lồng ngực, mạch máu) ở bệnh nhân có thêm ít nhất một yếu tố nguy cơ liên quan đến tim mạch.
- Ở những nơi không có xét nghiệm NT-proBNP, có thể kết hợp xét nghiệm hs-CRP với Chỉ số Lee trong tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật ngoài tim.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN

1. Đỗ Văn Trang, Nguyễn Văn Khôi, Trương Quang Bình (2015). “Hiệu quả phối hợp NT-proBNP và/hoặc hs-CRP với Chỉ số Lee trong tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật ngoài tim”. *Tạp chí Y Học thực hành, Bộ Y Tế*, 11(987); tr 15-19.
2. Đỗ Văn Trang, Nguyễn Văn Khôi, Trương Quang Bình (2016). “Giá trị của NT-proBNP trong tiên đoán biến cố tim mạch sau phẫu thuật ngoài tim”. *Tạp chí Tim Mạch Học Việt Nam*, Hội Tim Mạch Học Việt Nam, 73; tr 53-60.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TÀI LIỆU TRONG NƯỚC:

1. Trần Viết An, Trần Hữu Dàng, Lê Thị Bích Thuận và cộng sự (2010), "Nghiên cứu bước đầu về giá trị nồng độ NT-proBNP huyết thanh ở bệnh nhân hội chứng vành cấp", *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 68, tr. 65-71.
2. Trương Quang Bình (2007), "Đánh giá tình trạng tim mạch của bệnh nhân phải trải qua phẫu thuật ngoài tim", *Y Học TP Hồ Chí Minh*, 11(Phụ bản số 1), tr. 91-97.
3. Nguyễn Hữu Công (2004), "Thuật ngữ và khái niệm đột quỵ", *Sổ tay Đột Quỵ*, ĐHYD TP. Hồ Chí Minh, tr. 7-12.
4. Lê Thị Hồng, Phạm Thị Nga, Hồ Thị Hòa Bình và cộng sự (2010), "Biến chứng tim mạch cấp ở bệnh nhân phẫu thuật ngoài tim tại Bệnh viện Bình Dân trong 2 năm (2005-2007)", *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*, 1(Chuyên đề: Khoa học kỹ thuật bệnh viện Bình Dân), tr. 105-114.
5. Lương Thị Kim Liên, Trần Thành Vinh, Lê Ngọc Hùng, Phan Thị Danh (2010), "Nồng độ C-Reactive protein siêu nhạy ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp", *Y Học TP Hồ Chí Minh*, Tập 14(Phụ bản của Số 2), tr. 676-684.
6. Võ Thành Nhân, Đặng Vạn Phước (2004), "Xử trí phù phổi cấp", *Hồi sức cấp cứu nội khoa*, NXB YH TPHCM, tr. 59-71.
7. Nguyễn Thị Quý, Phạm Nguyễn Vinh, Nguyễn Văn Chùng (2004), "Thiếu máu cơ tim chu phẫu", *Y Học TP Hồ Chí Minh*, 8(1), tr. 1-16.
8. Văn Tần, Hồ Nam, Lê Nữ Hòa Hiệp và cộng sự. (2004), "999 bệnh nhân phình động mạch chủ bụng ở người Việt Nam: chỉ định điều trị, phẫu thuật và kết quả", *Y Học TP Hồ Chí Minh*, 8(1), tr. 514-527.
9. Nguyễn Thị Thanh, Nguyễn Văn Chùng (2004), "Gây mê hồi sức trong phẫu thuật phình động mạch chủ bụng dưới thận", *Y Học TP Hồ Chí Minh*, 8(1), tr. 17-22.

10. Nguyễn Thị Thanh, Nguyễn Văn Chùng (2007), "Nhồi máu cơ tim sau phẫu thuật phình động mạch chủ bụng dưới thận", *Y Học TP Hồ Chí Minh*, 11(Phụ bản số 1), tr. 30-36.
11. Lê Thị Bích Thuận, Huỳnh Văn Minh (2003), "Nghiên cứu Protein phản ứng C (CRP) trong nhồi máu cơ tim tại Bệnh viện Trung ương Huế. Kỹ yếu tóm tắt các đề tài khoa học tại Hội nghị Tim mạch miền Trung mở rộng lần II", *Tạp chí Tim mạch học Việt nam*, 36(1), tr. 90-91.
12. Hoàng Anh Tiến, Huỳnh Văn Minh, Lê Thị Phương Anh và cộng sự (2007), "Nghiên cứu giá trị tiên lượng của N-Terminal Pro B-type Natriuretic Peptide (NT-ProBNP) ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp", *Tạp chí khoa học Đại học Huế Chuyên san Nông - Sinh - Y*, 7(41), tr. 177-186.
13. Nguyễn Văn Tuấn (2008), "Phân tích tương quan", *Y học thực chứng*, NXB Y HỌC, tr. 179-197.
14. Phạm Nguyễn Vinh, Châu Ngọc Hoa, Nguyễn Lâm Việt và cộng sự (2008), "Tiếp cận từng bước nhằm lượng định nguy cơ tim mạch chu phẫu", *Khuyến cáo 2008 về lượng giá nguy cơ tim mạch chu phẫu và chăm sóc bệnh nhân phẫu thuật ngoài tim*, Hội Tim Mạch Học Việt Nam, Nhà Xuất Bản Y Học, tr. 7-8.

TÀI LIỆU NƯỚC NGOÀI:

15. Abelardo Martinez-Rumayor, A.Mark Richards, John C. Burnett, et al. (2008), "Biology of the Natriuretic Peptides", *American Journal of Cardiology*, 101(3A), pp. 3-8.
16. Airaksinen KE, et al (2001), "Silent coronary artery disease in diabetes: a feature of autonomic neuropathy or accelerated atherosclerosis?", *Diabetologia*, 44, pp. 259-266.
17. AmericanCollegeofPhysicians (1997), "Guidelines for assessing and managing the perioperative risk from coronary artery disease associated with major noncardiac surgery", *Ann Intern Med* 127, pp. 309-312.

18. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, et al. (2006), "Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study", *J Am Coll Cardiol*, 47, pp. 91–97.
19. Ashton CM, Petersen NJ, Wray NP, et al. (1993), "The incidence of perioperative myocardial infarction in men undergoing noncardiac surgery ", *Ann Intern Med*, 118, pp. 504-510.
20. Association American Diabetes (2010), "Diagnosis and classification of diabetes mellitus", *Diabetes Care*, 33 Suppl 1, pp. 62-69.
21. Badner NH, Knill RL, Brown JE, et al. (1998), "Myocardial infarction after noncardiac surgery", *Anesthesiology*, 88, pp. 572-578.
22. Baggish Aaron L., Kimmenade Roland R.J. van, Jr James L. Januzzi (2008), "The Differential Diagnosis of an Elevated Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Level", *American Journal of Cardiology*, Volume 101(Issue 3), pp. 43-48.
23. Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, et al. (2004), "N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction", *Eur J Heart Fail*, 6, pp. 301–308.
24. Beattiea William Scott, Wijesundera Duminda N. (2013), "Perioperative cardiac biomarkers: the utility and timing", *Curr Opin Crit Care*, 19(4), pp. 334-341.
25. Becker RC, Terrin M, Ross R, et al. (1994), "Comparison of clinical outcomes for women and men after acute myocardial infarction", *Ann Intern Med*, 120, pp. 638-645.
26. Bertges DJ, Goodney PP, Zhao Y, et al. (2010), "The Vascular Study Group of New England Cardiac Risk Index (VSG-CRI) predicts cardiac complications more accurately than the revised cardiac risk index in vascular surgery patients", *J Vasc Surg*, 52, pp. 674-683.

27. Biccard B. M., Devereaux P. J., Rodseth and R. N. (2014), "Review Article: Cardiac biomarkers in the prediction of risk in the non-cardiac surgery setting", *Anaesthesia*, 69, pp. 484–493.
28. Biccard BM, Rodseth RN (2010), "The pathophysiology of peri-operative myocardial infarction", *Anaesthesia*, 65, pp. 733–737.
29. Blake GJ, Ridker PM (2002), "Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction.", *J Intern Med*, 252, pp. 283-294.
30. Borges Flávia Kessler, Furtado Mariana Vargas, Rossini Ana Paula Webber, et al. (2013), "Prognostic Value of Perioperative N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Noncardiac Surgery", *Arq Bras Cardiol*, 100(6), pp. 561-570.
31. Brandt I, Lambeir AM, Ketelslegers JM, et al. (2006), "Dipeptidyl-peptidase IV converts intact B-type natriuretic peptide into its des-SerPro form. ", *Clin Chem*, 52, pp. 82-87.
32. BrosiusIII FC, Hostetter TH, Kelepouris E, et al. (2006), "Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation ", *Circulation*, 114, pp. 1083-1087.
33. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. (2007), "Increased perioperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels predict atrial fibrillation after thoracic surgery for lung cancer", *Circulation*, 115(11), pp. 1339-1344.
34. Casco VH, Veinot JP, Kuroski deBold ML, et al. (2002), "Natriuretic peptide system gene expression in human coronary arteries", *J Histochem Cytochem*, 50, pp. 799-809.

35. Chang AY, Abdullah SM, Jain T, et al. (2007), "Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study", *J Am Coll Cardiol*, 49, pp. 109-116.
36. Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP, et al. (1991), "Risk for postoperative congestive heart failure", *Surg Gynecol Obstet*, 172, pp. 95-104.
37. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. (2003), "The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report", *JAMA*, 289, pp. 2560-2572.
38. Choi J-H, Cho D K, et al (2010), "Preoperative NT-proBNP and CRP predict perioperative major cardiovascular events in non-cardiac surgery", *Heart*, 96, pp. 56-62.
39. Cohen MC, Aretz TH (1999), "Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction", *Cardiovasc Pathol*, 8, pp. 133-139.
40. Cooperman M, Pflug B, Martin EWJ, et al. (1978), "Cardiovascular risk factors in patients with peripheral vascular disease ", *Surgery*, 84, pp. 505-509.
41. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, et al. (2006), "Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction", *J Am Coll Cardiol*, 47, pp. 345-353.
42. Das SR, Drazner MH, Dries DL, et al. (2005), "Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study", *Circulation*, 112, pp. 2163-2168.
43. Dawood MM, Gutpa DK, Southern J, et al. (1996), "Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention", *Int J Cardiol*, 57, pp. 37-44.

44. DeFilippi Christopher, Kimmenade Roland R. J. van, Pinto Yigal M. (2008), "Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing in Renal Disease", *Am J Cardiol*, 101[suppl], pp. 82A– 88A.
45. DeFilippi CR, Fink JC, Nass CM, et al. (2005), "N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis", *Am J Kidney Dis*, 46, pp. 35– 44.
46. DeLemos JA, Peacock WF, McCullough PA (2010), "Natriuretic Peptides in the Prognosis and Management of Acute Coronary Syndromes", *Rev Cardiovasc Med*, 11(2), pp. S24-S34.
47. Detsky AS, Abrams HB, Forbath N, et al. (1986), "Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index", *Arch Intern Med*, 146, pp. 2131-2134.
48. Detsky AS, Abrams HB, Laughlin JR Mc, et al. (1986), "Predicting cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery", *J Gen Intern Med*, 1, pp. 211-219.
49. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, et al. (2005), "Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk", *CMAJ*, 173(6), pp. 627-634.
50. Devereaux PJ, Goldman L, Yusuf S, et al. (2005), "Surveillance and prevention of major perioperative ischemic cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review", *CMAJ*, 173, pp. 779-788.
51. DSouza SP, Yellon DM, Martin C, et al. (2003), " B-type natriuretic peptide limits infarct size in rat isolated hearts via KATP channel opening", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 284, pp. H1592-H1600.
52. Eagle KA, Coley CM, Newell JB (1989), "Combining clinical and thallium data optimizes preoperative assessment of cardiac risk before major vascular surgery", *Ann Intern Med*, 110, pp. 859-866.

53. Ellis SG, Hertzner NR, Young JR, et al. (1996), "Angiographic correlates of cardiac death and myocardial infarction complicating major nonthoracic vascularsurgery", *Am J Cardiol*, 77, pp. 1126-1128.
54. Falcone RA, Nass C, Jermyn R, et al. (2003), "The value of preoperative pharmacologic stress testing before vascular surgery using ACC/AHA guidelines: a prospective, randomized trial", *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 17, pp. 694–698.
55. Falk E, Shah PK, Fuster V (1995), "Coronary plaque disruption", *Circulation*, 92, pp. 657-671.
56. Farzi S., Stojakovic T., Marko Th., et al. (2013), "Role of N-terminal pro B-type natriuretic peptide in identifying patients at high risk for adverse outcome after emergent non-cardiac surgery", *British Journal of Anaesthesia*, 110(4), pp. 554–560.
57. Feringa HH, Bax JJ, Elhendy A, et al. (2006), "Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with postoperative cardiac events in patients undergoing surgery for abdominal aortic aneurysm or leg bypass", *Am J Cardiol*, 98(1), pp. 111-115.
58. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. (2007), "ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery", *J Am Coll Cardiol*, 50, pp. 159-242.
59. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. (2014), "2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery", *Circulation*, (130), pp. 278-333.
60. Fleisher Lee A., Beckman Joshua A., Brown Kenneth A., et al. (2007), "ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on

- Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery)", *Circulation*, 116, pp. 1971-1996.
61. Flinn WR, McDaniel MD, Yao JS, et al. (1984), "Antithrombin III deficiency as a reflection of dynamic protein metabolism in patients undergoing vascular reconstruction", *J Vasc Surg*, 1, pp. 888-895.
 62. Flynn TG, deBold ML, deBold AJ (1983), "The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties", *Biochem Biophys Res Commun*, 117, pp. 859-865.
 63. Ford MK, Beattie WS, Wijeyesundera DN (2010), "Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index", *Ann Intern Med*, 152, pp. 26–35.
 64. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, et al. (1993), "Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group", *Anesthesiology*, 78, pp. 468-476.
 65. Gaggin Hanna K., Dang Phuoc V., Do Loi D., et al. (2014), "Reference Interval Evaluation of High-Sensitivity Troponin T and N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide in Vietnam and the US: The North South East West Trial", *Clinical Chemistry*, 60(5), pp. 758–764.
 66. Galasko G, Lahiri A, Barnes SC, et al. (2005), "What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? (How well does this normal range screen for cardiovascular disease?)", *Eur Heart J*, 26, pp. 2269-2276.
 67. Gerbes AL, Dagnino L, Nguyen T, et al. (1994), "Transcription of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide genes in human tissues", *J Clin Endocrinol Metab*, 78, pp. 1307-1311.
 68. Gilbert K, Larocque BJ, Patrick LT (2000), "Prospective evaluation of cardiac risk indices for patients undergoing noncardiac surgery ", *Ann Intern Med*, 133, pp. 356-359.

69. Goetze Jens Peter (2003), "Biochemistry of Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Derived Peptide: The Endocrine Heart Revisited", *Clinical Chemistry*, 50, pp. 1503-1510.
70. Goetze JP (2004), "ProBNP-derived peptides in cardiac disease", *Scand J Clin Lab Invest*, 64, pp. 497-510.
71. Goetze JP, Jensen G, Moller S, et al. (2006), "BNP and N-terminal proBNP are both extracted in the normal kidney", *Eur J Clin Invest*, 36, pp. 8-15.
72. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. (1977), "Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures", *N Engl J Med*, 297, pp. 845-850.
73. Goldman L, Caldera DL, Southwick FS, et al. (1978), "Cardiac risk factors and complications in non-cardiac surgery", *Medicine (Baltimore)*, 57, pp. 357-370.
74. Goldman L, et al (1983), "Cardiac risks and complications of noncardiac surgery", *Ann Intern Med*, 98, pp. 504-513.
75. Göransson J, Jonsson S, Lason A (1998), "Screening of concentrations of C-reactive protein and various plasma protease inhibitors preoperatively for the prediction of postoperative complications", *Eur J Surg*, 164(2), pp. 89-101.
76. Gunning M, Ballermann BJ, Silva P, et al. (1990), "Brain natriuretic peptide: interaction with renal ANP system", *Am J Physiol*, 258, pp. 467-472.
77. Haering JM, Comunale ME, Parker RA, et al. (1996), "Cardiac risk of noncardiac surgery in patients with asymmetric septal hypertrophy", *Anesthesiology*, 85, pp. 254-259.
78. Hanley JA, McNeil BJ (1982), "The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve", *Radiology*, 143, pp. 29 -36.
79. Haug C, Metzele A, Kochs M, et al. (1993), "Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure", *Clin Cardiol*, 16, pp. 553-557.

80. HFSA (2006), "Executivesummary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Fairlure Practice Guideline", *J Card Fail*, 12, pp. 10-38.
81. Hollenberg M, Mangano DT, Browner WS, et al. (1992), "Predictors of postoperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group", *JAMA*, 268, pp. 205-209.
82. Hopkins WE, Chen Z, Fukagawa NK, et al. (2004), "Increased atrial and brain natriuretic peptides in adults with cyanotic congenital heart disease: enhanced understanding of the relationship between hypoxia and natriuretic peptide secretion", *Circulation*, 109, pp. 2872-2877.
83. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, et al. (1997), "Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment", *Clin Endocrinol (Oxf)*, 47, pp. 287–296.
84. Januzzi JL, Camargo CA, al et (2005), "The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department (PRIDE) study", *American Journal of Cardiology*, 95, pp. 948-954.
85. Kallel S, Jmel W, Jarraya A, et al. (2012), "The role of procalcitonin and N-terminal pro-Btype natriuretic peptide in predicting outcome after cardiac surgery", *Perfusion*, 27(6), pp. 504 –511.
86. Kertai MD, Boersma E, Bax JJ, et al. (2003), "A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery", *Heart*, 89, pp. 1327-1334.
87. Khera A, Lemos JA de, Peshock RM, et al. (2006), "Relationship between C-reactive protein and subclinical atherosclerosis: the Dallas Heart Study", *Circulation*, 113, pp. 38–43.
88. Khera Amit, McGuire Darren K., Murphy Sabina A., et al. (2005), "Race and Gender Differences in C-Reactive Protein Levels", *JACC*, Vol. 46(3), pp. 464–469.

89. Kumar R, McKinney WP, Raj G, et al. (2001), "Adverse cardiac events after surgery: assessing risk in a veteran population", *J Gen Intern Med*, 16, pp. 507-518.
90. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, et al. (2003), "Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath", *J Am Coll Cardiol*, 42, pp. 728–735.
91. Lainchbury JG, Nicholls MG, Espiner EA, et al. (1998), "Regional plasma levels of cardiac peptides and their response to acute neutral endopeptidase inhibition in man", *Clin Sci (Lond)*, 95, pp. 547-555.
92. Landesberg G, Mosseri M, Zahger D, et al. (2001), " Myocardial infarction after vascular surgery: the role of prolonged stress-induced, ST depression-type ischemia", *J Am Coll Cardiol*, 37, pp. 1839-1845.
93. LaPointe MC (2005), "Molecular regulation of the brain natriuretic peptide gene", *Peptides*, 26, pp. 944-956.
94. Larsen SF, Olesen KH, Jacobsen E, et al. (1987), "Prediction of cardiac risk in non-cardiac surgery", *Eur Heart J*, 8, pp. 179-185.
95. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. (1999), "Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery", *Circulation*, 100, pp. 1043-1049.
96. Liu Hua, Wang Chunsheng, Liu Lan, et al. (2013), "Perioperative application of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients undergoing cardiac surgery", *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 8(1), pp. 1-5.
97. Lueker RD, Vogel JH, Blount Jr SG (1969), "Cardiovascular abnormalities following surgery for left-to-right shunts: observations in atrial septal defects, ventricular septal defects, and patent ductus arteriosus", *Circulation*, 40, pp. 785-801.

98. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP (1997), "Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological application", *Clin Chem*, 43, pp. 52-58.
99. Mahla E, Baumann A, Rehak P, et al. (2007), "N-terminal pro-brain natriuretic peptide identifies patients at high risk for adverse cardiac outcome after vascular surgery", *Anesthesiology*, 106, pp. 1088–1095.
100. Mahla E, Rotman B, Rehak P, et al. (1998), "Perioperative ventricular dysrhythmias in patients with structural heart disease undergoing noncardiac surgery", *Anesth Analg*, 86, pp. 16-21.
101. Mangano (1990), "Perioperative cardiac morbidity", *Anesthesiology*, 72, pp. 153-184.
102. Mangano (1999), "Peri-operative cardiovascular morbidity: new developments", *Bailliere's Clin Anaesthesiol*, 13, pp. 335-348.
103. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, et al. (1990), "Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group", *N Engl J Med*, 323, pp. 1781-1788.
104. Mark B. Pepys Gideon M. Hirschfield (2003), "C-reactive protein: a critical update", *The Journal of Clinical Investigation*, 111(12), pp. 1805-1812.
105. Maron BJ, Humphries JO, Rowe RD, et al. (1973), "Prognosis of surgically corrected coarctation of the aorta: a 20-year postoperative appraisal", *Circulation*, 47, pp. 119-126.
106. Martins Oscar M, Fonseca Vicente F, Pellanda Lucia Campos (2011), "C-Reactive protein predicts acute myocardial infarction during high-risk noncardiac and vascular surgery", *Clinics (Sao Paulo)*, 66(5), pp. 773-776.
107. McGinn T, Guyatt G, Wyer P, et al. (2002), "Clinical prediction rules", *Users' guides to the medical literature*, (IL): AMA Press, pp. 471-483.
108. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, et al. (1990), "Human brain natriuretic peptide, a novel cardiac hormone", *Lancet*, 335, pp. 801-802.

109. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH (1993), "Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit", *Crit Care Med*, 21, pp. 860-866.
110. Nelson CL, Herndon JE, Mark DB, et al. (1991), "Relation of clinical and angiographic factors to functional capacity as measured by the Duke Activity Status Index", *Am J Cardiol*, 68, pp. 973–975.
111. Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK, et al. (2005), "N-terminal pro brain natriuretic peptide is inversely related to metabolic cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome", *Hypertension*, 46, pp. 660-666.
112. Omland T, deLemos JA (2008), "Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptides in Stable and Unstable Ischemic Heart Disease", *Am J Cardiol*, 101, pp. 61A-66A.
113. Otto CM (2006), "Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention", *J Am Coll Cardiol*, 47, pp. 2141-2151.
114. Pankow K, Wang Y, Gembardt F, et al. (2007), "Successive action of meprin A and neprilysin catabolizes B-type natriuretic peptide", *Circ Res*, 101, pp. 875-882.
115. Poldermans D, Bax JJ, Schouten O, et al. (2006), "Should major vascular surgery be delayed because of preoperative cardiac testing in intermediate-risk patients receiving beta-blocker therapy with tight heart rate control?", *J Am Coll Cardiol*, 48, pp. 964–969.
116. Poldermans Don, Hoeks Sanne E., Feringa Harm H. (2008), "Pre-Operative Risk Assessment and Risk Reduction Before Surgery", *Journal of the American College of Cardiology*, 51(20), pp. 1913–1924.
117. Priebe HJ (2004), "Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction", *Br J Anaesth*, 93, pp. 9-20.
118. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, et al. (2001), "Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis", *Am Heart J*, 142, pp. 725-732.

119. Raby KE, Barry J, Creager MA, et al. (1992), "Detection and significance of intraoperative and postoperative myocardial ischemia in peripheral vascular surgery", *JAMA*, 268, pp. 222-227.
120. Reichlin T., Hochholzer W, Bassetti S, et al. (2009), "Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays", *N Engl J Med*, 361(9), pp. 858-867.
121. Reilly DF, McNeely MJ, Doerner D, et al. (1999), "Self-reported exercise tolerance and the risk of serious perioperative complications. Arch Intern Med", 159, pp. 2185–2192.
122. Reyes VP, Raju BS, Wynne J, et al. (1994), "Percutaneous balloon valvuloplasty compared with open surgical commissurotomy for mitral stenosis", *N Engl J Med*, 331, pp. 961-967.
123. Richards AM, Crozier IG, Yandle TG, et al. (1993), "Brain natriuretic factor: regional plasma concentrations and correlations with haemodynamic state in cardiac disease", *Br Heart J*, 69, pp. 414-417.
124. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. (2002), "Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events", *N Engl J Med*, 347, pp. 1557–1565.
125. Rifai Nader, Ridker Paul M. (2003), "Population Distributions of C-reactive Protein in Apparently Healthy Men and Women in the United States: Implication for Clinical Interpretation", *Clinical Chemistry*, 49(4), pp. 666-669.
126. Rodseth RN, Biccard BM, LeManach Y, et al. (2014), "The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic Peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis", *Journal of the American College of Cardiology*, 63, pp. 170–180.

127. Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, et al. (1993), "The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group", *Anesthesiology*, 79, pp. 435-443.
128. Roshanov PS, Walsh M, Devereaux PJ, et al. (2017), "External validation of the Revised Cardiac Risk Index and update of its renal variable to predict 30-day risk of major cardiac complications after noncardiac surgery: rationale and plan for analyses of the VISION", *BMJ Open*, 7(1), pp. 1-10.
129. Sadanandan S, Cannon CP, Chekuri K, et al. (2004), "Association of elevated B-type natriuretic peptide levels with angiographic findings among patients with unstable angina and non-STsegment elevation myocardial infarction", *J Am Coll Cardiol*, 44, pp. 564-568.
130. Schillinger M, Domanovits H, Bayegan K, et al. (2002), "C-reactive protein and mortality in patients with acute aortic disease", *Intensive Care Med*, 28, pp. 740-745.
131. Schou M, Dalsgaard MK, Clemmesen O, et al. (2005), "Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men", *J Appl Physiol*, 99, pp. 1676-1680.
132. Shah KB, Kleinman BS, Rao TL, et al. (1990), "Angina and other risk factors in patients with cardiac diseases undergoing noncardiac operations", *Anesth Analg*, 70, pp. 240-247.
133. Shine B de Beer, et al (1981), "Solid phase radioimmunoassay for C-reactive protein", *Clin Chim Acta*, 117, pp. 13-23.
134. Sprung J, Warner ME, Contreras MG, et al. (2003), "Predictors of survival following cardiac arrest in patients undergoing noncardiac surgery: a study of 518 294 patients at a tertiary referral center", *Anesthesiology*, 99, pp. 259-269.
135. Stephan C, Wesseling S, T T Schink, et al. (2003), "Comparison of eight computer programs for receiver-operating characteristic analysis", *Clin Chem*, 49, pp. 433-439.

136. Steven L Cohn, Lee A Fleisher (2014), "Evaluation of cardiac risk prior to noncardiac surgery", *UpToDate*.
137. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. (1988), " A new natriuretic peptide in porcine brain", *Nature*, 332, pp. 78-81.
138. Susanne B, Schwedler, Janos G, et al. (2006), "C-Reactive Protein: A Family of Proteins to Regulate Cardiovascular Function", *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 47(No 2), pp. 212-222.
139. Tang WH, Francis GS, et al (2007), "National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure", *Circulation*, 116, pp. 99-109.
140. Taylor LMJ, Porter JM (1987), "Basic data related to clinical decision-making in abdominal aortic aneurysms", *Ann Vasc Surg*, 1, pp. 502-504.
141. Thygesen Kristian, Alpert Joseph S, White Harvey D (2007), "White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction", *European Heart Journal*, 28, pp. 2525-2538.
142. Torbjørn Omland, James A. de Lemos (2008), "Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptides in Stable and Unstable Ischemic Heart Disease", *Am J Cardiol*, 101[suppl], pp. 61A-66A.
143. Torsher LC, Shub C, Rettke SR, et al. (1998), "Risk of patients with severe aortic stenosis undergoing noncardiac surgery", *Am J Cardiol*, 81, pp. 448-452.
144. van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, et al. (2005), "Creactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study", *Circulation*, 112, pp. 900-905.
145. Vigushin, Pepys, Hawkins (1993), "Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease", *J Clin Invest*, 91, pp. 1351-1357.

146. Volanakis J.E (2001), "Human C-reactive protein: expression, structure, and function", *Mol Immunol*, 38, pp. 189-197.
147. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. (2004), "Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels", *Circulation*, 109, pp. 594-600.
148. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, et al. (2015), "Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes", *Lancet*, 385(2), pp. 10-16.
149. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. (2007), "Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association", *Circulation*, 115, pp. 1736-1754.
150. Yeh HM, Lau HP, Lin JM, et al. (2005), "Preoperative plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of cardiac risk in patients undergoing elective non-cardiac surgery", *Br J Surg*, 92, pp. 1041-1050.
151. Yun Kyeong Ho, Jeong Myung Ho, Oh Seok Kyu, et al. (2008), "Preoperative Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Concentration and Perioperative Cardiovascular Risk in Elderly Patients", *Circulation Journal*, 72, pp. 195–199.
152. Zahid M, Sonel AF, Saba S, et al. (2005), "Perioperative risk of noncardiac surgery associated with aortic stenosis", *Am J Cardiol*, 96, pp. 436-438.
153. Zhang J, Yu KF (1998), "What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes", *JAMA*, (280), pp. 1690-1691.

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1

THÔNG TIN CHO NGƯỜI THAM GIA NGHIÊN CỨU

- 1. Tên cơ quan chủ trì nghiên cứu:** Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh
Địa chỉ: 217 Hồng Bàng, P.11, Q.5, TP. Hồ Chí Minh
Điện thoại cơ quan: (08) 38558411 Fax: (84.8) 38552304
- 2. Tên đề tài:** Nghiên cứu giá trị tiên đoán nguy cơ biến cố tim mạch sau mổ của NT-proBNP và hs-CRP.
- 3. Mục tiêu của đề tài:** Xác định giá trị của xét nghiệm NT-proBNP và hs-CRP tiên phẫu trong tiên đoán các biến cố tim mạch cho bệnh nhân trải qua phẫu thuật ngoài tim.

4. Nội dung nghiên cứu

➤ Đối tượng nghiên cứu

Ông (Bà) bị bệnh đến khám tại bệnh viện Chợ Rẫy, có chỉ định phẫu thuật ngoài tim (ổ bụng, lồng ngực hoặc phẫu thuật mạch máu trên bẹn) theo chương trình. Thỏa các điều kiện sau:

- Tuổi trên 18;
- Và có ít nhất một trong các yếu tố liên quan đến tim mạch, như: Tăng huyết áp; Đái tháo đường; tiền căn bệnh tim thiếu máu cục bộ; có tiền căn suy tim; tiền căn tai biến mạch máu não hoặc yếu nữa người thoáng qua.

Chúng tôi muốn mời ông (bà) và các bệnh nhân khác phù hợp với các tiêu chí nêu trên tham gia vào nghiên cứu của chúng tôi. Việc tham gia vào nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện, không có bất kỳ sự ép buộc nào.

Xin vui lòng đọc kỹ thông tin dưới đây và cân nhắc trước khi quyết định tham gia nghiên cứu. Sẽ có người đọc giúp nếu ông (bà) không đọc được.

Hãy hỏi người đi lấy ý kiến chấp thuận tham gia nghiên cứu của ông (bà) về bất kỳ về vấn đề nào mà ông (bà) còn thắc mắc.

Nếu ông (bà) đồng ý tham gia nghiên cứu thì ký tên hoặc lấy dấu vân tay vào “phiếu chấp thuận tình nguyện tham gia nghiên cứu”.

➤ Phương pháp thu thập thông tin

Xem hồ sơ bệnh án, thăm khám và quan sát trực tiếp trên đối tượng khảo sát; đồng thời lấy mẫu máu làm xét nghiệm.

Ông (Bà) sẽ được chăm sóc và điều trị theo như cách thông thường đối với từng loại bệnh phẫu thuật.

Riêng xét nghiệm nghiên cứu sẽ được thực hiện 2 lần: 1 lần trước mổ để đo nồng độ NT-proBNP và hs-CRP (theo giả thuyết nghiên cứu là có ý nghĩa tiên lượng biến chứng tim mạch sau mổ); 1 lần cuối ngày thứ 3 sau mổ: đo nồng độ hs-troponinT (có giá trị chẩn đoán, tầm soát biến chứng nhồi máu cơ tim hậu phẫu, nếu có thể đề nghị điều trị thích hợp – rất có lợi cho ông (bà)). Các xét nghiệm nghiên cứu này hoàn toàn miễn phí, sẽ được dán nhãn bằng mã số duy nhất và không có tiết lộ tên tuổi của ông (bà) với bất kỳ ai mà chưa được sự đồng ý của ông (bà).

➤ **Cách thức bảo mật và lưu trữ thông tin**

Tất cả các thông tin về việc tham gia nghiên cứu của ông (bà) sẽ được bảo mật và không tiết lộ với bất kỳ ai không có trách nhiệm chăm sóc sức khỏe cho ông (bà).

Hồ sơ bệnh án nghiên cứu sẽ do nhân viên làm nghiên cứu thực hiện và sẽ được kiểm tra bởi các cơ quan quản lý y tế hoặc hội đồng y đức.

Tên của ông (bà) sẽ không được dùng dưới bất kỳ hình thức nào trong các báo cáo kết quả nghiên cứu.

➤ **Hình thức công bố thông tin**

Luận án tiến sỹ.

5. Quyền lợi khi tham gia nghiên cứu

Việc tham gia nghiên cứu này sẽ không mang lại lợi ích trực tiếp cho ông (bà) nhưng có thể sẽ giúp cho chúng tôi tìm ra được công cụ để tiên lượng các biến chứng sau mổ nhằm chăm sóc sức khỏe cho người bệnh ngày càng tốt hơn.

6. Nguy cơ tiềm tàng đối với người tham gia nghiên cứu (trực tiếp và gián tiếp)

Lấy máu làm xét nghiệm: sẽ gây đau nhẹ, có thể để lại vết bầm trong vài ngày, rất hiếm khi gây chóng mặt (lượng máu lấy ít: < 3 ml), có nguy cơ nhiễm trùng thấp.

7. Tính chất tình nguyện của việc tham gia

Ông (bà) có thể từ chối tham gia, nhân viên nghiên cứu sẽ tôn trọng quyết định của ông (bà) và bác sỹ điều trị sẽ tiếp tục điều trị cho ông (bà) theo đúng phát đồ của bệnh viện mà không có bất kỳ sự phân biệt đối xử nào giữa người chấp thuận và không chấp thuận tham gia nghiên cứu.

Ông (bà) có thể thay đổi quyết định sau đó hoặc có thể rút ra khỏi nghiên cứu vào bất kỳ thời điểm nào mà không bị mất đi bất kỳ lợi ích nào mà ông (bà) được hưởng.

Hội đồng y đức có quyền ngừng nghiên cứu vào bất kỳ thời điểm nào khi có lý do chính đáng.

8. Địa chỉ của nghiên cứu viên chính

Bs. Đỗ Văn Trang-NCS nội tim mạch 2011-ĐHYD TP.HCM.

ĐC nhà riêng: 180-ĐT 744-Bến Giàng-Phú An-Bến Cát-Bình Dương.

ĐT: 0918684570. Email: dovantrang@gmail.com

PHỤ LỤC 2

PHIẾU CHẤP THUẬN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Chúng tôi muốn nghiên cứu tìm ra xét nghiệm có giá trị tiên đoán các biến chứng về tim mạch sau mổ (xét nghiệm có tên là NT-proBNP và hs-CRP), do đó chúng tôi sẽ rút máu của ông/bà để xét nghiệm: một lần trước khi mổ, thực hiện cùng lúc với các xét nghiệm bắt buộc khác và một lần cuối ngày thứ ba sau mổ. Kinh phí phát sinh do nghiên cứu chúng tôi sẽ chi trả.

Nghiên cứu này không có bất cứ tổn hại nào về sức khỏe và tài chính của ông/bà. Kính mong quý ông/bà chấp thuận, chúng tôi xin chân thành cảm ơn!

Nếu ông/bà chấp thuận xin ký tên dưới đây: tình nguyện tham gia nghiên cứu và không có khiếu nại về sau.

TP. Hồ Chí Minh, ngày tháng năm 201...

Người tham gia nghiên cứu
(Hoặc người đại diện hợp pháp)

PHỤ LỤC 3

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Số thứ tự Mã Số:

❖ *Hành chánh:*

- Họ và tên (tất):..... Tuổi (năm sinh):..... Nam , Nữ
- Địa chỉ (tỉnh/tp):..... Nghề nghiệp:.....
- Ngày vào viện:...../...../ 201.. ; Ngày ra viện:...../...../ 201...
Còn ở Bệnh viện 30 ngày sau mổ .

❖ *Tiền căn:* tiền căn bản thân:

- Bệnh tim thiếu máu cục bộ (có 1 trong các yếu tố sau: tiền căn của nhồi máu cơ tim ; kết quả trắc nghiệm gắng sức dương tính ; đang bị đau thắt ngực hoặc đang sử dụng nitrat ; bệnh nhân đã từng trải qua phẫu thuật bắc cầu hoặc nong mạch vành .
- Tiền căn suy tim sung huyết, phù phổi hoặc khó thở về đêm: có .
- Tăng huyết áp: có .
- Đặt máy tạo nhịp, máy phá rung: có
- Bệnh tim bẩm sinh: có . Loại nào?:
- Đái tháo đường: có . Điều trị bằng insulin:
- Tai biến mạch máu não hoặc thiếu máu não cục bộ thoáng qua: có .
- Bệnh thận mạn: có
- Bệnh gan mạn: có
- Bệnh phổi mạn?:

❖ *Bệnh sử:*

- Đau thắt ngực: có .
- Triệu chứng suy tim: có . Phân độ (NYHA):.....
- Bệnh phổi cấp – mạn:.....
- Đang dùng kháng sinh: có

❖ *Khám thực thể:* ghi nhận thực tế lâm sàng

- Đo HA (mmHg):.....
- Khám toàn thân: phù , thiếu máu , khác.....
- Khám mạch (tìm triệu chứng về bệnh mạch máu ngoại biên: có

- Khám tim: tiếng ngựa phi T3 . Âm thổi?:..... Bệnh van tim? (Mức độ).....
- Khám phổi (nghe ran phổi 2 bên): có ran gì?:.....
- Khám bụng (báng bụng, THBH, âm thổi, gan, lách...):.....

❖ *Cận lâm sàng tiền phẫu:*

➤ Cận lâm sàng tiền phẫu cơ bản:

- Điện tim: tìm sóng Q bệnh lý ; rung nhĩ ; block nhánh T ; TMCT .
- X quang ngực thẳng: tăng tuần hoàn phổi ; bóng tim to ; bệnh phổi mạn .
- Creatinin (mg/dL):.....
- Hb (mg/dL):.....

➤ Cận lâm sàng nghiên cứu (trong vòng 2 tuần trước phẫu thuật):

- Định lượng NT-proBNP (pg/mL):
- Định lượng hs-CRP (mg/L):.....
- Cận lâm sàng khác (theo chỉ định của bác sĩ)
- Siêu âm tim: tìm EF $\leq 40\%$; bất thường vận động vách thất T .

Bệnh lý van tim? Mức độ?.....Shunt:.....

- Test không xâm lấn tiền phẫu:.....
- Test xâm lấn tiền phẫu:.....

❖ *Chẩn đoán trước phẫu thuật:*.....

❖ *Phương pháp vô cảm: gây mê*

❖ *Chẩn đoán sau phẫu thuật:*.....

❖ *Ghi nhận biến cố tim mạch chu phẫu:*

- **Hs-troponin T** (*cuối ngày thứ 3 hậu phẫu* hoặc khi nghi ngờ NMCT):.....
- **ECG**: đo cuối ngày thứ nhất sau mổ hoặc khi nghi ngờ NMCT, RLN,...
- **X quang ngực thẳng**: chụp khi có triệu chứng nghi ngờ phù phổi trên lâm sàng
- **SÂ hoặc xạ hình tim (nếu có).**

1. NMCT (được xác định khi tăng troponin hậu phẫu trên bách phân vị thứ 99 của giá trị tham chiếu cùng với bằng chứng của thiếu máu cục bộ cơ tim có ít nhất một trong các yếu tố sau: 1) Thiếu máu cục bộ cơ tim; 2) Thay đổi ST-T mới hoặc bloc nhánh trái mới; 3) Phát triển sóng Q bệnh lý trên ECG; 4) Có bất thường vận động vách mới).

2. Phù phổi (chẩn đoán được xác định dựa trên sự kết hợp bệnh sử, khám lâm sàng và hình ảnh ứ dịch trên phim X quang ngực thẳng).

3. Tử vong:

1) **Do tim** (được xác định khi nó là hậu quả cuối cùng của NMCT; rung thất; bloc tim hoàn toàn; hoặc cái chết đột ngột mà không thể giải thích được bởi bất kỳ biến chứng nào khác sau phẫu thuật và dựa

trên sự đồng thuận của các bác sĩ phẫu thuật, gây mê và bác sĩ tham vấn tim mạch (biên bản kiểm thảo tử vong).

2) **Tử vong do nguyên nhân khác** .

4. **RLN nặng khác:** Rung thất ; block tim hoàn toàn .

5. **Biến cố tim mạch khác?:**.....

6. **Thời điểm xảy ra biến cố tim mạch?:**.....