

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ CỦA STENT PHỦ THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP

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

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Nghiên cứu hiệu quả của Stent phủ thuốc trong việc hạn chế tái thông động mạch (ĐM) thủ phạm sau can thiệp ở những BN bị NMCT cấp.

Phương pháp và đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu có so sánh với nhóm chứng. Đối tượng nghiên cứu gồm 216 BN chia thành hai nhóm: nhóm được đặt Stent có phủ thuốc và nhóm đặt Stent thường. Tiến hành chụp lại ĐMV ở thời điểm 12 tháng sau can thiệp.

Kết quả: Tỷ lệ can thiệp ĐMV thành công (97% và 96,5%, $p=0,85$) và tỷ lệ tử vong thời gian nằm viện (1% và 1,7%, $p=0,65$) là như nhau ở cả hai nhóm. Tỷ lệ tái can thiệp ĐM thủ phạm ở nhóm SES giảm 52,6% (7% so với 15,5%, $p=0,05$) và giảm 43,9% biến cố tim mạch chính sau 12 tháng (9% so với 19,8%, $p=0,026$). Trong quá trình theo dõi, nhóm Stent phủ thuốc Sirolimus (SES) giảm 52,6% nguy cơ tái can thiệp ĐM thủ phạm (9% so với 19%, $p=0,037$) và giảm 43,9% biến cố tim mạch chính (15% và 26,7%, $p=0,036$) so với nhóm can

thIỆP bằng Stent thường. Can thiệp bằng SES không làm tăng nguy cơ tử vong (7% so với 12,9%, $p=0,15$) và tái NMCT (6% so với 7,8%, $p=0,61$).

Kết luận: Can thiệp ĐMV bằng Stent phủ thuốc trong điều trị NMCT cấp là phương pháp điều trị có hiệu quả cao và an toàn. Stent phủ thuốc làm giảm tỷ lệ tái thông ĐM thủ phạm cũng như các biến cố tim mạch chính so với can thiệp bằng Stent thường.

Từ khóa: Stent, động mạch

SUMMARY

SIROLIMUS ELUTING STENT VERSUS BARE METAL STENT IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Objectives: Comparison between sirolimus-eluting stents (SES) and bare-metal stent (BMS) for treatment of patients with acute myocardial infarction.

Methods: We performed a prospective trial of 216 patients with acute myocardial infarction assigned to receive SES or BMS. The primary end point is target vessel revascularisation (TVR) at 12 months angiography follow-up.

Results: During hospital stay, the rate of successful PCI and death of SES group are 97%; 96.5% and 1%; 1.7% compare with BMS group ($p=0.85$ and $p=0.65$). In 12 months follow-up, the incident of TVR and MACE (Major Adverse Cardiac Events) were lower in the SES group than BMS group (7% vs. 15.5%, $p=0.05$ and 9% vs. 19.8%, $p=0,026$; respectively). In the follow-up time, the incident of TVR and MACE were still lower in the SES group than BMS group (9% vs. 19%, $p=0.037$ and 15% vs. 26.7%, $p=0,036$; respectively).

Conclusions: Among patients with acute myocardial infarction, the use of sirolimus-eluting stent reduced the rate TVR and MACE at 1 year and follow-up time.

Keywords: stents, acute myocardial infarction

ĐẶT VẤN ĐỀ:

Nhồi máu cơ tim (NMCT) là tình trạng hoại tử một vùng cơ tim nguyên nhân do tắc nghẽn một hay nhiều nhánh động mạch vành gây thiếu máu cơ tim đột ngột.

Với việc áp dụng can thiệp động mạch vành trong điều trị NMCT cấp đã cho ưu thế hơn hẳn về hiệu quả sớm cũng như lâu dài so với các phương pháp điều trị kinh điển. Nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy những ưu việt của can thiệp động mạch vành đối với tỷ lệ thành công của việc khôi phục dòng chảy, tỷ lệ nhồi máu tái phát thấp hơn, tỷ lệ biến chứng chảy máu cũng như tỷ lệ tử vong đều thấp hơn và thời gian nằm viện cũng ngắn hơn. Do đó can thiệp động mạch vành trong điều trị NMCT cấp đã dần được áp dụng rộng rãi trên thế giới. Việc đặt Stent trong động mạch vành đã có ưu thế vượt trội so với nong bằng bóng đơn thuần. Tuy nhiên hiệu quả lâu dài bị hạn chế do hiện tượng tái hẹp trong lòng mạch đã can thiệp. Theo các nghiên cứu tỷ lệ tái hẹp từ 35-40% đối với nong bằng bóng và từ 20-25% đối với đặt Stent sau 6 tháng. Đây chính là một trong những nguyên nhân khiến bệnh nhân tái phát triệu chứng và phải nhập viện để tái can thiệp. Với sự ra đời của Stent thế hệ mới có phủ thuốc (Drug Eluting Stent) đã giảm bớt đáng kể nguy cơ tái can thiệp động mạch đốch cũng như giảm các biến cố chính về tim mạch. Ở Việt Nam trong thời gian gần đây đã áp dụng tim mạch can

thIỆP trong điều trị NMCT cấp. Đặc biệt từ năm 2002 bước đầu triển khai kỹ thuật này đối với loại Stent có phủ thuốc, nhưng chưa có một nghiên cứu có tính chất chi tiết và đầy đủ về vấn đề này. Do đó chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu sau: **Nghiên cứu kết quả sớm và ngắn hạn của phương pháp can thiệp động mạch vành qua da có dùng Stent phủ thuốc trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp (có so sánh với nhóm dùng Stent thường).**

PHƯƠNG PHÁP VÀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân.

Tất cả các bệnh nhân nằm điều trị nội trú tại Viện Tim mạch quốc gia Việt Nam được chẩn đoán xác định NMCT cấp dựa theo các tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới năm 1971.

* Các bệnh nhân được chia làm 2 nhóm:

- **Nhóm 1:** Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định NMCT cấp trong vòng 12 giờ kể từ khi khởi phát đau ngực, hoặc sau 12 giờ nếu vẫn còn triệu chứng thiếu máu cơ tim (đau ngực nhiều và/hoặc đoạn ST chênh lên nhiều trên ĐTĐ) được tiến hành đặt Stent có phủ thuốc Sirolimus (SES: Sirolimus Eluting Stent).

- **Nhóm 2:** Các bệnh nhân với chẩn đoán xác định là NMCT cấp và được can thiệp ĐMV qua da bằng Stent thường (BMS: Bare Metal Stent).

1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.

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

* Chúng tôi không tiến hành can thiệp các tổn thương sau đây: hẹp thân chung ĐMV trái, ĐM thủ phạm hẹp dưới 70% và đạt dòng chảy TIMI-3, ĐM thủ phạm chỉ tưới máu một diện cơ tim nhỏ.

2. Phương pháp nghiên cứu.

2.1. Thiết kế nghiên cứu.

Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc theo thời gian có so sánh với nhóm chứng.

2.2. Phương pháp lựa chọn đối tượng nghiên cứu.

Tất cả các đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi được lựa chọn theo trình tự thời gian, không phân biệt về tuổi, giới tính.

2.3. Các bước tiến hành.

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

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

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

Dụng cụ can thiệp:

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

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

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

3. Quy trình điều trị và theo dõi bệnh nhân

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

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

Theo dõi lâm sàng: đánh giá mức độ suy tim theo NYHA và các biến cố tim mạch chính (tử vong, đột quỵ, tái can thiệp ĐM thủ phạm, tái NMCT) trong thời gian 12 tháng cho cả hai nhóm nghiên cứu.

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

4. Xử lý số liệu:

Các số liệu thu thập được của nghiên cứu được xử lý theo các thuật toán thống kê y học trên máy vi tính bằng chương trình phần mềm SPSS 10.0-2000 và EPI INFO 2000 để tính toán các thông số thực nghiệm: trung bình thực nghiệm, phương sai, độ lệch chuẩn.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 8 năm 2005 đến tháng 3 năm 2009 chúng tôi đã tiến hành can thiệp ĐMV cho 216 bệnh nhân bị NMCT cấp. Trong đó có 100 BN được điều trị bằng Stent phủ thuốc, 116 BN được can thiệp bằng Stent thường.

Bảng 1. Các thông số cơ bản của hai nhóm can thiệp bằng Stent thường(BMS:Bare metal Stent) và Stent phủ thuốc Sirolimus (SES:Sirolimus Eluting Stent)

Thông số	SES (n=100)	BMS (n=116)	P
Tuổi	62,53±10,82	63,34±10,03	0,15
Giới (nam),n(%)	85(85%)	89 (76,7%)	0,2
ĐTĐ, n(%)	25 (25%)	14 (12,1%)	0,01
THA, n(%)	61 (61%)	58 (50%)	0,01
RL lipid máu, n(%)	63 (63%)	44 (38%)	<0,001
Hút thuốc lá, n(%)	72 (72%)	71 (61%)	0,15
TS can thiệp ĐMV, n(%)	2 (2%)	2 (1,7%)	0,63
TS TBMN, n(%)	3 (3%)	3 (2,7%)	0,58
T/g đau ngực→viện(h)	15,56	20,8	0,08
T/g đau ngực→can thiệp (h)	22,8	31,8	0,1
Killip I, n(%)	85 (85%)	89 (76,7%)	0,08
Killip II, n(%)	11 (11%)	26 (22,4%)	0,02
Killip III, n(%)	4 (4%)	1 (0,9%)	0,14
CK (UI/l-370C) đỉnh	2213±1600	2412±2222	0,49
CK-MB (UI/l-370C)	209±168	235±262	0,46
EF, simpson (%)	48,63±13,41	46,08±13,64	0,21
EF<30%, %	26,3	30	0,63

Các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành như: đái tháo đường, THA và rối loạn lipid máu hay gặp ở nhóm SES hơn. Mức độ suy tim vừa (Killip II) ở nhóm BMS cao hơn (p=0,02).

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

Tổn thương	SES (n=100)	BMS (n=116)	P
Một ĐMV, %	51	56,0	0,46
Hai ĐMV, %	26	28,4	0,69
Ba ĐMV, %	23	15,6	0,16
ĐMV thủ phạm ĐMLTT (LAD), %	57	50	0,31
ĐMV phải (RCA), %	39	43,1	0,54
ĐM mũ (LCx), %	4	6,9	0,35
Mức độ hẹp ĐMV thủ phạm, %	96,95 ±5,37	96,05±6,29	0,11

Qua bảng 2 cho thấy vị trí và số lượng ĐMV tổn thương không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu.

Bảng 3. Kết quả can thiệp ĐMV

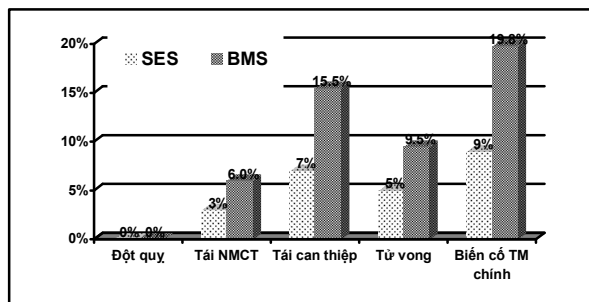
Thông số	SES (n=100)	BMS (n=116)	P
Tỷ lệ can thiệp thành công, %	97	96,5	0,85
Đường kính Stent, mm	3,02±0,35	3,10±0,43	0,036
Chiều dài Stent, mm	32,08±12,70	30,03±11,8	0,45
Áp lực bơm bóng tối đa, atm	16,76±2,85	15,85±3,30	0,137
Tỷ lệ đặt Stent trực tiếp, n(%)	8 (8%)	16 (3,8%)	0,18
TIMI trước can thiệp 0/1, n(%)	79 (79%)	84 (72,4%)	0,26
2, n(%)	19 (19%)	29 (25%)	0,29
3, n(%)	2 (2%)	3 (2,6%)	0,78
TIMI sau can thiệp 0/1, n(%)	1 (1%)	1 (0,9%)	0,91
2, n(%)	2 (2%)	3 (2,6%)	0,77
3, n(%)	97 (97%)	112 (96,5%)	0,85
TMP sau can thiệp 0/1, n(%)	2 (2%)	2 (1,7%)	0,88
2, n(%)	3 (3%)	5 (4,3%)	0,61
3, n(%)	95 (95%)	109 (94%)	0,74
Tử vong nằm viện, n(%)	1 (1%)	2 (1,7%)	0,65

Đường kính Stent nhóm BMS lớn hơn nhóm SES (p=0,036).

Bảng 4. Biến cố Tim mạch chính sau 30 ngày

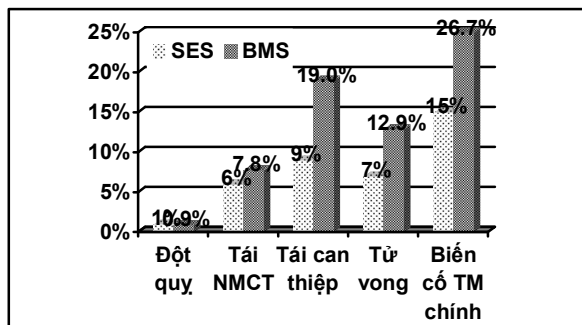
Biến cố	SES (n=100)	BMS (n=116)	P
Tái NMCT, n(%)	2 (1%)	3 (2,59%)	0,77
Đột quỵ, n(%)	0	0	
Tái can thiệp ĐM đích, n(%)	1(1%)	2 (1,7%)	0,65
Tử vong, n(%)	1 (1%)	5 (4,3%)	0,14
Biến cố tim mạch chính, n(%)	2(2%)	5 (4,3%)	0,34

Biến cố chính về Tim mạch sau 30 ngày là 2% ở nhóm SES và 4,3% ở nhóm BMS.



Biểu đồ 1:
Biến cố tim mạch chính sau 12 tháng theo dõi

Sau 12 tháng theo dõi nhóm SES đã làm giảm biến cố tim mạch chính 54,6% (9% và 19,8%, $p=0,026$) và giảm 54,9% tái can thiệp ĐM thủ phạm (7% và 15,5%, $p=0,05$) so với nhóm BMS, nhưng không có sự khác biệt về tử vong và NMCT (Biểu đồ 1).



Biểu đồ 2:
Biến cố Tim mạch chính trong quá trình theo dõi

Can thiệp ĐMV bằng SES tiếp tục làm giảm 52,6% nguy cơ phải tái can thiệp lại ĐM đích (9% và 19%, $p=0,037$) và làm giảm 43,9% nguy cơ biến cố tim mạch chính (15% và 26,7%, $p=0,036$) trong quá trình theo dõi so với nhóm can thiệp bằng BMS, nhưng cũng không có sự khác biệt về tử vong và NMCT (Biểu đồ 2).

BÀN LUẬN:

Trong tổng số 216 BN bị NMCT được can thiệp ĐMV chia thành hai nhóm: 100 BN được can thiệp bằng Stent phủ thuốc Sirolimus (SES), 116 BN được đặt Stent thường (BMS). Các thông số cơ bản về lâm sàng cũng như cận lâm sàng như tuổi, giới, mức độ suy tim theo Killip khi nhập viện, phân số tổng máu trên siêu âm, men tim CK và CK-MB (đỉnh) ở cả hai nhóm là như nhau, riêng các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành như đái tháo đường, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp ở nhóm SES nhiều hơn nhóm BMS (bảng 1).

Kết quả chụp ĐMV ở cả hai nhóm cho thấy mức độ tổn thương ĐMV cũng như vị trí ĐMV thủ phạm như nhau (bảng 2). Ở bảng 3 cho thấy tỷ lệ can thiệp thành công của nhóm SES là 97% và nhóm Stent thường là 97,4% ($p=0,85$). Tỷ lệ này cũng tương tự như ở các nghiên cứu khác như TYPHOON, SESAMI. Tỷ lệ đặt Stent trực tiếp là 8% ở nhóm Stent phủ thuốc và 3,8% ở nhóm Stent thường ($p=0,18$). Tổng chiều dài Stent của cả hai nhóm là như nhau, nhưng đường kính Stent ở nhóm SES lớn hơn (3,10mm và 3,02mm; $p=0,036$). Tỷ

lệ thành công về mặt bệnh nhân là 99% ở nhóm SES (có một BN tử vong trong khi nằm viện do tái NMCT) và 98% nhóm BMS (có hai BN tử vong: 1 BN suy tim nặng và tử vong do rung thất, 1 BN bị tái NMCT).

Khi so sánh với nhóm Stent thường về các biến cố tim mạch chính chúng tôi nhận thấy can thiệp ĐMV bằng Stent phủ thuốc Sirolimus ở các bệnh nhân NMCT cấp đã làm giảm 54,9% tỷ lệ tái can thiệp ĐMV thủ phạm (7% so với 15,5%; $p=0,05$) và giảm 54,6% các biến cố tim mạch chính (9% so với 19,8%; $p=0,026$) sau 12 tháng theo dõi. Nhưng không có sự khác biệt về tỷ lệ tái NMCT (SES: 3%; BMS: 6,03%; $p=0,29$) và tử vong (SES: 5%; BMS: 9,48%; $p=0,21$) (biểu đồ 1).

Và kết quả này tiếp tục được duy trì trong quá trình theo dõi: giảm 52,6% tỷ lệ tái can thiệp ĐM thủ phạm và giảm 43,9% các biến cố tim mạch chính ($p<0,05$). Không khác nhau về tỷ lệ tử vong (SES: 7%; BMS: 15,29%, $p=0,15$) và tái NMCT (SES: 6%; BMS: 7,76%; $p=0,61$) (biểu đồ 2).

Trong nghiên cứu SESAMI (*Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction*), đây là nghiên cứu đơn trung tâm trên 320 bệnh nhân NMCT cấp ngẫu nhiên can thiệp bằng SES và BMS. Sau 1 năm chụp lại ĐMV, kết quả cho thấy nhóm SES đã làm giảm 61% tái can thiệp tổn thương đích (4,3% so với 11,2%, $p=0,02$), giảm 62% tái can thiệp ĐM thủ phạm (5% so với 13,1%, $p=0,015$), giảm 59% các biến cố tim mạch chính (8,7% so với 18,7%; $p=0,007$). Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong và tái NMCT.

KẾT LUẬN:

Qua nghiên cứu kết quả trên 216 BN bị NMCT cấp được can thiệp ĐMV chúng tôi ban đầu rút ra kết luận sau:

1. Can thiệp ĐMV bằng Stent phủ thuốc trong điều trị NMCT cấp là phương pháp điều trị hiệu quả với tỷ lệ thành công cao (97%) tỷ lệ tử vong trong khi nằm viện thấp (1%).
2. Can thiệp ĐMV bằng Stent phủ thuốc Sirolimus làm giảm 54,6% biến cố tim mạch chính và giảm 54,9% tỷ lệ tái can thiệp ĐM thủ phạm sau 12 tháng và tiếp tục làm giảm 43,9% biến cố tim mạch chính, giảm 52,6% tái can thiệp ĐM thủ phạm trong quá trình theo dõi so với nhóm can thiệp bằng Stent thường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Nguyễn Lâm Việt và cộng sự. Nhồi máu cơ tim cấp. Thực hành bệnh tim mạch. Nhà xuất bản Y học 2007;68-88.
2. Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346:1773-80.
3. Tanaka A, Kawarabayashi T, Nishbori Y, et al. In-stent restenosis and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92: 1208-11.
4. Mose JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patient with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-23.
5. Stone GW, Brodi BR, Griffin JJ, et al. Clinical angiographic follow-up after primary stenting in acute myocardial infarction: the Primary Angioplasty in

Myocardial Infarction (PAMI) stent pilot trial. *Circulation* 1999; 99:1548-54.

6. Valgimigli M, Peroco G, Malgutti P, et al. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs. Abciximab and bare metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293:2109-17.

7. Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, et al. Safety of coronary sirolimus-eluting stent in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation* 2006; 113:1434-41.

8. Salam AM, Suwaidi JA, Holmes DR. Drug-eluting stents. *Current Problem in Cardiology* 2006; 31: 1-120.

9. Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1093-104.

10. Menichelli M, Parma A, Pucci A, et al. Randomized trial of sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent in acute myocardial infarction (SESAMI). *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1924-30.