

# NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ HS-CRP Ở BỆNH NHÂN CAN THIỆP MẠCH VÀNH BẰNG STENT THƯỜNG, STENT PHỦ THUỐC

NGUYỄN QUANG TÂM, TRƯƠNG QUANG BÌNH

## TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** Khảo sát sự thay đổi nồng độ hs-CRP ở bệnh nhân can thiệp mạch vành bằng stent thường và stent phủ thuốc.

**Phương pháp nghiên cứu:** Cắt ngang, mô tả và phân tích.

**Kết quả:** Qua nghiên cứu nồng độ hs-CRP trước và sau can thiệp mạch vành ở 45 bệnh nhân can thiệp mạch vành bằng stent thường và 45 bệnh nhân được can thiệp bằng stent phủ thuốc, chúng tôi ghi nhận kết quả sau: (1) Không có sự khác biệt về nồng độ hs-CRP cũng như các đặc điểm chung của các nhóm bệnh nhân được can thiệp mạch vành bằng stent thường và stent phủ thuốc. (2) Nồng độ hs-CRP ở các bệnh nhân được can thiệp mạch vành bằng stent thường trước can thiệp, 24 giờ và 48 giờ sau can thiệp lần lượt là:  $3,22 \pm 3,68$  mg/l;  $6,64 \pm 4,82$  mg/l và  $7,14 \pm 4,60$  mg/l. (3) Nồng độ hs-CRP ở các bệnh nhân được can thiệp mạch vành bằng stent phủ thuốc trước can thiệp, 24 giờ và 48 giờ sau can thiệp lần lượt là:  $3,10 \pm 3,35$  mg/l;  $6,62 \pm 4,39$  mg/l và  $7,09 \pm 4,82$  mg/l.

**Kết luận:** (1) Sự gia tăng nồng độ hs-CRP ở các bệnh nhân được can thiệp mạch vành bằng stent thường là có ý nghĩa thống kê (sau 24 giờ:  $p=0,014$  và sau 48 giờ  $p=0,0038$ ). (2) Sự gia tăng nồng độ hs-CRP ở các bệnh nhân được can thiệp mạch vành bằng stent phủ thuốc là có ý nghĩa thống kê (sau 24 giờ  $p=0,0015$  và sau 48 giờ  $p=0,0000$ ). (3) Sự gia tăng hs-CRP không khác biệt giữa hai nhóm bệnh nhân được can thiệp mạch vành bằng stent thường và stent phủ thuốc.

## SUMMARY

**CHANGES OF HIGH-SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS TREATED WITH BARE METAL STENT, DRUG ELUTING STENT**

**Objectives:** study changes in hs-CRP level after implanting bare metal stent and drug eluting stent

**Methods:** cross-sectional, descriptive and analyzing study.

**Results:** We studied on 45 patients stenting with bare metal stent and 45 patients stenting with drug eluting stent, we found that: (1) There was no difference in hs-CRP level and baseline characteristics between the two groups. (2) hs-CRP concentrations in bare metal stent group on before intervention, 24 hour after and 48 hour after, respectively was:  $3.22 \pm 3.68$  mg/l;  $6.64 \pm 4.82$  mg/l và  $7.14 \pm 4.60$  mg/l. (3) hs-CRP concentrations in drug-eluting stent group on before intervention, 24 hour after and 48 hour after, respectively was:  $3.10 \pm 3.35$  mg/l;  $6.62 \pm 4.39$  mg/l và  $7.09 \pm 4.82$  mg/l.

**Conclusions:** (1) Increases of hs-CRP concentration in bare metal stent group were

significantly higher than before intervention (24 hour after intervention,  $p=0.0015$  and 48 hour after intervention,  $p=0.0000$ ). (2) Increases of hs-CRP concentration in drug eluting stent group were significantly higher than before intervention (24 hour after intervention,  $p=0.0015$  and 48 hour after intervention,  $p=0.0000$ ). (3) There was no difference in changes of hs-CRP between bare metal stent group and drug eluting stent group.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh động mạch vành là một bệnh rất trầm trọng và rất phổ biến. Ở Việt Nam, bệnh động mạch vành đang ngày càng tăng lên rõ rệt [2]. Từ đầu những năm 1990, nhiều công trình nghiên cứu đưa đến những hiểu biết mới về các yếu tố nguy cơ tim mạch mới trong đánh giá tiên lượng cũng như trong điều trị bệnh mạch vành, trong đó có vai trò của CRP (C-Reactive Protein) trong đánh giá tiên lượng cũng như các biện pháp can thiệp mạch vành trong điều trị bệnh mạch vành. Trong quá trình nong bóng cũng như đặt stent mạch vành có thể gây nên các tổn thương cũng như các đáp ứng viêm tại đoạn động mạch vành được đặt stent do cơ chế của nong bóng cũng như đặt stent mạch vành [6],[10],[11] chính những tổn thương mạch vành này có thể kích hoạt phản ứng viêm, làm gia tăng các protein phản ứng ở giai đoạn cấp, trong đó có CRP (C-Reactive Protein). Sự thay đổi nồng độ CRP ở bệnh nhân (BN) trước và sau can thiệp mạch vành chưa được nghiên cứu nhiều. Do đó nghiên cứu này được tiến hành để khảo sát sự thay đổi nồng độ CRP ở bệnh nhân được can thiệp mạch vành bằng stent thường và stent phủ thuốc.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU:

Nghiên cứu cắt ngang,

mô tả và phân tích.

**ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU:** Các BN được can thiệp mạch vành bằng stent thường và stent phủ thuốc ở Khoa tim mạch can thiệp bệnh viện Chợ Rẫy và bệnh viện Nhân Dân 115 từ 4/2009 đến 6/2010.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** một trong các tiêu chuẩn: Các bệnh nhiễm trùng; Biểu chứng dị ứng của nhiễm trùng; Hoại tử: nhồi máu cơ tim, thuyên tắc u, viêm tụy cấp; Chấn thương; phẫu thuật, bỏng, gãy xương; Ung thư; Phân suất tổng máu rất thấp (EF <30%); Suy tim trầm trọng hoặc shock tim; Có đặt bóng dãn ngược động mạch chủ; Nhồi máu cơ tim có hoặc không có ST chênh lên (<14 ngày); Creatinine  $\geq 2$ mg%; Có biểu chứng: tim mạch, bóc tách mạch máu hoặc các biến chứng toàn thân trước và sau can thiệp mạch vành.

Các bệnh nhân không có các tiêu chuẩn loại trừ được chọn đưa vào nghiên cứu và được lấy máu tĩnh mạch ba lần: trước khi can thiệp mạch vành, 24 giờ

sau can thiệp và 48 giờ sau can thiệp để xét nghiệm hs-CRP, các xét nghiệm khác được đo: Công thức máu, BUN, Creatinin, creatinine kinase (CK), creatinine kinase- MB, Troponin I, AST, ALT, markers: HbsAg, HbeAg, anti HBc, anti HCV, antiHIV.

Nồng độ hs-CRP được đo : bằng máy Hitachi 917- bộ kit hãng Randox của Anh.

### PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ VÀ PHÂN TÍCH SỐ LIỆU

Nhập dữ liệu bằng phần mềm EPIDATA 3.1

Các dữ kiện nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm STATA 10.0

Giá trị p được xem là có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0.05$ .

### KẾT QUẢ

#### Đặt điểm chung của các nhóm nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung của các nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	NHÓM BMS	NHÓM DES	P
Tuổi	66,3±11,2	65±11,09	0,65
Giới (Tỷ lệ nam/nữ)	2,46	2,75	0,81
Đái tháo đường	12,5%	15%	0,75
Tiền căn nhồi máu cơ tim	55%	55%	1,0
Đau thắt ngực KOĐ	7%	15%	0,29
Đặt Stent trực tiếp	45%	40%	0,82
EF	53,92±11,73%	55,6±12,8%	0,42
Số lượng Stent	1,13±0,34	1,17±0,49	0,93
hs-CRP trước PCI	3,22±3,68	3,10±3,35	0,41

Nhận xét: Không có sự khác biệt về các đặt điểm chung giữa các nhóm nghiên cứu

Bảng 2: Nồng độ hs- CRP của nhóm bệnh nhân được can thiệp bằng stent thường

	Hs-CRP (mg/l)	Sự thay đổi (mg/l)
Trước PCI	3,22±3,68	$\Delta 1=2,60 \pm 3,14$
24 giờ	6,64±4,82	$\Delta 2=3,20 \pm 2,42$
48 giờ	7,14± 4,60	$\Delta 3=0,50 \pm 2,25$

( $\Delta 1$ : Sự thay đổi hs-CRP giữa 24 giờ và trước PCI,  $\Delta 2$ : giữa 48 giờ và trước PCI,  $\Delta 3$ : giữa 48 và 24 giờ sau PCI)

Bảng 3: Nồng độ hs- CRP của nhóm bệnh nhân được can thiệp bằng stent phủ thuốc

	Hs-CRP (mg/l)	Sự thay đổi (mg/l)
Trước PCI	3,22±3,68	$\Delta 1=2,60 \pm 3,14$
24 giờ	6,64±4,82	$\Delta 2=3,20 \pm 2,42$
48 giờ	7,14± 4,60	$\Delta 3=0,50 \pm 2,25$

Nhận xét: Có sự gia tăng hs-CRP sau can thiệp mạch vành 24 và 48 giờ

#### SO SÁNH HS-CRP Ở NHÓM STENT THƯỜNG

Bảng 5: So sánh HS-CRP ở nhóm stent thường

HS-CRP	P
Trước và 24 giờ	0,0012
Trước và 48 giờ	0,0002
Giữa 24 và 48 giờ	0,53

Nhận xét: Có sự gia tăng rõ rệt hs-CRP sau can thiệp 24 và 48 giờ

Bảng 6: HS-CRP của nhóm stent phủ thuốc

	Hs-CRP (mg/l)	Sự thay đổi (mg/l)
Trước PCI	3,10±3,35	$\Delta 1=2,47 \pm 3,09$
24 giờ	5,62±4,39	$\Delta 2=3,98 \pm 3,39$
48 giờ	7,09± 4,82	$\Delta 3=1,47 \pm 2,35$

Nhận xét: có sự gia tăng rõ rệt hs-CRP sau can

thiệp 24 và 48 giờ

Bảng 7: So sánh HS-CRP ở nhóm stent phủ thuốc

HS-CRP	P
Trước và 24 giờ	0,0015
Trước và 48 giờ	0,0038
Giữa 24 và 48 giờ	0,12

Nhận xét: Sự gia tăng hs-CRP sau can thiệp mạch vành là đáng kể và có ý nghĩa thống kê

Bảng 8: So sánh sự thay đổi HS-CRP ( $\Delta$ HS-CRP) ở nhóm BMS và DES

$\Delta$ HS-CRP	P
HS-CRP trước PCI (BMS và DES)	0,41
Trước và 24 giờ ( $\Delta 1$ )	0,55
Trước và 48 giờ ( $\Delta 2$ )	0,37
Giữa 24 và 48 giờ ( $\Delta 3$ )	0,08

Nhận xét: Sự thay đổi hs-CRP sau can thiệp giữa hai nhóm BMS và DES không có ý nghĩa thống kê.

### BÀN LUẬN

#### Bàn luận về nồng độ hs-CRP ở các bệnh nhân nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân được can thiệp mạch vành bằng stent thường đều có bệnh mạch vành, nồng độ hs-CRP trước can thiệp mạch vành ( $3,22 \pm 3,68$  mg/l) ở mức nguy cơ tim mạch cao ( $>3$ mg/l). Kết quả này phù hợp với kết quả của các nghiên cứu gần đây của Geluk, năm 2008 [8], nghiên cứu của Garcia năm 2000 [7]. Trong nghiên cứu của Trần Thị Kim Thanh năm 2007, hs-CRP ở nhóm bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định là  $5,90 \pm 7,18$  mg/l và ở nhóm đau thắt ngực ổn định là  $3,21 \pm 3,33$  mg/l [1].

#### Bàn luận về nồng độ hs-CRP 24 giờ và 48 giờ sau can thiệp ở nhóm bệnh nhân được can thiệp bằng stent thường

Có sự gia tăng rõ rệt nồng độ hs-CRP sau can thiệp mạch vành 24 giờ so với nồng độ hs-CRP trước can thiệp ở nhóm BN được can thiệp bằng stent thường ( $3,22 \pm 3,68$  mg/l trước can thiệp so với  $6,64 \pm 4,82$  mg/l sau can thiệp 24 giờ;  $p < 0.0001$ ). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu về hs-CRP trong can thiệp mạch vành đã được công bố của Li và các cộng sự năm 2008 (cũng cho thấy có sự gia tăng rõ rệt nồng độ hs-CRP 24 giờ sau so với trước can thiệp, hs-CRP 24 giờ sau can thiệp mạch vành ở nhóm stent thường là  $7,62 \pm 2,05$  mg/l) [14]. Nghiên cứu của Sako năm 2008 cũng cho thấy nồng độ hs-CRP trung bình 24 giờ sau can thiệp tăng có ý nghĩa thống kê so với trước can thiệp [16].

Nồng độ hs-CRP sau 24 giờ cũng có phân phối tần suất lệch phải. Kết quả nghiên cứu cũng phù hợp với các công trình nghiên cứu về hs-CRP sau can thiệp mạch vành của các tác giả Torre-Hernandez[3], Gogo[9].

Nồng độ hs-CRP sau can thiệp 48 giờ ở nhóm can thiệp bằng stent thường ( $7,14 \pm 4,60$  mg/l) cao hơn so với nồng độ hs-CRP 24 giờ sau can thiệp mạch vành ( $6,64 \pm 4,82$  mg/l), điều này phù hợp với quy luật tăng CRP sau một kích thích gây phản ứng viêm (ở đây là thủ thuật can thiệp mạch vành), nồng độ hs-CRP tăng lên nhanh chóng sau 12 đến 24 giờ và đạt đỉnh sau 48 giờ, tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,53$ ).

### **Bản luận về nồng độ hs-CRP 24 và 48 giờ sau can thiệp mạch vành ở nhóm bệnh nhân được can thiệp mạch vành bằng stent phủ thuốc**

Có sự gia tăng rõ rệt (tăng 1,8 lần) nồng độ hs-CRP sau can thiệp mạch vành 24 giờ so với nồng độ hs-CRP trước can thiệp ở nhóm bệnh nhân được can thiệp bằng stent phủ thuốc ( $5,62 \pm 4,39$  mg/l sau can thiệp 24 giờ so với  $3,10 \pm 3,35$  mg/l trước can thiệp;  $p < 0,001$ ). Kết quả nghiên cứu phù hợp với nghiên cứu của các tác giả: Kang năm 2008, khảo sát ở 79 bệnh nhân được can thiệp bằng stent phủ thuốc [12] cho thấy có sự gia tăng có ý nghĩa thống kê nồng độ hs-CRP 24 giờ sau can thiệp ở bệnh nhân được can thiệp bằng stent phủ thuốc; nghiên cứu của Sako và các cộng sự năm 2008 trên 32 bệnh nhân (16 bệnh nhân được can thiệp bằng stent thường và 16 bệnh nhân được can thiệp bằng stent phủ thuốc), cũng chứng tỏ nồng độ hs-CRP tăng gấp đôi sau 24 giờ can thiệp mạch vành bằng stent phủ thuốc và sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,011$ ) [16].

### **Bản luận về sự khác biệt về thay đổi nồng độ hs-CRP sau can thiệp mạch vành giữa hai nhóm stent thường và stent phủ thuốc**

Không có sự khác biệt về thay đổi nồng độ hs-CRP ( $\Delta$ hs-CRP) ở thời điểm 24 giờ cũng như 48 giờ sau can thiệp giữa hai nhóm bệnh nhân được can thiệp bằng stent thường và stent phủ thuốc.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Jose M. de la Torre-Hernandez, năm 2005[3], trong nghiên cứu này, tác giả khảo sát ở 200 bệnh nhân được can thiệp bằng stent thường và 100 bệnh nhân can thiệp bằng stent phủ thuốc, sự thay đổi nồng độ hs-CRP không khác nhau giữa hai nhóm bệnh nhân được can thiệp bằng stent thường và stent phủ thuốc ( $p = 0,3$ ). Kết quả trên cũng phù hợp với nghiên cứu của Dibra và các cộng sự năm 2005 [5], các tác giả đã khảo sát 301 bệnh nhân, kết quả của nghiên cứu này cho thấy không có sự khác nhau về thay đổi nồng độ hs-CRP sau can thiệp mạch vành ở các nhóm bệnh nhân can thiệp bằng stent thường và stent phủ thuốc (trung vị  $\Delta$ hs-CRP: 3,1mg/l ở nhóm stent phủ thuốc so với 3,0 mg/l ở nhóm stent thường;  $p = 0,71$ ).

Trái lại, trong nghiên cứu ngẫu nhiên của Li và các cộng sự năm 2005[14], tác giả khảo sát hs-CRP sau can thiệp ở 48 bệnh nhân có tổn thương ở một nhánh mạch vành và mỗi bệnh nhân được chia nhóm ngẫu nhiên can thiệp bằng một stent thường hoặc một stent phủ thuốc, kết quả cho thấy nồng độ hs-CRP ở nhóm can thiệp bằng stent thường cao hơn so với nhóm stent phủ thuốc, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ( $7,62 \pm 2,05$  mg/l ở nhóm stent thường và  $4,37 \pm 1,83$  mg/l ở nhóm stent phủ thuốc;  $p < 0,05$ ). Kết quả nghiên cứu của Kim và các cộng sự năm 2005 nghiên cứu ở 67 bệnh nhân, mỗi bệnh nhân được can thiệp bằng một stent thường hoặc một stent phủ thuốc cũng cho kết quả có sự khác nhau về nồng độ hs-CRP sau can thiệp mạch vành 48 giờ sau giữa các nhóm can thiệp bằng stent thường và stent phủ thuốc ( $13,4 \pm 14,7$  mg/l so với  $5,9 \pm 4,9$  mg/l,

$p < 0,01$ )[13].

### **KẾT LUẬN**

Qua nghiên cứu nồng độ hs-CRP trước và sau can thiệp mạch vành ở 45 bệnh nhân được can thiệp mạch vành bằng stent thường và 45 bệnh nhân được can thiệp mạch vành bằng stent phủ thuốc, chúng tôi rút ra những kết luận sau:

- Nồng độ trung bình hs-CRP ở các BN được can thiệp mạch vành bằng stent thường trước can thiệp, 24 giờ và 48 giờ sau can thiệp là có tăng lên sau thủ thuật (lần lượt là:  $3,22 \pm 3,68$  mg/l,  $6,64 \pm 4,82$  mg/l và  $7,14 \pm 4,60$  mg/l), sự gia tăng là đáng kể và có ý nghĩa thống kê so với trước can thiệp (sau 24 giờ:  $p = 0,014$  và sau 48 giờ:  $p = 0,0038$ ).

- Nồng độ trung bình hs-CRP ở các BN được can thiệp mạch vành bằng stent phủ thuốc trước can thiệp, 24 giờ và 48 giờ sau can thiệp là có tăng lên sau thủ thuật (lần lượt là:  $3,10 \pm 3,35$  mg/l,  $5,62 \pm 4,39$  mg/l và  $7,09 \pm 4,82$  mg/l); sự thay đổi là đáng kể và có ý nghĩa thống kê so với trước can thiệp (sau 24 giờ:  $p = 0,0015$  và sau 48 giờ:  $p = 0,0000$ ).

- Sự gia tăng hs-CRP không khác biệt (sự thay đổi nồng độ hs-CRP không khác biệt) giữa hai nhóm BN được can thiệp mạch vành bằng stent thường và stent phủ thuốc (ở thời điểm 24 giờ sau can thiệp  $p = 0,55$  và 48 giờ sau can thiệp  $p = 0,37$ ).

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Thanh, T. T. K. (2007). *Khảo sát nồng độ hs-CRP trong nhồi máu cơ tim cấp*. Luận án tốt nghiệp chuyên khoa II Nội Tổng Quát.
2. Trương Quang Bình, Đ. V. P. (2006). *Lịch sử, dịch tễ học và tầm quan trọng của bệnh động mạch vành*. Bệnh động mạch vành trong thực hành lâm sàng, Nhà xuất bản Y học, tr. 1-12.
3. De la Torre-Hernandez, J. M., Sainz-Laso, F., Burgos, V., Perez, T., Figueroa, A., Zueco, J., et al. (2005). *Comparison of C-reactive protein levels after coronary stenting with bare metal versus sirolimus-eluting stents*. Am J Cardiol, 95(6), 748-751.
4. Dibra, A., Mehilli, J., Braun, S., Hadamitzky, M., Baum, H., Dirschinger, J., et al. (2005). *Inflammatory response after intervention assessed by serial C-reactive protein measurements correlates with restenosis in patients treated with coronary stenting*. Am Heart J, 150(2), 344-350.
5. Dibra, A., Ndrepepa, G., Mehilli, J., Dirschinger, J., Pache, J., Schühlen, H., et al. (2005). *Comparison of C-reactive protein levels before and after coronary stenting and restenosis among patients treated with sirolimus-eluting versus bare metal stents*. Am J Cardiol, 95(10), 1238-1240.
6. Farb, A., Weber, D. K., Kolodgie, F. D., Burke, A. P. & Virmani, R. (2002). *Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans*. Circulation, 105(25), 2974-2980.
7. Garcia-Moll, X., Zouridakis, E., Cole, D. & Kaski, J. C. (2000). *C-reactive protein in patients with chronic stable angina: differences in baseline serum concentration between women and men*. Eur Heart J, 21(19), 1598-1606.
8. Geluk, C. A., Post, W. J., Hillege, H. L., Tio, R. A., Tijssen, J. G., van Dijk, R. B., et al. (2008). *C-reactive*

*protein and angiographic characteristics of stable and unstable coronary artery disease: data from the prospective PREVENT cohort.* Atherosclerosis, 196(1), 372-382.

9. Gogo, P. B., Jr., Schneider, D. J., Watkins, M. W., Terrien, E. F., Sobel, B. E. & Dauerman, H. L. (2005). *Systemic inflammation after drug-eluting stent*

*placement.* J Thromb Thrombolysis, 19(2), 87-92.

10. Gomes, W. J., Giannotti-Filho, O., Paez, R. P., Hossne, N. A., Jr., Catani, R. & Buffolo, E. (2003). *Coronary artery and myocardial inflammatory reaction induced by intracoronary stent.* Ann Thorac Surg, 76(5), 1528-1532.