

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

TRƯƠNG PHI HÙNG

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA
NEUTROPHIL GELATINASE-
ASSOCIATED - LIPOCALIN (NGAL)
TRONG TIỀN ĐOÁN
CÁC BIẾN CỐ TIM MẠCH
Ở BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG VÀNH CẤP**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. Hồ Chí Minh, Năm 2019

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

TRƯỜNG PHI HÙNG

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA
NEUTROPHIL GELATINASE-
ASSOCIATED - LIPOCALIN (NGAL)
TRONG TIỀN ĐOÁN
CÁC BIẾN CỐ TIM MẠCH
Ở BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG VÀNH CẤP**

Chuyên ngành: NỘI TIM MẠCH

Mã số: 62.72.01.41

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS. TS CHÂU NGỌC HOA

TP. Hồ Chí Minh, Năm 2019

LỜI CAM ĐOAN



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

Người thực hiện

Trương Phi Hùng

MỤC LỤC

	Trang
DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT TIẾNG VIỆT	vii
DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT TIẾNG ANH.....	viii
DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ.....	xv
ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU	4
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	5
1.1. Tổng quan về hội chứng mạch vành cấp	5
1.2. Tổng quan về NGAL và bệnh mạch vành	27
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	46
2.1. Thiết kế nghiên cứu	46
2.2. Thời gian và địa điểm	46
2.3. Dân số nghiên cứu	46
2.4. Cỡ mẫu.....	46
2.5. Phương pháp chọn mẫu	47
2.6. Phương pháp thu thập số liệu	48
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ.....	64
3.1. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu	64
3.2. Hội chứng mạch vành cấp, tử vong và biến cố tim mạch	65
3.3. Nồng độ NGAL máu	67
3.4. Mối liên quan giữa biến cố tim mạch chính và tử vong với nồng độ NGAL máu, thang điểm nguy cơ GRACE, tiên đoán tử vong trong bệnh viện và tử vong sau ra viện đến 6 tháng.	68
3.5. Thang điểm nguy cơ GRACE	74
3.6. Diện tích dưới đường cong ROC, điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu của NGAL máu, thang điểm nguy cơ GRACE nội viện và GRACE 6 tháng trong tiên đoán biến cố tim mạch chính.	76

3.7. Giá trị tiên đoán của NGAL máu và thang điểm nguy cơ GRACE về các biến cố tim mạch chính.....	79
3.8. Phối hợp thang điểm nguy cơ GRACE với NGAL máu trong tiên đoán các biến cố tim mạch chính.....	81
3.9. Diện tích dưới đường cong ROC, điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu của NGAL máu, thang điểm nguy cơ GRACE nội viện và GRACE 6 tháng trong tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân.	83
3.10. Giá trị tiên đoán của NGAL máu và thang điểm nguy cơ GRACE về tử vong do mọi nguyên nhân.....	85
3.11. Phối hợp NGAL máu và thang điểm nguy cơ GRACE trong tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân.....	87
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	90
4.1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu.....	90
4.2. Hội chứng mạch vành cấp, tử vong và biến cố tim mạch.	92
4.3. Nồng độ NGAL máu ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp	93
4.4. Mối liên quan giữa nồng độ NGAL máu với các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng và thang điểm GRACE.....	95
4.5. Mối liên quan giữa biến cố tim mạch chính, tử vong với nồng độ NGAL máu và thang điểm nguy cơ GRACE.	97
4.6. Diện tích dưới đường cong ROC, điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu của NGAL máu, thang điểm nguy cơ GRACE trong tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân và BCTMC trong bệnh viện và 6 tháng sau ra viện.....	103
4.7. Giá trị tiên đoán của NGAL máu và thang điểm nguy cơ GRACE về các biến cố tim mạch chính và tử vong do mọi nguyên nhân ở nhóm bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp.	109
4.8. Giá trị của NGAL máu phối hợp với thang điểm nguy cơ GRACE trong tiên đoán các biến cố tim mạch chính và tử vong do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp.	124
4.9. Những hạn chế của nghiên cứu	125

KẾT LUẬN.....	126
----------------------	------------

KIẾN NGHỊ.....	128
-----------------------	------------

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

PHỤ LỤC 1

PHỤ LỤC 2

PHỤ LỤC 3

PHỤ LỤC 4

PHỤ LỤC 5

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT TIẾNG VIỆT

Từ viết tắt	Từ viết đầy đủ
BCĐNTT	Bách cầu đa nhân trung tính
BCTMC	Biến cố tim mạch chính
BMV	Bệnh mạch vành
BN	Bệnh nhân
BTM	Bệnh thận mạn
Cs	Cộng sự
CTMVQD	Can thiệp mạch vành qua da
ĐMV	Động mạch vành
ĐTĐ	Đái tháo đường
ĐTNKÔĐ	Đau thắt ngực không ổn định
ĐTNÔĐ	Đau thắt ngực ổn định
HA	Huyết áp
HCMVC	Hội chứng mạch vành cấp
KTC	Khoảng tin cậy
NMCT	Nhồi máu cơ tim
NMCTC KSTCL	Nhồi máu cơ tim cấp không ST chênh lên
NMCTC SLCL	Nhồi máu cơ tim cấp ST chênh lên
NMCTC	Nhồi máu cơ tim cấp
RLLP	Rối loạn lipid máu
TSH	Tiêu sợi huyết
TV	Tử vong
TVDMNN	Tử vong do mọi nguyên nhân
XVĐM	Xơ vữa động mạch
YTNC	Yếu tố nguy cơ

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT TIẾNG ANH

Từ viết tắt	Từ viết đầy đủ	Tiếng Việt
ACC	American College of Cardiology	Trường môn Tim Hoa Kỳ
ADA	American Diabetes Association	Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ
AHA	American Heart Association	Hội Tim Hoa Kỳ
ANOVA	Analysis of Variance	
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time	Thời gian hoạt hóa thromboplastin bán phần
ATP III	Adults Treatment Panel III	Hướng dẫn điều trị rối loạn lipid máu Hoa Kỳ ATP III
AUC	Area Under Curve	Diện tích dưới đường cong
BMI	Body Mass Index	Chỉ số khối cơ thể
BNP	B-type Natriuretic Peptide	Peptide bài natri niệu typ B
CABG	Coronary Artery Bypass Graft	Phẫu thuật bắc cầu mạch vành
CI	Confidence Interval	Khoảng tin cậy
CK	Creatine Kinase	
CK-MB	Creatine Kinase – Myocardial Band	
CrCl	Creatinine Clearance	Độ thanh thải creatinine
CRP	C- Reactive Protein	Protein phản ứng C
cTnI	Troponin I	
cTnT	Troponin T	
Cut-off		Điểm cắt
DSA	Digital Subtraction Angiography	Chụp mạch máu kỹ thuật số xóa nền
ECG	Electrocardiogram	Điện tâm đồ
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	
EF	Ejection Fraction	Phân suất tống máu
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	Độ lọc cầu thận ước đoán

ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay	Thử nghiệm miễn dịch hấp phụ gắn men
ESC	European Society of Cardiology	Hội Tim châu Âu
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor	Yếu tố kích thích đại thực bào
GP	Glycoprotein	
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events	
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol	Cholesterol Lipoprotein tỉ trọng cao
HR	Hazard Ratio	Tỉ số nguy hại, tỉ số nguy cơ
Hs-CRP	High sensitivity C-Reactive Protein	Protein phản ứng C siêu nhạy
IDI	Integrated Discrimination Index	
IGF	Insulin like Growth Factor	Yếu tố tăng trưởng giống insulin
IL	Interleukin	
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol	Cholesterol Lipoprotein tỉ trọng thấp
LMWH	Low Molecular Weight Heparin	Heparin trọng lượng phân tử thấp
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events	Các biến cố tim mạch chính
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	Nghiên cứu đánh giá chế độ ăn bệnh thận
MMP	Matrix Metalloproteinase	
NGAL	Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin	
Non-STEMI	Non - ST Elevation Myocardial Infarction	Nhồi máu cơ tim cấp không ST chênh lên

NOS	Newcastle–Ottawa Scale	Thang điểm Newcastle – Ottawa
NRI	Net Reclassification Improvement	
NT- proBNP	N-Terminal Pro B-type Natriuretic Peptide	
NYHA	New York Heart Association	Hội Tim New York
OR	Odds Ratio	Tỉ số chênh
PCI	Percutaneous Coronary Intervention	Can thiệp mạch vành qua da
QCA	Quantitative Coronary Analysis	
ROC	Receiver Operating Characteristic	Đường cong ROC
RR	Risk Ratio	Nguy cơ tương đối
STEMI	ST Elevation Myocardial Infarction	Nhồi máu cơ tim cấp ST chênh lên
TGF	Tissue Growth Factor	Yếu tố tăng trưởng mô
TIMP	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase	
UFH	Unfractionated heparin	Heparin không phân đoạn
WHF	World Heart Federation	Liên đoàn Tim thế giới
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế thế giới

DANH MỤC CÁC BẢNG

CHƯƠNG 1

Bảng 1.1. Các thể của HCMVC	6
Bảng 1.2. Định nghĩa tiêu chuẩn chẩn đoán NMCT cấp, tiến triển hay gần đây	7
Bảng 1.3. Phân độ suy tim theo Killip và tiên lượng tử vong.....	12
Bảng 1.4. Các yếu tố trong thang điểm nguy cơ GRACE	15
Bảng 1.5. Thang điểm GRACE dự đoán nguy cơ tử vong trong bệnh viện và sau 6 tháng sau xuất viện.....	16
Bảng 1.6. Tử vong trong bệnh viện và sau 6 tháng theo thang điểm GRACE.....	18
Bảng 1.7. Điểm nguy cơ TIMI đối với HCVCKSTCL trong vòng 14 ngày	19
Bảng 1.8. Tỷ lệ tử vong hoặc nhồi máu cơ tim trong 30 ngày ở bệnh nhân HCMVC không có ST chênh lên theo điểm TIMI.....	19
Bảng 1.9. Khuyến cáo của ACC/AHA về lựa chọn chiến lược điều trị ban đầu: chiến lược can thiệp sớm so với điều trị bảo tồn	22
Bảng 1.10. Giá trị trung vị của NGAL máu, hs-CRP, creatinine máu, eGFR, trong 4 nhóm bệnh nhân và nhóm chứng.	36
Bảng 1.11. Nồng độ NGAL trung bình trong các nhóm dân số nghiên cứu	38
Bảng 1.12. Phân tích Cox đa biến ước tính tỷ số nguy cơ (HR) đối với nồng độ NGAL cao (tứ phân vị trên > 170,1 µg/l)	41
Bảng 1.13. OR tăng đáng kể của nhóm NGAL cao trong tiên đoán các kết cục	42

CHƯƠNG 2

Bảng 2.1. Tiêu chuẩn Framingham	53
Bảng 2.2: Tiêu chuẩn chẩn đoán và phân loại suy tim theo Hội Tim mạch Châu Âu 2016	53
Bảng 2.3. Tiêu chuẩn phân loại BMI theo WHO khu vực Châu Á – Thái Bình Dương ...	55
Bảng 2.4. Phân độ suy tim theo Killip và tiên lượng tử vong.....	56
Bảng 2.5. Phân loại dòng chảy chất cản quang trong ĐMV.....	59
Bảng 2.6. Phân loại tổn thương ĐMV theo AHA/ACC	60

CHƯƠNG 3

Bảng 3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của dân số nghiên cứu (N=245).....	64
Bảng 3.2. Đặc điểm tử vong và biến cố tim mạch chính trong 6 tháng (N=245).....	66
Bảng 3.3. Nồng độ NGAL máu của đối tượng nghiên cứu (N=245)	67
Bảng 3.4. Mối liên quan giữa nồng độ NGAL máu, thang điểm nguy cơ GRACE với biến cố tim mạch chính (N=245)	68
Bảng 3.5. Mối liên quan giữa nồng độ NGAL máu, thang điểm nguy cơ GRACE với tử vong do mọi nguyên nhân (N=245)	69
Bảng 3.6. Mối liên quan giữa nồng độ NGAL máu với các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng (N=245).....	69
Bảng 3.7. Mối liên quan giữa biến cố tim mạch chính với lâm sàng và cận lâm sàng (N=245)	71
Bảng 3.8. Mô hình phân tích hồi quy logistic đa biến mối liên quan giữa biến cố tim mạch chính với lâm sàng và cận lâm sàng (N=245).....	71
Bảng 3.9. Mối liên quan giữa tử vong do mọi nguyên nhân với lâm sàng và cận lâm sàng (N=245)	72
Bảng 3.10. Mô hình phân tích hồi quy logistic đa biến mối liên quan giữa tử vong do mọi nguyên nhân với lâm sàng và cận lâm sàng (N=245)	73
Bảng 3.11. Thang điểm nguy cơ GRACE phân tầng theo hội chứng mạch vành cấp (N=245).....	75
Bảng 3.12. Diện tích dưới đường cong ROC, điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu của nồng độ NGAL máu, thang điểm nguy cơ GRACE trong tiên đoán BCTMC thời điểm nội viện và 6 tháng (N=245).....	78
Bảng 3.13. Giá trị tiên đoán xảy ra BCTMC của nồng độ NGAL máu, thang điểm nguy cơ GRACE (N=245).....	79
Bảng 3.14. Giá trị tiên đoán BCTMC của NGAL máu kết hợp với GRACE nội viện (N=245)	81
Bảng 3.15. Giá trị tiên đoán BCTMC của NGAL máu kết hợp với GRACE 6 tháng (N=245)	82

Bảng 3.16. Diện tích dưới đường cong ROC, điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu của nồng độ NGAL máu, thang điểm nguy cơ GRACE trong tiên đoán TVDMNN ở thời điểm nội viện và 6 tháng (N=245).....	83
Bảng 3.17. Giá trị tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân của nồng độ NGAL máu, thang điểm nguy cơ GRACE (N=245).....	85
Bảng 3.18. Giá trị tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân của NGAL kết hợp với thang điểm nguy cơ GRACE nội viện (N=245)	88
Bảng 3.19. Giá trị tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân của NGAL máu kết hợp với thang điểm nguy cơ GRACE 6 tháng (N=245).....	89

CHƯƠNG 4

Bảng 4.1. Tỷ lệ các YTNC tim mạch so với một số tác giả khác.....	91
Bảng 4.2. Tỷ lệ TVDMNN, tử vong tim mạch và BCTMC so với các tác giả khác.....	92
Bảng 4.3. Sự tương quan giữa nồng độ NGAL máu và các biến cố tim mạch	98
Bảng 4.4. Tỷ lệ tử vong và biến cố tim mạch chính tại thời điểm nằm viện và 1 năm ...	100
Bảng 4.5. Giá trị c-thống kê trong tiên đoán tử vong 1 năm, nhập viện vì suy tim cấp, đột quỵ, tái thông mạch vành và tái NMCT theo thang điểm TIMI, NGAL và BNP lúc nhập viện.....	112
Bảng 4.6. Giá trị c-thống kê trong tiên đoán tử vong 1 năm, và biến cố tim mạch chính (tử vong và/hoặc nhập viện vì suy tim cấp) theo thang điểm TIMI, NGAL và BNP lúc nhập viện.....	112
Bảng 4.7. Phân tích đa biến về tiên đoán tử vong 1 năm	113
Bảng 4.8. So sánh tỷ lệ biến cố tim mạch giữa 2 nhóm NGAL cao và thấp	114
Bảng 4.9. Tỷ lệ TVMNN, tử vong tim mạch, BCTMC, suy tim, và NMCT cấp so với các tác giả khác.	114
Bảng 4.10. Các yếu tố tiên đoán tử vong 1 năm qua phân tích đơn biến và hồi qui đa biến Cox.....	115
Bảng 4.11. Các yếu tố tiên đoán BCTMC 1 năm qua phân tích đơn biến và hồi qui đa biến Cox.....	116

Bảng 4.12. Các yếu tố tiên đoán tử vong 30 ngày qua phân tích đơn biến và hồi qui logistic đa biến	117
Bảng 4.13. Phân tích hồi quy logistic các yếu tố nguy cơ gây ra biến cố tim mạch chính ở bệnh nhân NMCTC STCL.....	119
Bảng 4.14. Phân tích tỷ số nguy cơ (RR) và KTC 95% về TVDMNN và BCTMC của nhóm BN có NGAL máu cao so với nhóm NGAL máu thấp.....	124

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

CHƯƠNG 1

Biểu đồ 1.1. Mối tương quan giữa tuổi và tỉ lệ tử vong nội viện trong nghiên cứu sổ bộ CRUSADE.....	9
Biểu đồ 1.2. Tỷ lệ tử vong theo mức nồng độ Troponin I.....	14
Biểu đồ 1.3. Tỷ lệ tử vong theo điểm TIMI ở NMCTC STCL	20
Biểu đồ 1.4. Nồng độ NGAL máu giữa các nhóm nghiên cứu.	35
Biểu đồ 1.5. Nồng độ NGAL máu trung bình (ng/ml) trong 4 nhóm bệnh nhân và nhóm chứng khoẻ mạnh.....	36
Biểu đồ 1.6. Biểu đồ Kaplan-Meier của tử vong mọi nguyên nhân dựa vào phân tầng NGAL máu cao (> bách phân vị thứ 75) so với NGAL máu thấp.....	40
Biểu đồ 1.7. Biểu đồ Kaplan-Meier của các biến cố tim mạch chính dựa vào phân tầng NGAL máu cao so với NGAL máu thấp.	41
Biểu đồ 1.8. Phân tích sống còn Kaplan Meier trong nhóm NGAL cao và NGAL thấp (đường màu xanh chỉ dẫn NGAL cao và đường màu đỏ chỉ dẫn NGAL thấp)	43
Biểu đồ 1.9. Đường cong ROC của NGAL trong tiên đoán tử vong bệnh viện	44

CHƯƠNG 3

Biểu đồ 3.1. Phân bố tỉ lệ HCMVC trong nhóm nghiên cứu (N=245).....	65
Biểu đồ 3.2. Phân bố nồng độ NGAL máu của đối tượng nghiên cứu (N=245).....	67
Biểu đồ 3.3. Nồng độ NGAL máu theo HCMVC.....	68
Biểu đồ 3.4. Phân bố điểm GRACE tiên đoán tử vong trong bệnh viện (N=245).....	74
Biểu đồ 3.5. Phân bố điểm GRACE tiên đoán tử vong sau ra viện đến 6 tháng (N=245)	74
Biểu đồ 3.6. Mối tương quan giữa nồng độ NGAL máu với điểm nguy cơ GRACE tiên đoán tử vong trong bệnh viện (N=245)	75
Biểu đồ 3.7. Mối tương quan giữa nồng độ NGAL máu với thang điểm nguy cơ GRACE tiên đoán tử vong sau ra viện đến 6 tháng (N=245).....	76
Biểu đồ 3.8. Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ NGAL máu tiên đoán biến cố tim mạch chính thời điểm 6 tháng (N=245).....	76

Biểu đồ 3.9. Diện tích dưới đường cong ROC của thang điểm nguy cơ GRACE nội viện (N=245)	77
Biểu đồ 3.10. Diện tích dưới đường cong ROC của thang điểm nguy cơ GRACE 6 tháng (N=245)	77
Biểu đồ 3.11. Đường Kaplan-Meier về các BCTMC phân tầng theo NGAL máu cao và NGAL máu thấp (N=245).....	79
Biểu đồ 3.12. Đường Kaplan-Meier về các BCTMC phân tầng theo điểm GRACE nội viện (N=245).....	80
Biểu đồ 3.13. Đường Kaplan-Meier về các BCTMC phân tầng theo điểm GRACE 6 tháng (N=245)	80
Biểu đồ 3.14. Diện tích dưới đường cong ROC của NGAL máu kết hợp GRACE nội viện trong tiên đoán BCTMC (N=245).....	81
Biểu đồ 3.15. Diện tích dưới đường cong ROC của NGAL máu kết hợp với GRACE 6 tháng trong tiên đoán BCTMC (N=245).....	82
Biểu đồ 3.16. Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ NGAL máu trong tiên đoán TVDMNN thời điểm 6 tháng (N=245).....	84
Biểu đồ 3.17. Diện tích dưới đường cong ROC của GRACE nội viện trong tiên đoán TVDMNN (N=245)	84
Biểu đồ 3.18. Diện tích dưới đường cong ROC của GRACE 6 tháng trong tiên đoán TVDMNN (N=245)	85
Biểu đồ 3.19. Đường Kaplan-Meier về tử vong do mọi nguyên nhân theo phân tầng NGAL cao so với NGAL thấp (điểm cắt NGAL máu 125ng/ml) (N=245).....	86
Biểu đồ 3.20. Đường Kaplan-Meier về TVMNN theo thang điểm nguy cơ GRACE cao so với điểm nguy cơ GRACE thấp trong tiên đoán tử vong nội viện (điểm cắt =138) (N=245)	86
Biểu đồ 3.21. Đường Kaplan-Meier về TVMNN theo thang điểm nguy cơ GRACE cao so với điểm nguy cơ GRACE thấp trong tiên đoán tử vong sau ra viện đến 6 tháng (điểm cắt =115) (N=245)	87
Biểu đồ 3.22. Giá trị tiên đoán TVDMNN của NGAL kết hợp GRACE nội viện.....	87

Biểu đồ 3.23. Giá trị tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân của NGAL máu kết hợp với thang điểm nguy cơ GRACE 6 tháng (N=245).....	88
---	----

CHƯƠNG 4

Biểu đồ 4.1. Phân tích đường cong sống còn Kaplan-Meier về tử vong 1 năm theo nồng độ NGAL máu cao so với NGAL máu thấp. NGAL máu cao: > mức trung vị; NGAL máu thấp: dưới mức trung vị	101
Biểu đồ 4.2. Phân tích đường cong sống còn Kaplan-Meier về tỷ lệ BCTMC 1 năm theo nồng độ NGAL máu cao so với NGAL máu thấp. NGAL máu cao: > mức trung vị; NGAL máu thấp: dưới mức trung vị.....	101
Biểu đồ 4.3. Diện tích dưới đường cong ROC của thang điểm nguy cơ GRACE trong tiên đoán biến cố tử vong tim mạch 6 tháng ($AUC = 0,794$; KTC 95 % = 0,75–0,83).	121
Biểu đồ 4.4. Diện tích dưới đường cong ROC của thang điểm nguy cơ GRACE trong tiên đoán biến cố tim mạch phối hợp (tử vong do mọi nguyên nhân, tái nhập viện vì HCMVC, tái nhập viện vì suy tim, và đột quy) ($AUC = 0,641$; KTC 95 % = 0,52–0,76).	121

DANH MỤC CÁC HÌNH ẢNH, SƠ ĐỒ

CHƯƠNG 1

Hình 1.1. Cơ chế bệnh sinh của hội chứng mạch vành cấp	5
Sơ đồ 1.1. Lựa chọn chiến lược tái thông mạch vành trong HCMVC.....	23
Sơ đồ 1.2. Điều trị nội khoa HCMVC.....	24
Hình 1.2. Cấu trúc của cuộn lipocalin.	29
Hình 1.3. Cấu trúc của NGAL người và NGAL ở các loài khác	29

CHƯƠNG 2

Sơ đồ 2.1. Nguyên lý xét nghiệm NGAL.....	50
Sơ đồ 2.2. Quy trình xét nghiệm NGAL	51
Sơ đồ 2.3: Sơ đồ nghiên cứu	61

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng mạch vành cấp (HCMVC) là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh tật và tử vong ở các quốc gia đã phát triển và đang tăng lên nhanh chóng ở các quốc gia đang phát triển, trong đó có Việt Nam. Năm 1990, thế giới có 50,4 triệu người tử vong trong đó nguyên nhân bệnh mạch vành (BMV) chiếm 28%. Đến năm 2001, tử vong do BMV tăng lên 29%, dự đoán đến 2030, con số này khoảng 30% [121]. Ở Hoa Kỳ, cứ 6 người chết là có một người chết vì bệnh tim mạch. Thống kê năm 2013 ghi nhận mỗi năm có trên 780000 người mắc HCMVC, trong đó có khoảng 70% bị HCMVC không ST chênh lên [82]. Khoảng 30% bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim (NMCT) cấp tử vong trong tháng đầu tiên, một nửa số đó tử vong khi chưa vào đến bệnh viện. Trong số còn sống, cứ 25 bệnh nhân thì có 1 bệnh nhân tử vong trong vòng 1 năm sau đó. Ở các bệnh nhân trên 75 tuổi, tỷ lệ tử vong cao hơn gấp 4 lần [30].

Ở Việt Nam tuy chưa có số liệu thống kê đầy đủ về số bệnh nhân bị BMV và HCMVC nhưng số lượng bệnh nhân ngày càng tăng. Nếu như những năm 50 của thế kỉ XX số bệnh nhân NMCT là hiếm thì ngày nay, mức độ phổ biến của bệnh càng nhiều và hầu như ngày nào cũng có người nhập viện vì NMCT cấp. Theo thống kê của Viện tim mạch Quốc gia Việt Nam năm 2003, tỷ lệ bệnh nhân vào viện vì NMCT cấp là 4,2% đến năm 2007 con số này là 9,1% [3]. Tại bệnh viện Chợ Rẫy, năm 2010 có tới 7421 bệnh nhân nhập viện vì đau thắt ngực, 1538 bệnh nhân phải nhập viện và điều trị vì HCMVC, 267 trường hợp tử vong [11].

Diễn tiến của bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp thay đổi đáng kể, có thể dao động từ đau thắt ngực không ổn định (ĐTNKÔĐ), nhồi máu cơ tim cấp không ST chênh lên (NMCTC KSTCL) đến nhồi máu cơ tim cấp ST chênh lên (NMCTC STCL). Xác định nhóm bệnh nhân có tiên lượng xấu giúp ích trong tối ưu hóa điều trị và tiên lượng các kết cục lâm sàng. Điều trị bệnh nhân HCMVC đã được cải thiện rất nhiều với sự phát triển của các dấu ấn sinh học mới như nồng độ troponin, BNP, NT-Pro BNP, các dấu hiệu viêm như CRP (C reactive protein) và thang điểm GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) trong tiên đoán các kết cục

lâm sàng ở bệnh nhân HCMVC. Tuy nhiên, khả năng dự đoán kết quả ngắn hạn và dài hạn vẫn còn hạn chế [35], [37].

Việc phân tầng nguy cơ ở bệnh nhân HCMVC giúp ích rất nhiều trong chiến lược điều trị cũng như giúp tiên lượng các biến cố tim mạch ngắn hạn và dài hạn. Theo hướng dẫn của Hiệp Hội Tim Hoa Kỳ năm 2014 và Hội Tim Châu Âu năm 2015, thang điểm GRACE được dùng trong phân tầng nguy cơ bệnh nhân HCMVC [28], [137]. Thang điểm GRACE được phát triển từ dữ liệu của nghiên cứu GRACE [87], là nghiên cứu sở bộ quy mô lớn gồm có 11389 bệnh nhân HCMVC tại 94 trung tâm tim mạch của 14 quốc gia trong khoảng thời gian từ 04/1999 - 05/2001. Thang điểm GRACE tính điểm dựa vào tám yếu tố: tuổi, tần số tim, huyết áp tâm thu, creatinin huyết tương, độ Killip, ngưng tim lúc nhập viện, tăng men tim và thay đổi ST trên điện tâm đồ. Thang điểm GRACE rất có giá trị trong dự đoán nguy cơ tử vong tại thời điểm nhập viện và đến sáu tháng sau khi xuất viện trên mỗi bệnh nhân HCMVC [80], [87].

Một trong những dấu ấn sinh học mới nổi lên gần đây, NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) có nhiều hứa hẹn trong việc giúp tiên đoán các biến cố tim mạch ở bệnh nhân HCMVC [116], [131]. NGAL là một glycoprotein được lưu trữ trong các hạt của bạch cầu trung tính trưởng thành [107]. NGAL được phóng thích bởi các tế bào ống thận để đáp ứng với tình trạng viêm, là một dấu ấn sớm và chuyên biệt của tổn thương ống thận và tổn thương thận cấp, và có liên quan đến dự hậu xấu [91]. Tuy nhiên, gần đây chứng minh rằng NGAL cũng xuất hiện trong các tế bào nội mô, tế bào cơ trơn, và các đại thực bào trong mảng xơ vữa động mạch (XVĐM) [96] và NGAL có thể tham gia vào sự phát triển của XVĐM qua rối loạn chức năng nội mô, quá trình viêm và thoái hóa chất gian bào [89], [96], dẫn đến sự mất ổn định mảng XVĐM bằng cách điều chỉnh các hoạt động của metalloproteinase-9 [50]. Nồng độ NGAL máu tăng lên đáng kể khi có bệnh động mạch vành và tương quan với mức độ nặng của bệnh mạch vành [159]; NGAL máu cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân NMCT cấp so với BMV ổn định [140]. Điều này dẫn đến giả thuyết cho rằng NGAL, một dấu ấn của tổn thương thận được chấp

nhận rộng rãi, có thể là một dấu ấn sinh học để tiên lượng ở những bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp.

Trong một phân tích gộp của tác giả Fan Y và cộng sự [78] báo cáo: tổng cộng có năm nghiên cứu của các tác giả Akcay AB [22], Barbarash [43], Nymo SH [131], Helanova K [95], Lindberg S [116] từ 168 bài báo liên quan đã được xác định và phân tích. Cỡ mẫu của nghiên cứu được lựa chọn dao động từ 106 đến 1121 bệnh nhân, với tổng số 2462 bệnh nhân NMCTC STCL. Thời gian theo dõi trung bình lên đến 13,9 năm. Bốn nghiên cứu của tác giả Akcay AB [22], Barbarash [43], Nymo SH [131], Helanova K [95] đánh giá giá trị của NGAL máu trong tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân và ba nghiên cứu của tác giả Akcay AB [22], Barbarash [43], Lindberg S [116] đánh giá NGAL để tiên đoán biến cố tim mạch chính. Tác giả Fan Y và cộng sự kết luận nhóm bệnh nhân NMCTC STCL có nồng độ NGAL máu cao hơn sẽ có tiên lượng xấu về tử vong mọi nguyên nhân (với $RR = 1,47$; $KTC\ 95\% = 1,13 - 1,91$) và biến cố tim mạch chính ($RR = 1,52$; $KTC\ 95\% = 1,00 - 2,30$). Tác giả khuyến cáo sử dụng NGAL máu lúc nhập viện để xem xét phân tầng nguy cơ ở bệnh nhân NMCTC STCL trong thực hành [78].

Như vậy, trên thế giới đã có nhiều công trình nghiên cứu cho thấy nồng độ NGAL trong máu có giá trị tiên đoán các biến cố tim mạch và tử vong ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp [68], [78], [115], [116], [131]. Tại Việt Nam vấn đề này còn mới và chưa có công trình nghiên cứu nào. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: *“Giá trị của NGAL trong tiên đoán các biến cố tim mạch ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp”*.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Mục tiêu tổng quát

Xác định giá trị của Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) máu trong tiên đoán các biến cố tim mạch ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp.

Mục tiêu cụ thể

1. Xác định nồng độ NGAL máu và khảo sát mối liên quan giữa nồng độ NGAL máu trong hội chứng mạch vành cấp với tử vong do mọi nguyên nhân và với các biến cố tim mạch chính ở thời điểm nội viện và 6 tháng sau ra viện.
2. Xác định giá trị của NGAL máu trong tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân và các biến cố tim mạch chính ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp thời điểm nội viện và 6 tháng sau ra viện.
3. Xác định giá trị của NGAL máu phối hợp với thang điểm GRACE trong tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân và các biến cố tim mạch chính ở thời điểm nội viện và 6 tháng sau ra viện.

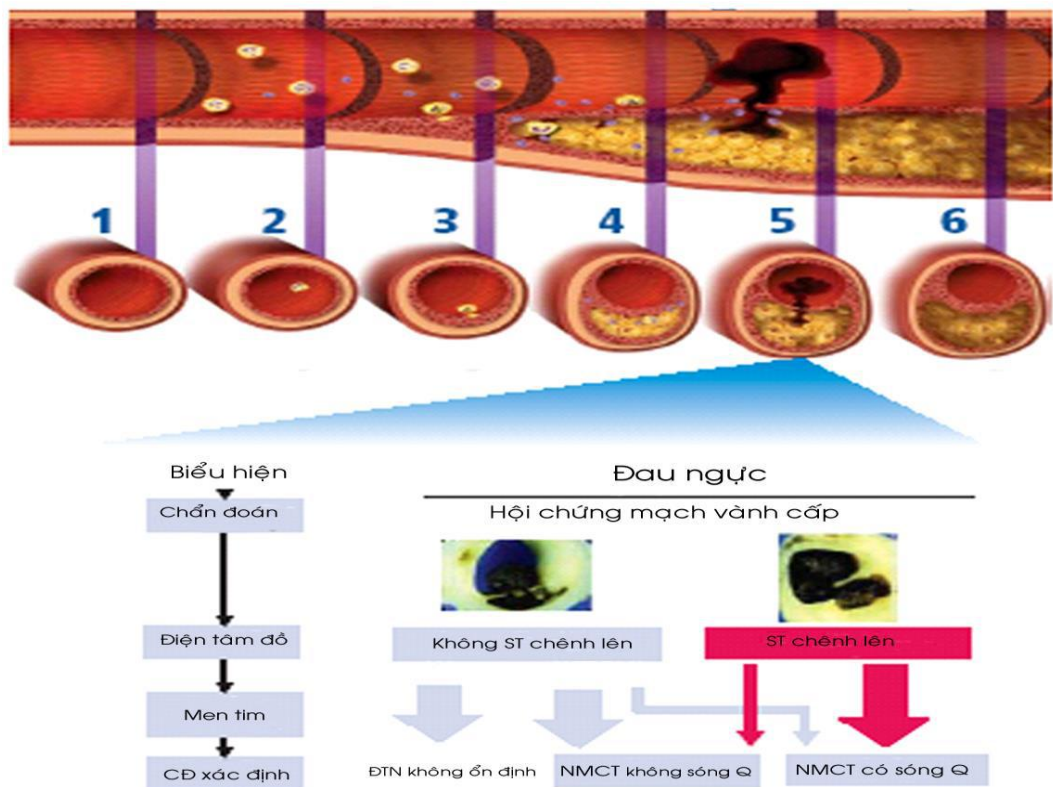
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TỔNG QUAN VỀ HỘI CHỨNG MẠCH VÀNH CẤP

1.1.1. Định nghĩa hội chứng mạch vành cấp

Hội chứng mạch vành cấp là bệnh đe dọa tính mạng. HCMVC bao gồm: đau thắt ngực không ổn định (ĐTNKÔĐ), nhồi máu cơ tim cấp không ST chênh lên (NMCTC KSTCL) và NMCT cấp ST chênh lên (NMCTC STCL). Các thể của HCMVC đều có cơ chế sinh lý bệnh ban đầu giống nhau [100].

Tần suất của HCMVC là rất lớn: hơn 1,4 triệu người nhập viện tại Hoa Kỳ mỗi năm do HCMVC. Trong vòng một năm sau khi bị NMCT, 19% nam giới và 26% nữ giới sẽ tử vong. Tỷ lệ tử vong liên quan đến HCMVC có giảm đáng kể và liên tục trong những thập niên gần đây, là do có các tiến bộ vượt bậc trong điều trị và phòng ngừa bệnh mạch vành [100].



Hình 1.1. Cơ chế bệnh sinh của hội chứng mạch vành cấp

“Nguồn: Amsterdam EA, 2014” [28]

1.1.2. Cơ chế bệnh sinh hội chứng mạch vành cấp

Hơn 90% HCMVC là do vỡ mảng xơ vữa mạch vành, dẫn đến kết dính, kết tập tiểu cầu và hoạt hoá dòng thác đông máu, hậu quả sau cùng là hình thành cục máu đông (huyết khối) trong mạch vành. Huyết khối động mạch vành (ĐMV) gây giảm lưu lượng dòng máu và gây ra mất cân đối đáng kể giữa nhu cầu và cung cấp oxy cơ tim. Tùy thuộc vào mức độ tắc nghẽn của mạch vành mà có các thể của HCMVC (bảng 1.1). Huyết khối gây tắc nghẽn không hoàn toàn ĐMV gây ra HCMVC không ST chênh lên (ĐTNKÔĐ, NMCTC KSTCL); trong trường hợp huyết khối tắc nghẽn hoàn toàn ĐMV dẫn đến NMCTC ST chênh lên [100].

Bảng 1.1. Các thể của HCMVC [100]

	Các thể của hội chứng mạch vành cấp		
	ĐTNKÔĐ	NMCTC KSTCL	NMCTC STCL
Huyết khối	Tắc nghẽn không hoàn toàn ĐMV	Tắc nghẽn không hoàn toàn ĐMV	Tắc nghẽn hoàn toàn ĐMV
Hoại tử tế bào cơ tim	Không	Có	Có

1.1.3. Chẩn đoán hội chứng mạch vành cấp

Chẩn đoán và phân biệt giữa các thể của HCMVC dựa vào: (1) triệu chứng đau ngực của bệnh nhân, (2) bất thường trên điện tâm đồ, và (3) phát hiện dấu ấn sinh học của hoại tử cơ tim trong huyết thanh [100]. Cụ thể, ĐTNKÔĐ là một chẩn đoán lâm sàng dựa vào triệu chứng đau ngực của bệnh nhân, thay đổi bất thường ST thoát qua trên điện tâm đồ (thường ST chênh xuống và/hoặc sóng T đảo ngược), và men tim không tăng. Phân biệt giữa NMCTC KSTCL và ĐTNKÔĐ dựa vào sự hiện diện của tăng men tim. Bệnh nhân NMCTC KSTCL có tăng men tim và thay đổi bất thường của đoạn ST hoặc sóng T. Chẩn đoán NMCTC STCL dựa vào đau ngực cấp kèm với ST chênh lên ít nhất 1 mm ở 2 chuyển đạo liên tiếp trên điện tâm đồ và/hoặc tăng men tim [100].

Tiêu chuẩn chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp: với sự tiến bộ của y học và được chấp nhận của các phương pháp chẩn đoán mới, bao gồm các dấu ấn sinh học

trong huyết thanh với độ nhạy và độ đặc hiệu cao, các kỹ thuật hình ảnh chính xác nên năm 2007 và sau đó vào năm 2012 Liên hiệp các tổ chức chuyên môn - Ủy ban liên kết Hội Tim Châu Âu/Trường môn Tim và Hội Tim Hoa Kỳ/Liên đoàn Tim thể giới/Tổ chức y tế thế giới (ESC/ACC/AHA/WHF/WHO) đã đưa ra bảng tiêu chuẩn chẩn đoán NMCT mới (bảng 1.2) [34], [33], [152].

Bảng 1.2. Định nghĩa tiêu chuẩn chẩn đoán NMCT cấp, tiến triển hay gần đây

<i>1. Tăng và/hoặc giảm điển hình các chất dấu ấn sinh hoá của hoại tử tế bào cơ tim với ít nhất một giá trị trên bách phân vị thứ 99 giới hạn trên và kèm theo ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau:</i> a. Triệu chứng thiếu máu cục bộ cơ tim b. Xuất hiện sóng Q bệnh lý trên điện tâm đồ c. Các thay đổi trên điện tâm đồ cho thấy có tình trạng thiếu máu cục bộ (ST chênh lên hay chênh xuống) d. Có bằng chứng hình ảnh học của mất tế bào cơ tim mới hay có rối loạn vận động vùng mới e. Huyết khối trong lòng ĐMV qua chụp mạch vành hoặc qua tử thiết.
<i>2. Những phát hiện về bệnh học của nhồi máu cơ tim cấp.</i>

Để chẩn đoán NMCT, có thể sử dụng các phương pháp chẩn đoán có kỹ thuật khác nhau bao gồm các thay đổi trên điện tâm đồ, tăng giá trị của các chất chỉ điểm sinh học do hoại tử cơ tim và bằng chẩn đoán hình ảnh, hoặc có thể xác định bằng giải phẫu bệnh.

1.1.4. Phân tầng nguy cơ và tiên lượng tử vong trong HCMVC

1.1.4.1. Các yếu tố nguy cơ:

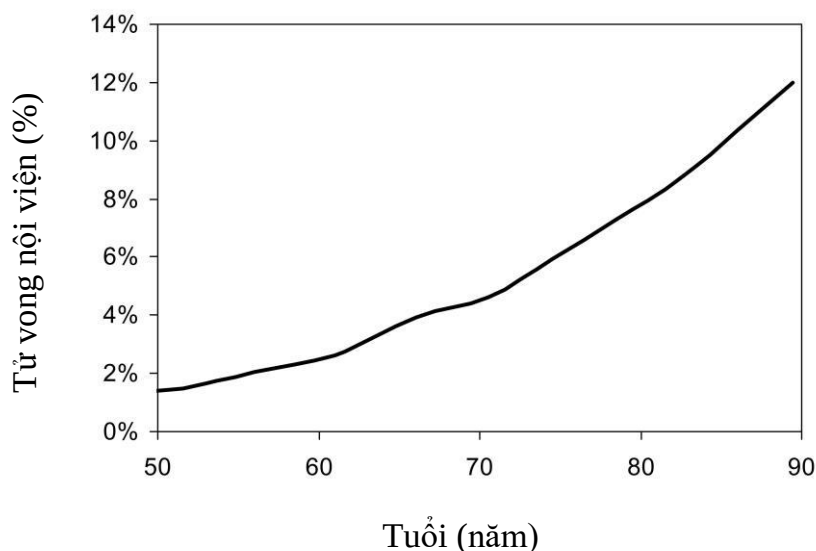
❖ Tuổi

Tỉ lệ mới mắc và tỉ lệ hiện mắc của NMCT cấp tăng lên theo mức tăng mỗi 10 tuổi; độ tuổi trung bình của NMCT lần đầu là 65 tuổi ở nam giới và 72 tuổi đối với nữ giới [83]. Các bệnh nhân lớn tuổi có nguy cơ gia tăng các kết cục bất lợi sau NMCT cấp (biểu đồ 1.1) [57]. Trong nhóm dân số gốc của thang điểm nguy cơ TIMI đối với NMCTC STCL (trung vị 62 tuổi, tứ phân vị từ 52 đến 70), nguy cơ tử

vong tăng gần gấp 5 lần ở những bệnh nhân trên 65 tuổi ($OR = 4,9$; KTC 95% = 4,2 - 5,7). Trong một phân tích dưới nhóm các bệnh nhân NMCTC STCL của nghiên cứu GUSTO IIb ghi nhận cứ tăng mỗi 10 tuổi sẽ làm tăng tỷ lệ tử vong hoặc nhồi máu cơ tim lên 1,32 (KTC 95% = 1,04 - 1,76) [97]. Từ các bộ dữ liệu nghiên cứu, nhận thấy tuổi là một trong những yếu tố quyết định quan trọng trong tiên đoán các kết cục bất lợi ngắn hạn.

Có một số lý do khiến bệnh nhân lớn tuổi có thể có kết cục xấu hơn sau NMCT cấp. Thứ nhất, bệnh nhân lớn tuổi có nhiều bệnh đi kèm, bao gồm rối loạn chức năng thận và sử dụng nhiều loại thuốc hơn so với những bệnh nhân trẻ tuổi. Bệnh nhân lớn tuổi thường có triệu chứng không điển hình, khả năng được điều trị bằng liệu pháp tái tưới máu mạch vành theo các khuyến cáo hiện nay cũng thấp. Các bệnh nhân lớn tuổi có nguy cơ chảy máu cao [123]. Từ nghiên cứu TIMI 18-TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine the Cost of Therapy With an Invasive or Conservative Strategy), bệnh nhân lớn tuổi có lợi rất nhiều trong chiến lược can thiệp sớm, với tỷ lệ các biến cố thiếu máu cục bộ ngắn hạn và trung hạn thấp. Trong một phân tích gộp các nghiên cứu gồm FRISC-II (Fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease), ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) và RITA-III (Randomized Intervention Trial of unstable Angina), ghi nhận kết quả: tỷ lệ xuất hiện các kết cục tim mạch bất lợi ở thời điểm 5 năm thấp hơn đáng kể ở các bệnh nhân lớn tuổi được can thiệp mạch vành sớm so với nhóm bệnh nhân điều trị bảo tồn, ở nhóm 65 đến 74 tuổi có $HR = 0,72$; KTC 95% = 0,58 - 0,90; ở nhóm trên 75 tuổi có $HR = 0,71$; KTC 95% = 0,55 - 0,91 [67].

Do tầm quan trọng của tuổi trong phân tầng nguy cơ giữa các bệnh nhân HCMVC nên yếu tố tuổi được đưa vào phân tích trong các thang điểm phân tầng nguy cơ hiện nay.



Biểu đồ 1.1. Mối tương quan giữa tuổi và tỉ lệ tử vong nội viện trong nghiên cứu sổ bộ CRUSADE

“Nguồn: Alexander KP, 2005” [23]

❖ Giới

Các nghiên cứu trước đây đã chứng minh rằng so với nam giới, phụ nữ thường có nhiều bệnh kèm theo, triệu chứng đau ngực không điển hình, đến bệnh viện muộn sau khi khởi phát triệu chứng [64]. Theo khuyến cáo của Hội Tim mạch Hoa Kỳ/Trường môn tim mạch Hoa Kỳ, nghiên cứu sổ bộ CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) ghi nhận phụ nữ thường có nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch nhưng ít được điều trị đúng mức theo khuyến cáo hiện hành [70]. Trong một phân tích gộp gồm 11 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên bao gồm 136247 bệnh nhân (28% phụ nữ), phụ nữ có tỷ lệ tử vong trong bệnh viện cao hơn đáng kể ($OR = 1,91$; KTC 95% = 1,83 - 2,00), mặc dù mối tương quan này không đáng kể sau khi điều chỉnh đa biến (OR hiệu chỉnh = 1,06; KTC 95% = 0,99 - 1,15) [46]. Một phân tích gộp gồm tám thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy chiến lược can thiệp sớm nên được lựa chọn ở nhóm phụ nữ có các đặc điểm nguy cơ cao ($OR = 0,67$; KTC 95% = 0,50 - 0,88), tuy nhiên chiến lược này không có lợi

ở nhóm phụ nữ có nguy cơ thấp ($OR = 1,35$; KTC 95% = 0,78 - 2,35); do đó, khuyến cáo ủng hộ cách tiếp cận điều trị bảo tồn cho nhóm phụ nữ có nguy cơ thấp [132].

❖ Đái tháo đường

Trong suốt phổ bệnh lý của xơ vữa động mạch (XVĐM) và bệnh tim thiếu máu cục bộ, đái tháo đường (ĐTĐ) là một yếu tố nguy cơ tiên đoán mạnh của tăng tỷ lệ tử vong, đột quỵ, và bệnh động mạch vành [129]. Bệnh nhân ĐTĐ thường không có các triệu chứng điển hình gợi ý thiếu máu cục bộ và có nhiều khả năng đến viện trễ [94].

Bệnh nhân ĐTĐ cũng có nhiều khả năng có các yếu tố nguy cơ (YTNC) tim mạch khác, bao gồm tăng huyết áp và tăng cholesterol máu [74], [94]. Khoảng 25% bệnh nhân trong nghiên cứu sổ bộ GRACE mắc ĐTĐ và có tỷ lệ suy tim, suy thận, choáng tim và tử vong nội viện cao hơn nhóm bệnh nhân không ĐTĐ. Trong một nghiên cứu trên dân số Phần Lan, nguy cơ mắc NMCT lần đầu ở bệnh nhân ĐTĐ cũng tương tự như nguy cơ NMCT tái phát ở bệnh nhân không có ĐTĐ. Phân tích tổng hợp từ 11 thử nghiệm TIMI với 62036 bệnh nhân ($n = 46577$ NMCTC STCL và $n = 15459$ ĐTNKÔĐ/NMCTC KSTCL) ghi nhận tỷ lệ tử vong trong 30 ngày ở bệnh nhân ĐTĐ tăng gấp đôi so với bệnh nhân không có ĐTĐ trong cả 2 nhóm ĐTNKÔĐ/NMCTC KSTCL (2,1% so với 1,1%, $P < 0,001$; $OR = 1,78$; KTC 95% = 1,24 - 2,56) và NMCTC STCL (8,5% so với 5,4%; $P < 0,001$; $OR = 1,40$; KTC 95% = 1,24 - 1,57) [72]. Các phân tích tiếp theo của nhiều thử nghiệm lâm sàng cũng đã chứng minh rằng: tăng đáng kể nguy cơ tử vong và các kết cục tim mạch xấu ở bệnh nhân ĐTĐ. Mặc dù bệnh nhân ĐTĐ có nguy cơ cao bị chảy máu và các biến chứng khác sau can thiệp mạch vành qua da, chiến lược can thiệp sớm cho thấy cải thiện kết cục lâm sàng ở nhóm bệnh nhân này. Thêm vào đó, bệnh nhân ĐTĐ thường có bệnh nhiều nhánh mạch vành và có lợi với chiến lược phẫu thuật bắc cầu động mạch vành [38], [79].

❖ Bệnh thận mạn

Các bệnh nhân bị bệnh thận mạn sẽ tăng nguy cơ bị chảy máu và có dự hậu tim mạch xấu [92]. Trong một phân tích trên 1,2 triệu bệnh nhân, Go và cs [83] ghi

nhận có tăng tỉ lệ tử vong và kết cục tim mạch xấu ở bệnh nhân suy thận nặng hơn, trong đó tăng tỉ lệ TVMNN gần gấp 6 lần (HR điều chỉnh= 5,9; KTC 95% = 5,4 - 6,5) và tăng gấp ba lần các biến cố tim mạch (HR điều chỉnh= 3,4; KTC 95% = 3,1 - 3,8). Trong nghiên cứu VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial), ngay cả suy thận nhẹ (độ lọc cầu thận ước tính $< 81,0$ mL/phút/1,73 m²) cũng có liên quan đến tăng 10% nguy cơ tử vong và các kết cục tim mạch bất lợi cho mỗi mức giảm 10 mL/phút/1,73 m². Bệnh suy thận nặng hơn (độ lọc cầu thận ước tính < 60 mL/phút/1,73 m²) vẫn là một yếu tố tiên đoán độc lập về tỷ lệ tử vong do tim mạch trong thử nghiệm từ A đến Z, thậm chí sau khi hiệu chỉnh với CRP (HR= 1,82; KTC 95%= 1,1 - 2,97).

Đánh giá chức năng thận rất quan trọng trong việc phân tầng nguy cơ ban đầu, bởi vì bệnh nhân bị bệnh thận không chỉ có nguy cơ bị chảy máu cao [93], [124], [141], [148] mà còn có thể bị rối loạn chức năng thận nặng hơn do tổn thương thận cấp sau chiến lược can thiệp sớm. Suy thận sau chụp mạch vành có thể do tổn thương thận trực tiếp do thuốc cản quang, hoặc do thuyên tắc mạch thận từ mảng xơ vữa động mạch chủ, hoặc cả hai. Bệnh nhân NMCTC KSTCL có rối loạn chức năng thận ít được áp dụng chiến lược can thiệp mạch vành sớm do lo ngại nguy cơ suy thận tăng lên, mặc dù chiến lược can thiệp sớm cho thấy có lợi trên những bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình [56], [150]. Hiện nay để ước tính độ lọc cầu thận, có hai phương pháp: tính theo MDRD (Modification of Diet and Renal Disease) hoặc phương pháp Cockcroft-Gault. Tuy nhiên, phương pháp Cockcroft-Gault có thể dự đoán tốt hơn về tử vong sau NMCT cấp, đặc biệt ở phụ nữ, bệnh nhân có cân nặng nhẹ (BMI < 25 kg/m²) hoặc người cao tuổi [151].

❖ Phân độ Killip và tử vong

Dựa trên các dấu hiệu lâm sàng của suy tim, chia làm 4 phân độ: Killip I, Killip II, Killip III và Killip IV. Phân độ Killip giúp phân tầng nguy cơ, tiên lượng tử vong của bệnh nhân. Bệnh nhân có phân độ Killip càng cao thì tỷ lệ tử vong càng cao trong 30 ngày đầu NMCT cấp. Mặc dù ban đầu phân loại Killip được áp dụng trong nhóm các bệnh nhân NMCTC STCL, phân loại Killip đã được thẩm định

trong một phân tích tổng hợp gồm 26090 bệnh nhân NMCTC KSTCL, nhóm bệnh nhân Killip III/IV tăng nguy cơ tử vong trong 30 ngày (HR= 2,35; KTC 95%= 1,69 - 3,26) và trong 6 tháng (HR= 2,12; KTC 95%= 1,63 - 2,75) [45]. Do tầm quan trọng của khám lâm sàng, phân loại Killip đã được đưa vào thang điểm nguy cơ TIMI để đánh giá tiên lượng bệnh nhân NMCTC KSTCL và thang điểm nguy cơ GRACE.

Bảng 1.3. Phân độ suy tim theo Killip và tiên lượng tử vong [76]

Độ Killip	Mô tả	Tử vong
I	Không có triệu chứng của suy tim trái	0 - 5%
II	Có ran ẩm < 1/2 phổi, tĩnh mạch cổ nổi, có thể có tiếng Gallop T3	10 - 20%
III	Ran dâng lên quá 1/2 phổi và hoặc phù phổi cấp	35 - 45%
IV	Sốc tim	65 - 85%

❖ **Điện tâm đồ**

ECG là một thành phần quan trọng trong phân tầng nguy cơ và xử trí ở bệnh nhân NMCT cấp [146]. Các khuyến cáo hiện nay đề nghị đo ECG trong vòng 10 phút cho tất cả bệnh nhân đau ngực cấp nghi do thiếu máu cục bộ cơ tim cấp tính [28], [133]. Bệnh nhân có đoạn ST chênh lên được điều trị theo chiến lược tái tưới máu mạch vành cấp cứu. Nhóm bệnh nhân có đoạn ST chênh xuống 0,05 mV (0,5 mm trên điện tâm đồ chuẩn) có tỷ lệ tử vong hoặc NMCT cao hơn so với những bệnh nhân có sóng T âm, ngay cả sau khi điều chỉnh đa biến [143]. Ngoài ra, độ lệch của đoạn ST cũng dự đoán các kết cục bất lợi. Thử nghiệm lâm sàng GUSTO-IV [61] phân tích 7800 bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp không ST chênh lên, ghi nhận: độ lệch của đoạn ST $\geq 0,2$ mV là một yếu tố tiên đoán mạnh về tử vong ngắn hạn và dài hạn hơn bất kỳ yếu tố lâm sàng hoặc dấu ấn sinh học nào khác. Trong những bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp không ST chênh lên, có sự liên quan giữa tái thông mạch vành trong bệnh viện và tử suất 4 năm thấp hơn, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có đoạn ST chênh xuống $\geq 0,1$ mV trên ECG lúc nhập viện.

Sóng T âm nhọn, đối xứng $\geq 0,2$ mV (2mm) ở chuyển đạo trước ngực có thể là dấu hiệu của thiếu máu cục bộ cơ tim do hẹp nhánh liên thất trước; tuy nhiên, thay đổi sóng T âm $<0,2$ mV (2mm) không đặc hiệu ít có giá trị trong chẩn đoán thiếu máu cục bộ cơ tim [28]. Cũng cần lưu ý rằng ECG bình thường không loại trừ NMCT cấp ở bệnh nhân có các triệu chứng tương đương bởi vì từ 2% đến 6% bệnh nhân NMCT cấp có thể có ECG ban đầu bình thường hoặc không đặc hiệu; và nhóm bệnh nhân này dường như có tỷ lệ tử vong trong bệnh viện thấp hơn những bệnh nhân có ECG điển hình của NMCT. Mặc dù hầu hết các nghiên cứu đã đánh giá việc sử dụng ECG lúc nhập viện để đánh giá nguy cơ và lựa chọn phương thức điều trị, Carmo và cs đã đánh giá tính hữu ích của theo dõi điện tâm đồ liên tục trong 24 giờ ở 234 bệnh nhân HCMVC KSTCL và ghi nhận: ECG cung cấp thông tin tiên lượng hạn chế, đặc biệt là so với thang điểm nguy cơ GRACE [52]. Scirica và cs nghiên cứu sử dụng theo dõi điện tâm đồ liên tục trong 7 ngày, và trong số 6355 bệnh nhân tham gia trong thử nghiệm lâm sàng TIMI 36-MERLIN (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes), bệnh nhân có một hoặc nhiều cơn thiếu máu cục bộ (định nghĩa là: đoạn ST chênh xuống $\geq 0,1$ mV và kéo dài ≥ 1 phút với nhịp tim lúc bắt đầu cơn <100 lần/phút) làm tăng nguy cơ các kết cục tim mạch xấu, thậm chí sau điều chỉnh đa biến (nguy cơ tử vong: 7,7% so với 2,7%, $P < 0,001$, HR điều chỉnh = 2,46; KTC 95% = 1,81 - 3,3) [145].

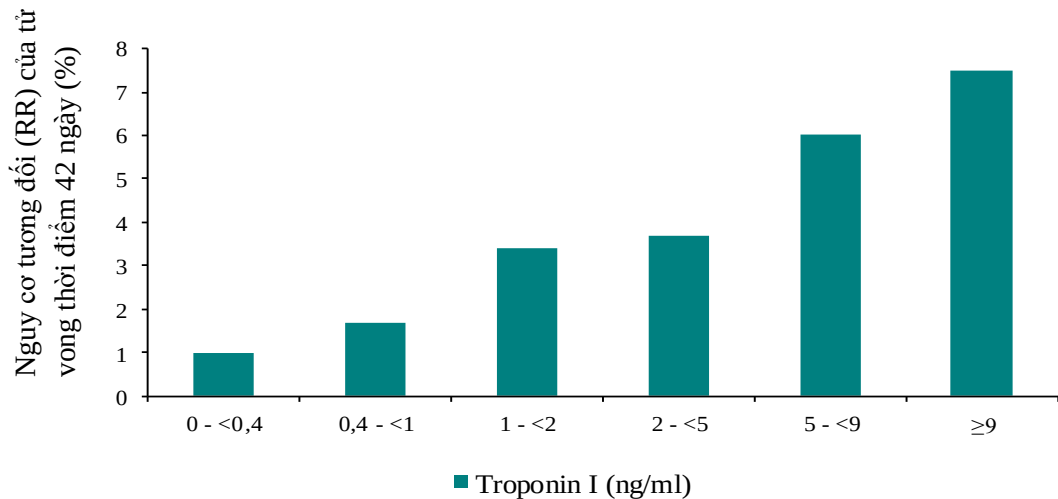
❖ **Nồng độ troponin máu**

Trong thử nghiệm GUSTO-III ở 12666 bệnh nhân NMCTSTCL: 8,9% bệnh nhân có troponin lúc nhập viện tăng ($\geq 0,2\mu\text{g/L}$) có tỷ lệ tử vong trong 30 ngày cao hơn so với nhóm troponin âm tính (15,7% so với 6,2%). Troponin T là một yếu tố tiên lượng tử vong độc lập trong vòng 30 ngày [40].

Nghiên cứu GUSTO-IIa chứng minh tầm quan trọng của troponin với tăng sớm và nhẹ ở những bệnh nhân HCMVC với đau thắt ngực và biến đổi điện tâm đồ. Trong 801 bệnh nhân NMCT, tỷ lệ tử vong trong 30 ngày tăng cao có ý nghĩa ở nhóm 289 bệnh nhân có tăng nồng độ TnT ($>0,1\mu\text{g/L}$) so với nồng độ TnT thấp

(11,8% so với 3,9%, $p < 0,001$). Đặc biệt, có tương quan tuyến tính giữa nồng độ TnT với tử vong. Nồng độ TnT có giá trị tiên lượng cao hơn so với thay đổi điện tâm đồ và men CK-MB [39].

Nghiên cứu đa trung tâm của tác giả Antman và cs trên 1404 bệnh nhân HCMVC. Kết quả cho thấy tỷ lệ tử vong tăng có ý nghĩa ở 573 bệnh nhân với nồng độ Troponin I $\geq 0,4\text{ng/ml}$ (3,7%) so với 831 bệnh nhân với nồng độ Troponin I $< 0,4\text{ng/ml}$ (1,0%), $p < 0,001$. Mối liên quan có ý nghĩa giữa tăng tỷ lệ tử vong với tăng nồng độ Troponin I ($p < 0,001$) (biểu đồ 1.2) [31].



Biểu đồ 1.2. Tỷ lệ tử vong theo mức nồng độ Troponin I

“Nguồn: Antman EM, 1996” [31]

Từ những nghiên cứu cột mốc này, đã có hơn 30 nghiên cứu, bao gồm cả thử nghiệm nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên và nghiên cứu đoàn hệ chứng minh troponin tim dự đoán độc lập nguy cơ tử vong và các biến cố thiếu máu cục bộ tái phát ở bệnh nhân HCMVC. Bệnh nhân nghi ngờ mắc HCMVC và có nồng độ troponin tăng sẽ có nguy cơ tử vong hoặc nhồi máu tái phát gấp bốn lần. Ở bệnh nhân NMCTC STCL, nồng độ troponin tăng lúc nhập viện có liên quan đến tỷ lệ tử vong ngắn hạn cao. Troponin tim có vai trò tiên lượng và bổ sung thêm cho các chỉ số lâm sàng quan trọng trong đánh giá nguy cơ, bao gồm tuổi bệnh nhân, độ lệch đoạn ST và sự xuất hiện của suy tim. Với sự phát triển của các xét nghiệm troponin

tim có độ nhạy cao, chúng ta có thể đo được nồng độ troponin ở mức thấp. Trong một nghiên cứu trên 4600 bệnh nhân, nhóm bệnh nhân có tăng troponin (qua sử dụng xét nghiệm troponin có độ nhạy cao) sẽ có nguy cơ cao bị tử vong do tim mạch hoặc NMCT tái phát trong 30 ngày, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [88].

1.1.4.2. Các thang điểm tiên lượng

Thang điểm GRACE (nghiên cứu sổ bộ toàn cầu về các biến cố mạch vành cấp) vẫn là một trong những thang điểm được thẩm định và sử dụng rộng rãi nhất để đánh giá nguy cơ tử vong trong bệnh viện và 6 tháng sau ra viện. Nghiên cứu sổ bộ đa quốc gia GRACE là nghiên cứu sổ bộ đầu tiên thực hiện ở 94 bệnh viện tại 14 quốc gia khác nhau (Argentina, Úc, Áo, Bỉ, Brazil, Canada, Pháp, Đức, Ý, New Zealand, Ba Lan, Tây Ban Nha, Anh Quốc và Hoa Kỳ) từ năm 1999 đến năm 2001, gồm có 11389 bệnh nhân HCMVC (trong đó có 509 người tử vong tại bệnh viện) [87]. Thang điểm GRACE ban đầu được xây dựng dựa trên mô hình phân tích hồi quy logistic đa biến, tám yếu tố được sử dụng để ước tính nguy cơ tử vong trong bệnh viện, bao gồm: tuổi (OR = 1,7 mỗi 10 năm, KTC 95% = 1,55 - 1,85); phân độ Killip (OR = 2,0 mỗi độ, KTC 95% = 1,81 - 2,29); huyết áp tâm thu (OR = 1,4/mỗi mức giảm 20 mm Hg, KTC 95% = 1,27 - 1,45); độ lệch đoạn ST (OR = 2,4, KTC 95% = 1,90 - 3,00); ngưng tim lúc nhập viện (OR = 4,3, KTC 95% = 2,80 - 6,72); nồng độ creatinine huyết thanh lúc nhập viện (OR = 1,2/mỗi mức tăng 1mg/dL, KTC 95% = 1,15 - 1,35); tăng men tim lúc nhập viện (OR = 1,6, KTC 95% = 1,32 - 2,00) và nhịp tim (OR = 1,3/mỗi mức tăng 30 nhịp/phút, KTC 95% = 1,16 - 1,48).

Bảng 1.4. Các yếu tố trong thang điểm nguy cơ GRACE [87]

Yếu tố	OR
Tuổi	1,7 / 10 năm
Phân độ Killip	2,0 / mỗi độ
Huyết áp tâm thu	1,4 / giảm 20 mmHg
Thay đổi đoạn ST	2,4
Ngưng tim lúc nhập viện	4,3
Tăng creatinine huyết thanh	1,2 / tăng 1mg/dL

Yếu tố	OR
Tăng men tim	1,6
Nhịp tim	1,3 / tăng 30 nhịp

Ban đầu thang điểm nguy cơ GRACE được thiết kế để xác định bệnh nhân có nguy cơ cao tỷ lệ tử vong trong bệnh viện, sau đó, mô hình đã được phát triển để dự đoán tỷ lệ tử vong 6 tháng. Nghiên cứu xây dựng mô hình tiên lượng GRACE để tiên đoán tử vong trong bệnh viện, có giá trị tiên lượng tốt cho toàn bộ dân số HCMVC (giá trị c thống kê = 0,83), phân nhóm NMCTC STCL và NMCTC KSTCL (giá trị c thống kê là 0,83 và 0,82). Mô hình này đã được chứng minh trong thử nghiệm GRACE, GUSTO-IIb [29], [44] và các thử nghiệm lớn ở Canada và Bồ Đào Nha [44]. Giá trị tiên lượng của thang điểm GRACE ở bệnh nhân HCMVC là tốt, được chứng minh qua các thử nghiệm như PURSUIT, GUSTO-1, SRI và EMMACE với giá trị c thống kê lần lượt là 0,79 (0,78-0,80), 0,8 (0,78-0,81), 0,79 (0,78-0,80) và 0,78 (0,77-0,78) [81].

Bảng 1.5. Thang điểm GRACE dự đoán nguy cơ tử vong trong bệnh viện và sau 6 tháng sau xuất viện

	Tiên lượng tử vong 6 tháng sau ra viện	Tiên lượng tử vong trong bệnh viện
Tuổi (năm)		
< 29	0	0
30 - 39	0	8
40 - 49	18	25
50 - 59	36	41
60 - 69	55	58
70 - 79	73	75
80 - 89	91	91
≥ 90	100	100
Tiền căn suy tim	24	-

	Tiền lượng tử vong 6 tháng sau ra viện	Tiền lượng tử vong trong bệnh viện
Tiền căn NMCT	12	-
Mạch (nhịp/phút)		
< 49,9	0	0
50 - 69,9	3	3
70 - 89,9	9	9
90 - 109,9	14	15
110 - 149,9	23	24
150 - 199,9	35	38
≥ 200	43	46
Huyết áp tâm thu (mmHg)		
< 79,9	24	58
80 - 99,9	22	53
100 - 119,9	18	43
120 - 139,9	14	34
140 - 159,9	10	24
160 - 199,9	4	10
≥ 200	0	0
Creatinine máu (đỉnh) (mg/dl)		
0 - 0,39	1	1
0,4 - 0,79	3	4
0,8 - 1,19	5	7
1,2 - 1,59	7	10
1,6 - 1,99	9	13
2 - 3,99	15	21
≥ 4	20	28
Tăng men tim	15	14
Không được can thiệp mạch	14	-

	Tiên lượng tử vong 6 tháng sau ra viện	Tiên lượng tử vong trong bệnh viện
vành		
Thay đổi ST		28
ST chênh xuống	11	
Ngưng tim lúc nhập viện	-	39
Phân độ Killip	-	
I		0
II		20
III		39
IV		59

Bảng 1.6. Tử vong trong bệnh viện và sau 6 tháng theo thang điểm GRACE.

Mức nguy cơ	Điểm GRACE	Tử vong trong bệnh viện (%)
Thấp	≤ 108	< 1
Trung bình	109 – 140	1 – 3
Cao	> 140	> 3
Mức nguy cơ	Điểm GRACE	Tử vong từ lúc xuất viện đến 6 tháng sau (%)
Thấp	≤ 88	< 3
Trung bình	89 – 118	3 – 8
Cao	> 118	> 8

❖Thang điểm nguy cơ TIMI:

Trong HCMVC không ST chênh lên, thang điểm TIMI được Antman và cs đề cập trong thử nghiệm TIMI 11B và được đánh giá trong nhiều nghiên cứu ESSENCE, TATICS TIMI-18 và TIMI-3 [5], [29], [32]. Thang điểm gồm 7 yếu tố (tuổi ≥ 65 , ≥ 3 yếu tố nguy cơ bệnh ĐMV, hẹp ĐMV đã được chứng minh bằng chụp ĐMV trước đó, đã được sử dụng aspirin trong vòng 7 ngày, ≥ 2 cơn ĐTN khi nghỉ trong vòng 24 giờ, men tim tăng và ST chênh xuống $\geq 0,5\text{mm}$), mỗi yếu tố được 1 điểm. Các biến cố kết cục (tử vong chung, NMCT mới hoặc tái phát, hoặc

thiếu máu cơ tim nặng cần phải tái thông mạch vành trong vòng 14 ngày) tăng khi điểm nguy cơ TIMI tăng. Tỷ lệ các biến cố (tử vong chung, nhồi máu cơ tim mới hoặc tái phát, hoặc thiếu máu cơ tim nặng cần phải tái thông mạch vành) trong 14 ngày ở bệnh nhân HCMVC không có ST chênh lên được trình bày ở bảng 1.7 [32].

Bảng 1.7. Điểm nguy cơ TIMI đối với HCVCKSTCL trong vòng 14 ngày [32]

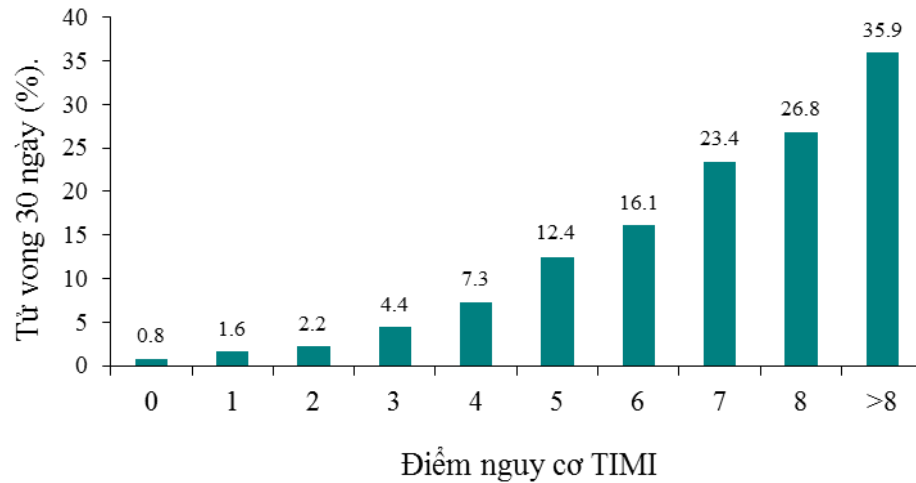
Điểm nguy cơ TIMI	Tử vong chung, NMCT mới hoặc tái phát, hoặc thiếu máu cơ tim nặng cần phải tái thông mạch vành (%)
0 – 1	4,7
2	8,3
3	13,2
4	19,9
5	26,2
6 – 7	40,9

Bảng 1.8. Tỷ lệ tử vong hoặc nhồi máu cơ tim trong 30 ngày ở bệnh nhân HCMVC không có ST chênh lên theo điểm TIMI [85].

Điểm nguy cơ TIMI	Tỷ lệ biến cố (%)
0 – 2	5,4
3 – 4	7,3
5 – 7	8,1

Trong dân số bệnh nhân NMCTC STCL, thang điểm TIMI dựa trên thử nghiệm In-TIMI II gồm 15000 bệnh nhân NMCTC STCL điều trị tiêu sợi huyết và đánh giá trong thử nghiệm TIMI-9 gồm các yếu tố: tuổi, tiền căn đái tháo đường, tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực, huyết áp tâm thu <100 mmHg, nhịp tim >100 lần/phút, độ Killip II - IV, cân nặng <67 kg, ST chênh lên vùng trước hoặc block nhánh trái, thời gian điều trị tái tưới máu >4 giờ. Điểm từ 0 đến >8 điểm, tiên lượng tử vong trong 30 ngày là 0,8 – 36%, tử vong trong một năm ở những bệnh nhân

sống còn sau 30 ngày từ 1 – 17% [127]. Thang điểm cũng được đánh giá qua thử nghiệm lớn NRMI-3 trên 84029 bệnh nhân NMCT [128].



Biểu đồ 1.3. Tỷ lệ tử vong theo điểm TIMI ở NMCTC STCL

“Nguồn: Morrow DA, 2000” [127]

Ngày càng có nhiều dấu ấn sinh học tim mới được phát hiện và đưa vào sử dụng trong thực hành lâm sàng, phối hợp các thang điểm hiện có với nhiều dấu ấn sinh học tim (chiến lược nhiều dấu ấn tim) để giúp tiên đoán các biến cố tử vong và biến cố tim mạch chính tốt hơn [86].

1.1.5. Điều trị hội chứng mạch vành cấp

Điều trị thành công HCMVC đòi hỏi phải bắt đầu điều trị nhanh để hạn chế tổn thương cơ tim và giảm thiểu các biến chứng. Điều trị gồm chống huyết khối mạch vành và các biện pháp chống thiếu máu cục bộ để khôi phục lại sự cân bằng giữa cung cấp và nhu cầu oxy cơ tim. Mặc dù có các điểm chung trong điều trị cho tất cả bệnh nhân HCMVC, vẫn có điểm khác biệt quan trọng trong cách tiếp cận điều trị NMCTC STCL so với NMCTC KSTCL. Bệnh nhân NMCTC STCL thường có tắc hoàn toàn một nhánh động mạch vành, do đó liệu pháp điều trị tối ưu là tái tưới máu mạch vành càng sớm càng tốt bằng thuốc tiêu sợi huyết hoặc CTMVQD.

– Mục tiêu điều trị trong giai đoạn cấp [12]

- Sàng lọc các bệnh nhân có chỉ định điều trị tái tưới máu
- Giảm đau

- Giảm nhu cầu và tăng cung cấp oxy cho cơ tim.
- Chẩn đoán và điều trị kịp thời các biến chứng nguy hiểm như tụt huyết áp, phù phổi, rối loạn nhịp tim.

– **Điều trị tái tưới máu**

- *Nhồi máu cơ tim cấp có đoạn ST chênh lên*

Can thiệp mạch vành qua da so với điều trị tiêu sợi huyết: Can thiệp mạch vành qua da (CTMVQD) hiệu quả hơn tiêu sợi huyết (TSH) trong việc mở thông mạch máu và phục hồi dòng chảy mạch vành. CTMVQD làm giảm tỷ lệ thiếu máu cơ tim cục bộ tái phát và tái tắc nghẽn mạch vành do huyết khối hơn so với điều trị TSH. Nhìn chung, CTMVQD an toàn và có tỷ lệ xuất huyết nội sọ thấp hơn. Hơn nữa, CTMVQD còn làm cải thiện cả tiên lượng sống còn ngắn hạn và dài hạn ở bệnh nhân cao tuổi bị NMCTC STCL [158].

Khuyến cáo của AHA/ACC đề nghị tái tưới máu trong vòng 12 giờ từ lúc khởi phát triệu chứng, có thể cho tới 24 giờ sau khi triệu chứng khởi phát trong trường hợp vẫn còn đau ngực và đoạn ST chênh lên kéo dài ở hai chuyển đạo kề nhau hoặc block nhánh trái mới hoặc NMCT sau thực (mức khuyến cáo I, bằng chứng: A) [133].

Cân nhắc giữa lợi ích - nguy cơ và từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên nhỏ, các phân tích tổng hợp và nghiên cứu quan sát cho thấy ưu điểm hơn hẳn của CTMVQD so với TSH.

- *Cơn đau thắt ngực không ổn định và NMCT cấp không có ST chênh lên*

Chiến lược can thiệp sớm so với điều trị bảo tồn: Đối với HCMVC không ST chênh lên, điều trị tùy thuộc vào nguy cơ của bệnh nhân và có thể chia thành chiến lược điều trị can thiệp sớm hoặc điều trị bảo tồn. Chiến lược điều trị can thiệp sớm trong vòng 24 giờ kể từ lúc nhập viện đối với những bệnh nhân có nguy cơ cao. Chiến lược điều trị bảo tồn được chuyển thành điều trị can thiệp sớm khi có sự hiện diện của nghiệm pháp gắng sức dương tính hoặc triệu chứng thiếu máu cơ tim tái phát [24], [25], [101].

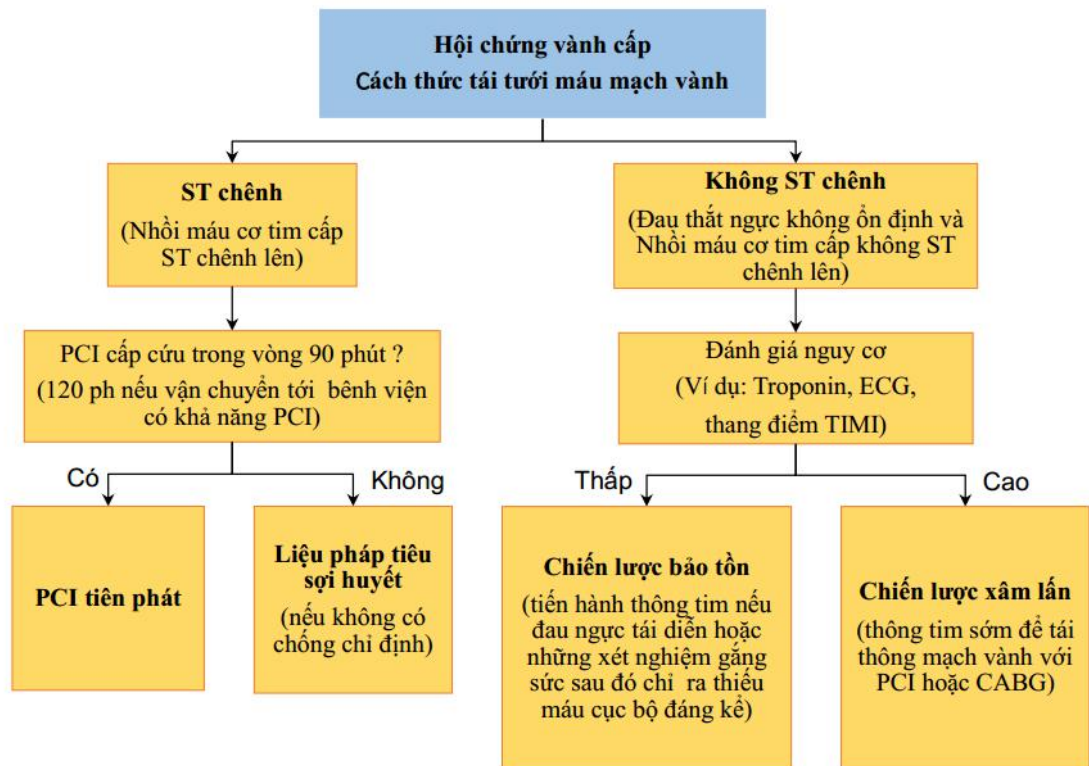
Chiến lược điều trị can thiệp sớm ít được thực hiện ở bệnh nhân rất cao tuổi bị HCMVC. Vì so với các chế độ điều trị khác, chiến lược điều trị can thiệp sớm có thể liên quan tới nguy cơ biến chứng và không chắc chắn về lợi ích ở bệnh nhân rất cao tuổi bị HCMVC. Tuy nhiên, do nguy cơ cao, bệnh nhân rất cao tuổi bị HCMVC nhận được nhiều lợi ích hơn so với những bệnh nhân trẻ tuổi từ chiến lược điều trị can thiệp sớm. Trong nhóm bệnh nhân HCMVC không STCL ≥ 80 tuổi, một chiến lược điều trị can thiệp sớm so với điều trị bảo tồn giảm một cách ý nghĩa tỷ lệ tử vong hoặc NMCT tại ngày thứ 30 (5,7% so với 9,8%) và 6 tháng (10,8% so với 21,6%). Tuy vậy, nguy cơ xuất huyết nặng có liên quan tới chiến lược điều trị can thiệp sớm lại gia tăng theo tuổi cao (16,6% so với 6,5%) [36].

Khuyến cáo của AHA/ACC đề nghị một chiến lược điều trị can thiệp sớm ở bệnh nhân bị HCMVC có nguy cơ cao (bảng 1.9). Sau khi cân nhắc kỹ, chiến lược điều trị can thiệp sớm cho thấy được lợi ích tuyệt đối và tương đối lớn hơn ở bệnh nhân cao tuổi so với những bệnh nhân trẻ tuổi, mặc dù có nguy cơ cao liên quan tới xuất huyết nặng. Điều quan trọng là xác định bệnh nhân phù hợp với chiến lược điều trị nào, nhận ra được điều này thường tùy thuộc nhiều vào kinh nghiệm điều trị của các bác sĩ lâm sàng.

Bảng 1.9. Khuyến cáo của ACC/AHA về lựa chọn chiến lược điều trị ban đầu: chiến lược can thiệp sớm so với điều trị bảo tồn [101]

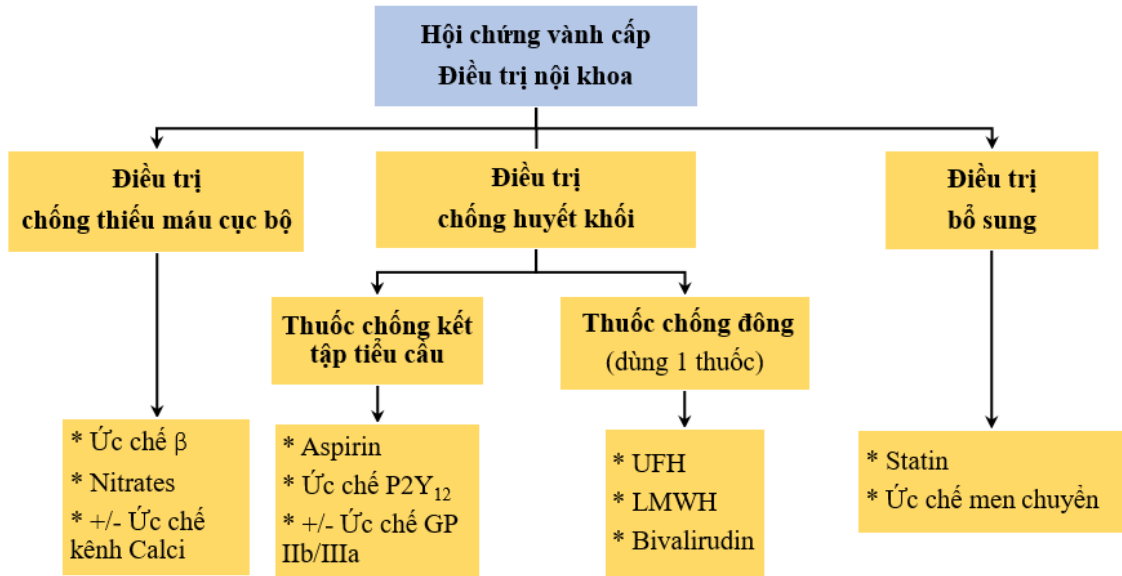
Chiến lược ưu tiên	Đặc điểm bệnh nhân
Can thiệp sớm	- Đau ngực tái phát, hoặc lúc nghỉ, mặc dù đã được điều trị nội khoa tích cực. - Tăng men tim (troponin T, I). - Thay đổi ST chênh xuống mới xuất hiện. - Có triệu chứng cơ năng và thực thể của suy tim. - Hở van hai lá mới xuất hiện hoặc nặng hơn. - Có các biểu hiện nguy cơ cao trong xét nghiệm không xâm lấn.

	• Huyết động không ổn định. • Nhịp nhanh thất kéo dài. • Có can thiệp mạch vành trong vòng 6 tháng. • Có tiền căn mổ bắc cầu mạch vành. • Các thang điểm (TIMI, GRACE) thuộc nhóm nguy cơ cao. • Phân suất tống máu thất trái (EF) < 40%.
Điều trị bảo tồn	• Các thang điểm (TIMI, GRACE) thuộc nhóm nguy cơ thấp. • Bệnh nhân không có các đặc điểm của nhóm nguy cơ cao.



Sơ đồ 1.1. Lựa chọn chiến lược tái thông mạch vành trong HCMVC

“Nguồn: Jayme Wilder, 2016” [100]



Sơ đồ 1.2. Điều trị nội khoa HCMVC

“Nguồn: Jayme Wilder, 2016” [100]

– Thuốc kháng kết tập tiểu cầu

Phần lớn các bệnh nhân với ĐTNKÔĐ hoặc NMCTC KSTCL sẽ được điều trị bằng kháng kết tập tiểu cầu kép, bao gồm: aspirin và thuốc ức chế thụ thể ADP của tiểu cầu (thụ thể P2Y₁₂). Aspirin ức chế tổng hợp thromboxan A₂, một hoá chất trung gian mạnh của hoạt hoá tiểu cầu, và là một trong những biện pháp can thiệp quan trọng nhất để giảm tỷ lệ tử vong ở BN HCMVC. Aspirin dùng ngay lập tức khi được chẩn đoán HCMVC và tiếp tục lâu dài ở bệnh nhân không có chống chỉ định. Aspirin ức chế chỉ có một con đường duy nhất của kích hoạt tiểu cầu. ADP có tác dụng hoạt hoá tiểu cầu qua cơ chế gắn với thụ thể P2Y₁₂ trên bề mặt tiểu cầu.

Ức chế thụ thể P2Y₁₂ dẫn đến ức chế hoạt hóa tiểu cầu. Nhóm thuốc này bao gồm clopidogrel, prasugrel và ticagrelor. Clopidogrel là một dẫn xuất thienopyridine đường uống, khi phối hợp với aspirin cho thấy tiếp tục làm giảm tử vong tim mạch, NMCT tái phát và tỷ lệ đột quỵ ở những bệnh nhân ĐTNKÔĐ hoặc NMCTC KSTCL [100]. Tuy nhiên, không phải tất cả các bệnh nhân đều đáp ứng tốt với clopidogrel, bởi vì clopidogrel là một tiền chất, cần hệ thống men cytochrome P-450 để chuyển hóa thành chất có hoạt tính. Nhóm bệnh nhân có gen CYP2C19

giảm chức năng làm cho nồng độ của clopidogrel có hoạt tính thấp hơn, dẫn đến ức chế tiểu cầu ít hơn, và lợi ích của thuốc trên lâm sàng giảm đi (nhiều biến cố tim mạch hơn). Do đó, nhóm thuốc ức chế thụ thể P2Y₁₂ mới hơn đã được nghiên cứu và sử dụng rộng rãi, có thời gian khởi phát tác dụng nhanh hơn và đạt được mức ức chế tiểu cầu cao hơn clopidogrel. Ví dụ, prasugrel cũng là một dẫn xuất thienopyridine. So với clopidogrel, prasugrel làm giảm tỷ lệ biến cố mạch vành ở bệnh nhân HCMVC có CTMVQD, nhưng thuốc cũng làm tăng nguy cơ biến chứng xuất huyết.

Cả clopidogrel và prasugrel là thuốc ức chế tiểu cầu không hồi phục. Ticagrelor là một thuốc non-thienopyridine, ức chế tiểu cầu qua ức chế thụ thể P2Y₁₂ có hồi phục. So với clopidogrel, ticagrelor đã được chứng minh làm giảm hơn nữa các biến cố tim mạch và tử vong, mà không làm tăng nguy cơ chảy máu nặng đe dọa tính mạng; tuy nhiên tỷ lệ chảy máu nhẹ phổ biến hơn so với clopidogrel.

Trong một số trường hợp, thuốc kháng tiểu cầu mạnh hơn được sử dụng trong HCMVC. Các thuốc ức chế thụ thể glycoprotein (GP) IIb/IIIa (trong đó bao gồm các kháng thể đơn dòng abciximab và các phân tử nhỏ như eptifibatide và tirofiban) là thuốc kháng tiểu cầu mạnh ngăn chặn con đường chung sau cùng của kết tập tiểu cầu. Các thuốc này có hiệu quả làm giảm các biến cố mạch vành ở những bệnh nhân có CTMVQD. Thuốc có lợi ở nhóm bệnh nhân ĐTNKÔĐ hoặc NMCTC KSTCL mà có nguy cơ biến chứng cao nhất. Thuốc ức chế thụ thể GP IIb/IIIa thường được sử dụng trong phòng thông tim tại thời điểm CTMVQD.

– **Thuốc kháng đông:**

Heparin không phân đoạn (UFH: unfractionated heparin) là thuốc chống đông đường tĩnh mạch, được sử dụng để điều trị ở bệnh nhân ĐTNKÔĐ và NMCTC KSTCL. Thuốc gắn với antithrombin, làm tăng đáng kể tác dụng của antithrombin qua cơ chế bất hoạt thrombin trong hình thành cục máu đông. Ngoài ra, UFH cũng ức chế gián tiếp yếu tố đông máu Xa, làm chậm hình thành thrombin và qua đó tiếp tục ức chế sự hình thành cục máu đông. Ở bệnh nhân ĐTNKÔĐ và NMCTC

KSTCL, UFH cải thiện dự hậu tim mạch và làm giảm khả năng tiến triển từ ĐTNKÔĐ thành NMCT. Thuốc được sử dụng bằng cách bolus tĩnh mạch, tính theo cân nặng, và sau đó truyền tĩnh mạch liên tục. Do có sự dao động cao về dược động học, hiệu quả chống đông của thuốc phải được theo dõi và điều chỉnh liều dựa vào đo chỉ số APTT (activated partial thromboplastin time) trong máu. Để khắc phục những hạn chế về dược lý của UFH, heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH: low molecular weight heparin) được nghiên cứu và đưa vào sử dụng. Giống như UFH, LMWH tương tác với antithrombin, nhưng ưu tiên ức chế yếu tố đông máu Xa. So với UFH, sử dụng LMWH dễ dàng hơn, tiêm dưới da một hoặc hai lần/ngày dựa trên cân nặng của bệnh nhân và không cần theo dõi hiệu quả chống đông. Trong các thử nghiệm lâm sàng ở nhóm bệnh nhân ĐTNKÔĐ và NMCTC KSTCL, thuốc enoxaparin đã chứng minh làm giảm tỷ lệ tử vong và các biến cố tim mạch do thiếu máu cục bộ so với UFH.

Hai loại thuốc kháng đông máu khác cũng được chứng minh là có lợi ở bệnh nhân ĐTNKÔĐ và NMCTC KSTCL, và đôi khi được sử dụng để thay thế UFH hoặc LMWH. Bivalirudin là thuốc ức chế thrombin trực tiếp, sử dụng đường tĩnh mạch ở những bệnh nhân ĐTNKÔĐ và NMCTC KSTCL được điều trị bằng chiến lược can thiệp sớm. Tác dụng của bivalirudin cho thấy tương đương với hiệu quả của UFH và thuốc ức chế thụ thể GP IIb/IIIa trong ngăn ngừa các biến chứng tim mạch do thiếu máu cục bộ và ít chảy máu hơn. Fondaparinux là một thuốc ức chế chuyên biệt yếu tố Xa. Hiệu quả của thuốc tương tự với enoxaparin trong việc làm giảm các biến cố tim mạch, nhưng biến chứng chảy máu ít hơn [100].

– **Thuốc ức chế men chuyển:**

Thuốc ức chế men chuyển có tác dụng chống tái cấu trúc tâm thất, giảm tỷ lệ suy tim, các biến cố do thiếu máu cục bộ tái phát và tử vong sau NMCT.

– **Thuốc chẹn beta:**

Thuốc chẹn beta đường uống làm giảm sự tiến triển của nhồi máu, cải thiện cả tiên lượng ngắn hạn và dài hạn. Sử dụng thuốc trong vòng 24 giờ đầu nếu không có chống chỉ định và cần khởi đầu liều thấp rồi tăng dần liều.

– **Statin:**

Statin làm giảm tỷ lệ tử vong của bệnh nhân bị bệnh động mạch vành. Các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân HCMVC đã chứng minh rằng: bắt đầu điều trị bằng statin sớm trong quá trình nằm viện và sử dụng statin tác dụng mạnh để giảm LDL-C $\geq 50\%$ (lý tưởng < 70 mg/dL). Ngoài tác dụng làm giảm lipid máu, điều trị với statin còn có các lợi ích sau: giúp cải thiện tình trạng rối loạn chức năng nội mô, ức chế sự kết tập tiểu cầu và làm giảm sự hình thành huyết khối.

– **Kháng đông đường uống:**

Ngoài việc sử dụng ngắn hạn của thuốc chống đông máu heparin được mô tả ở trên, chiến lược sử dụng thuốc chống đông đường uống (ví dụ, warfarin) lâu dài thích hợp ở bệnh nhân có nguy cơ cao của thuyên tắc huyết khối, bao gồm: những bệnh nhân có huyết khối buồng thất (được xác định bằng siêu âm tim), có rung nhĩ, và vùng vô động lớn trên siêu âm tim ở bệnh nhân có NMCTC vùng trước rộng.

– **Kháng aldosterone:**

Bệnh nhân có phân suất tống máu thất trái (EF) nhỏ hơn 40% và các triệu chứng suy tim sau NMCT cần được điều trị với kháng aldosterone (spironolactone hoặc eplerenone) bên cạnh thuốc ức chế men chuyển và chẹn beta. Aldosterone làm tăng tái hấp thu Na từ ống thận xa (góp phần giữ nước - một tác dụng không mong muốn trong suy tim) đồng thời thúc đẩy viêm và xơ hóa cơ tim. Thuốc kháng aldosterone đã được chứng minh làm giảm tỷ lệ tử vong sau NMCT ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái.

1.2. TỔNG QUAN VỀ NGAL VÀ BỆNH MẠCH VÀNH

1.2.1. Đại cương về NGAL

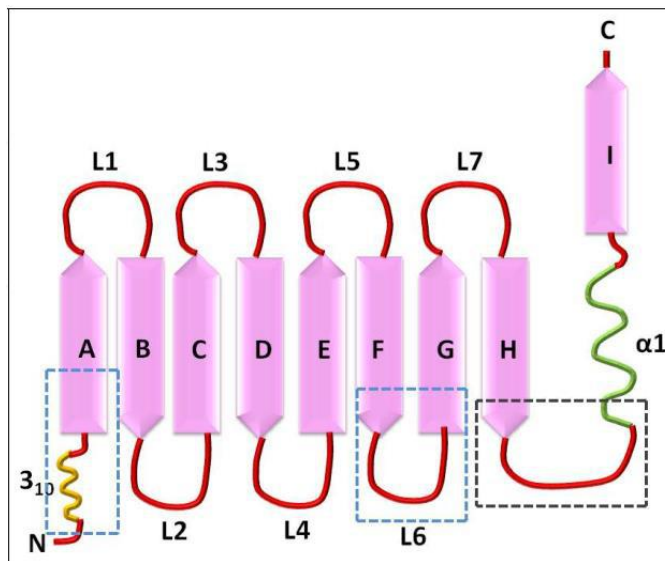
NGAL là một glycoprotein được lưu trữ trong các hạt của bạch cầu trung tính trưởng thành [107]. Ngoài ra, NGAL còn được phóng thích bởi các tế bào ống thận để đáp ứng với tình trạng viêm, là một dấu ấn sớm và chuyên biệt của tổn thương ống thận và tổn thương thận cấp cũng như có liên quan đến dự hậu xấu [91]. Tuy nhiên, gần đây các nghiên cứu chứng minh rằng NGAL cũng xuất hiện trong các tế bào nội mô, tế bào cơ trơn và các đại thực bào trong mảng XVĐM [96]. NGAL có

thể tham gia vào sự phát triển của XVĐM qua rối loạn chức năng nội mô, quá trình viêm và thoái hóa chất gian bào [89], [96], dẫn đến sự mất ổn định mảng XVĐM bằng cách điều chỉnh các hoạt động của metalloproteinase-9 [50]. Nồng độ NGAL máu tăng lên đáng kể khi có bệnh động mạch vành và tương quan với mức độ nặng của bệnh [159] cũng như NGAL máu cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân NMCTC so với bệnh mạch vành ổn định [140]. Điều này dẫn đến giả thuyết cho rằng NGAL, một dấu ấn của tổn thương thận đã được chấp nhận rộng rãi, có thể là một dấu ấn đề tiên lượng ở những bệnh nhân NMCTC.

1.2.2. Cấu trúc của NGAL

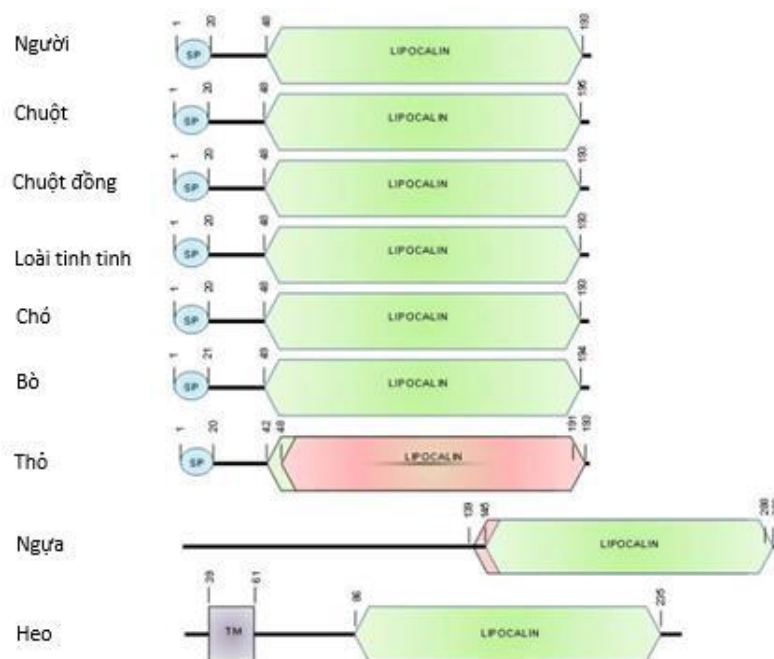
NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) còn gọi là lipocalin bạch cầu trung tính của con người (human neutrophil lipocalin), protein có liên quan đến microglobulin alpha-1, là một glycoprotein có 198 amino axit được mã hoá bởi một gen nằm trên nhiễm sắc thể 3p11. NGAL lần đầu tiên được phân lập từ các tế bào thận của chuột bị nhiễm virus simian (từ loài khỉ) (SV-40) [98]. Triebel và cộng sự đã xác định được sự liên kết giữa NGAL và men ly giải gelatin MMP-9 (matrix metalloproteinase 9 hoặc gelatinase B) làm thoái giáng màng nền của gelatin loại I và collagen loại I, IV, V, XI [154].

Về cấu trúc, NGAL người chứa một peptide tín hiệu có 20 amino axit ở đầu tận N của protein, tiếp theo sau là chuỗi "lipocalin" (hình 1.3). Cấu trúc lipocalin bao gồm một chuỗi có 8 bản beta, có vòng lặp chạy theo chiều ngược nhau. So sánh về trình tự amino axit giữa các đồng đẳng NGAL trong các loài khác nhau cho thấy NGAL người rất giống với NGAL hiện diện trong loài tinh tinh (98%), nhưng mức độ giống chỉ 62% ở chuột. Nghiên cứu cộng hưởng từ hạt nhân chứng minh phân tử NGAL chứa 8 bản beta song song tạo nên cấu trúc hình thùng [55] [62].



Hình 1.2. Cấu trúc của cuộn lipocalin.

Lipocalin bao gồm một đầu xoắn N-tận 3-10, tiếp theo là tám bản beta (A-I) sắp xếp theo hướng song song. Bản beta thứ 8 được nối với một sợi xoắn alpha, và được kết nối với bản beta C-tận. Các bản beta được kết nối bằng các vòng lặp (L1-L7). Các vòng L1, L3, L5 và L7 tạo thành đầu mở của phân tử (tức là sự mở rộng đến vị trí gắn kết ligand của NGAL) [55], [62]



Hình 1.3. Cấu trúc của NGAL người và NGAL ở các loài khác

“Nguồn: Chakraborty S 2010 [55] , Coles M 1999 ” [62]

1.2.3. Chức năng sinh lý của NGAL: NGAL có ba chức năng chính [144]:

- Tác động ngưng khuẩn: NGAL gắn với phân tử có chứa sắt siderophore, là những phân tử được tổng hợp bởi vi khuẩn để thu thập sắt, bằng cách này NGAL ức chế sự phát triển của vi khuẩn.
- Tác động chống oxy hoá: NGAL gắn với phân tử siderophore của người, đây là những phân tử vận chuyển sắt vào trong tế bào đích, như vậy NGAL làm ngưng cung cấp sắt tự do và sắt phản ứng để sản xuất các gốc oxy gây ra các stress oxy hoá và tổn thương tế bào.
- Hoạt động như yếu tố tăng trưởng: NGAL điều hoà sự tăng sinh tế bào, sự chết tế bào theo chương trình, sự biệt hoá tế bào.

1.2.4. Bệnh sinh của tăng NGAL trong bệnh mạch vành [77]

Viêm đóng vai trò quan trọng không chỉ trong sự phát triển và sự tiến triển của XVĐM mà còn góp phần trong quá trình sinh bệnh của việc làm mất ổn định mảng XVĐM dẫn đến HCMVC [114], [138]. Kích hoạt và phóng thích các hạt của BCĐNTT có thể là cơ chế quan trọng không được đánh giá của một biến cố viêm mạch vành cấp tính. Thâm nhập các đại thực bào và BCĐNTT tham gia vào việc chuyển đổi các mảng XVĐM vành ổn định sang các tổn thương không ổn định với một vỏ bao xơ mỏng hơn [35]. Đã có nhiều báo cáo ghi nhận rằng các mảng XVĐM huyết khối bị thâm nhiễm dày đặc bởi BCĐNTT và đại thực bào [69], [130]. Các đại thực bào, BCĐNTT và một số loại bạch cầu khác tạo ra nhiều enzyme huỷ protein làm mỏng đi và làm yếu mảng bao xơ dày, tạo điều kiện cho vỡ mảng XVĐM [113], [112]. NGAL là một protein, được tạo ra không chỉ do suy thận mà còn bởi các bạch cầu kích hoạt và các tế bào thành mạch. Các nghiên cứu gần đây cho thấy BCĐNTT là nguồn chính của NGAL trong máu [51], [106]. Tăng nồng độ NGAL máu do kích hoạt BCĐNTT có thể phản ánh đáp ứng viêm cấp tính đối với các biến cố như đột quỵ, suy thận hoặc nhiễm trùng [75], [125], [126], [135] nhưng cũng liên quan đến tình trạng viêm mạn tính trong bệnh XVĐM [117], mà bệnh cảnh lâm sàng cấp tính như trong HCMVC là biểu hiện của viêm cấp tính trên nền viêm mạn tính. Bên cạnh BCĐNTT, NGAL cũng được tạo ra bởi các tế bào biểu

mô, các tế bào ống thận và tế bào gan trong quá trình viêm hoặc tổn thương [65], [90], [99]. Nồng độ NGAL máu cao hơn ở bệnh nhân HCMVC so với ĐTNÔĐ có thể được giải thích là do kích hoạt BCDNTT chỉ gặp ở BN có các biến cố mạch vành cấp [84], [142].

1.2.5. Đáp ứng gia tăng NGAL máu trong các bệnh cảnh lâm sàng khác ngoài bệnh mạch vành.

1.2.5.1. Tăng NGAL trong các bệnh viêm nhiễm

- Các bệnh viêm nhiễm gây tăng NGAL máu gồm có viêm tụy, viêm màng não, viêm cơ tim, bệnh vẩy nến.
 - Gần 85% bệnh nhân viêm tụy cấp là thể nhẹ, có hồi phục hoàn toàn không biến chứng, chỉ khoảng 15% - 20% bệnh nhân có các đặc điểm của viêm tụy cấp thể nặng [53]. Viêm tụy cấp thể nặng có tỉ lệ tử vong cao, chủ yếu là do suy đa cơ quan (ở tuần đầu tiên sau khi khởi phát bệnh) và hoại tử tụy nhiễm trùng (2 tuần hoặc muộn hơn sau khi khởi phát bệnh) [53].
 - Chakraborty và cs [54] đã báo cáo rằng so với những người khỏe mạnh và những người có viêm tụy cấp nhẹ, nồng độ NGAL trong huyết tương tăng đáng kể (gần 15 lần) trong vòng 48 giờ (khi khởi phát triệu chứng) ở bệnh nhân viêm tụy cấp thể nặng. Nồng độ NGAL cho thấy xu hướng giảm khi được đo trong các mẫu máu thu thập thời gian sau đó (72 giờ, 96 giờ và 120 giờ). Để hiểu rõ hơn về thời gian tăng nồng độ NGAL trong máu, Chakraborty và cs gây ra viêm tụy cấp thể nhẹ hoặc nặng ở chuột và theo dõi sự thay đổi nồng độ NGAL máu theo thời gian. Chakraborty và cs thấy rằng nồng độ NGAL ở chuột tăng sớm (trong vòng 6 giờ sau khi viêm tụy cấp) và vẫn tăng ở chuột có viêm tụy cấp thể nặng, trong khi nồng độ NGAL xu hướng giảm xuống ở nhóm chứng (chuột không viêm tụy) và ở chuột có viêm tụy cấp thể nhẹ [54].
 - Tác giả Ding và cs [71] ghi nhận sự gia tăng đáng kể nồng độ NGAL trong các mô cơ tim của bệnh nhân bị viêm cơ tim. Trong mô hình thực

nghiệm Ding và cs [71] báo cáo có sự gia tăng đáng kể nồng độ NGAL máu ở chuột bị viêm cơ tim tự miễn, bằng cách tiêm myocin heo tinh khiết.

1.2.5.2. Tăng NGAL trong các bệnh chuyển hoá

- Các bệnh chuyển hóa liên quan đến tăng NGAL bao gồm tiền sản giật, bệnh thận mạn và suy thận cấp.
 - Nghiên cứu của D'Anna và cs [66] nhận thấy nồng độ NGAL máu tăng cao trong tiền sản giật, có tương quan thuận với cả huyết áp tâm thu, tâm trương và đạm niệu, tương quan nghịch với tuổi, chỉ số khối trước khi mang thai và cân nặng của sản phụ.
 - Khi thận bị tổn thương bởi nhiều tác nhân khác nhau, từ thiếu máu cục bộ đến độc tố, tại tế bào ống thận có hiện tượng tăng biểu hiện gen NGAL: RNA mã hoá NGAL tăng rất cao trong vòng vài giờ, NGAL được sản xuất, phóng thích vào máu và nước tiểu. Nhiều cytokine và yếu tố tăng trưởng tham gia vào quá trình kích thích sự tăng biểu hiện gen NGAL như Granulocyte Monocyte colony stimulating factor (GM-CSF), Interleukin 1 alpha (IL-1 α), IL-17, IL-22, Transforming growth factor alpha (TGF- α), Insulin like growth factor-1 (IGF-1) [55]. NGAL được sản xuất chủ yếu ở ống thận xa, ngoài ra ống thận gần, nhánh lên quai Henle, và ống góp cũng sản xuất NGAL. Miễn dịch huỳnh quang ở vật thí nghiệm cho thấy NGAL tập trung nhiều nhất ở ống thận gần, tuy nhiên hiện tượng này phản ánh hiện tượng nhập bào của NGAL hơn là NGAL được sản xuất nhiều nhất ở ống thận gần [149]. Ngoài ra, hiện tượng hoạt hoá và di trú của bạch cầu đa nhân trung tính đến thận cũng góp phần làm tăng nồng độ NGAL trong máu và nước tiểu [118].

1.2.5.3. Tăng NGAL trong các bệnh ung thư

- Nồng độ NGAL máu tăng cao đáng kể trong các bệnh ung thư của hệ tiêu hoá như: ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư gan, ung thư ống dẫn mật, ung thư tuyến tụy cũng như ung thư của hệ tạo máu, ung thư phổi, ung

thư tuyến giáp, ung thư buồng trứng và ung thư da. NGAL được chứng minh là có tương quan với cả đặc điểm khối u và kết cục bệnh [55].

1.2.6. Giá trị NGAL máu bình thường

- Nghiên cứu của tác giả Kafkas Nikolaos và cs [103] tiến hành trên 20 người trong nhóm chứng khoẻ mạnh. Nồng độ NGAL máu được đo khi nhập viện và trước khi chụp mạch vành. Định lượng nồng độ NGAL máu theo phương pháp ELISA, kit do công ty BioPorto, Đan Mạch sản xuất. Tác giả ghi nhận nồng độ NGAL máu ở người bình thường khoẻ mạnh có trung vị là 50,31 ng/mL, với khoảng tứ phân vị 44,30 – 69,78 ng/mL [103].

1.2.7. Các phương pháp xét nghiệm nồng độ NGAL trong máu và nước tiểu

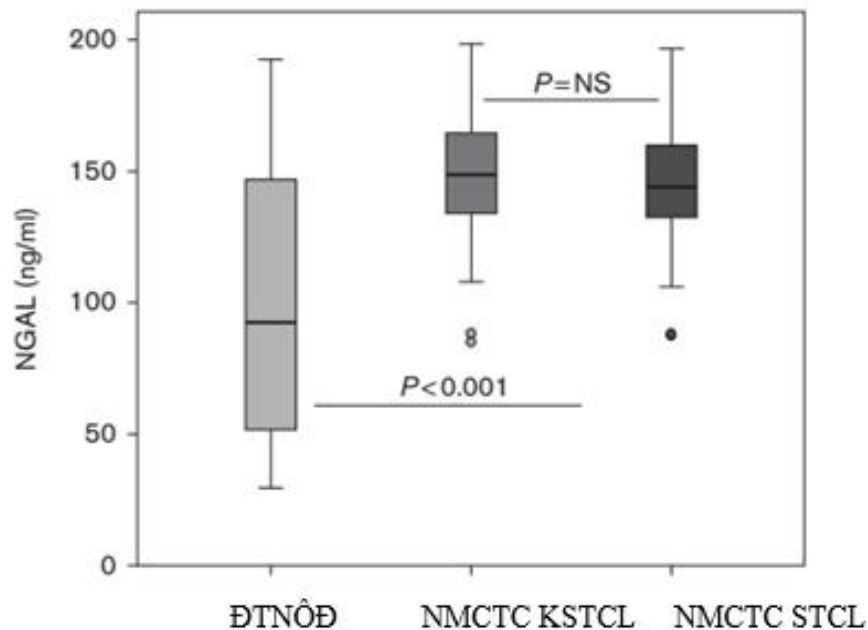
- Bệnh phẩm để xét nghiệm NGAL gồm máu toàn phần, huyết thanh, huyết tương kháng đông bằng EDTA hoặc heparin, nước tiểu. Định lượng NGAL bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang hoặc miễn dịch men (ELISA) bán tự động hoặc tự động, phương pháp đo độ đục và có cả xét nghiệm nhanh. Phần lớn các kit xét nghiệm NGAL hiện nay trên thị trường đều xét nghiệm định lượng chung cả hai dạng NGAL chính trong máu là đơn thể và nhị thể, hoặc định lượng 3 dạng gồm cả NGAL dị thể, vì thế giảm tính đặc hiệu chẩn đoán tổn thương thận nếu NGAL được phóng thích từ nguồn ngoài thận [119]. Hiện kit NGAL đo NGAL đơn thể đặc hiệu ống thận đã có và đang được xác định giá trị trong các nghiên cứu lâm sàng [119]. Máu toàn phần cho sai số nhiều hơn huyết tương, huyết thanh vì có sự hiện diện của bạch cầu trong máu. Sử dụng huyết tương chính xác hơn huyết thanh vì NGAL có thể phóng thích từ bạch cầu đa nhân trong quá trình đông máu [119]. Huyết tương kháng đông bằng EDTA hoặc heparin cho kết quả NGAL tương đương nhau.

1.2.8. Nồng độ NGAL máu và giá trị tiên đoán tử vong và các biến cố tim mạch chính ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp.

1.2.8.1. Nồng độ NGAL máu ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp

Nghiên cứu của tác giả Sahinarslan A và cs [140] thực hiện trên 128 bệnh nhân với chẩn đoán bệnh mạch vành được chụp mạch vành. 128 BN được đưa vào nghiên cứu gồm có 53 BN NMCTC STCL, 38 BN NMCT KSTCL và 37 BN BMV ổn định. Nồng độ NGAL trong máu được đo ở tất cả BN với phương pháp xét nghiệm ELISA. Nghiên cứu này nhằm so sánh nồng độ NGAL máu ở những bệnh nhân NMCTC với bệnh nhân BMV ổn định. Sahinarslan A và cs thấy rằng nồng độ NGAL máu cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân có NMCTC (biểu đồ 1.4). Khi nồng độ NGAL máu trên điểm cắt 127 ng/mL, tác giả đã nhận thấy tỷ lệ NMCT tăng lên 12 lần. Nồng độ NGAL máu là một chỉ số độc lập tiên đoán tốt hơn các chỉ số đánh giá về viêm trong NMCT. Mối quan hệ giữa viêm và XVĐM được trình bày trong một số nghiên cứu [136], [139]. Viêm trong các mảng XVĐM dẫn đến sự không ổn định mảng XVĐM. MMPs là endopeptidases, đóng vai trò chính trong XVĐM bằng cách làm giảm chất nền ngoại bào và gây vỡ bao xơ và xuất huyết trong mảng. MMP-9 là một trong những MMP, được thể hiện trong mảng XVĐM dễ bị vỡ. Vì vậy, MMP-9 có liên quan đến tiến trình tái cấu trúc kết hợp với mảng bám vỡ [49], [120]. Hơn nữa, kết quả nghiên cứu của Hemdahl và cs [96] thực hiện trong mô hình XVĐM với NMCTC cho thấy có nhiều MMP-9 ở các vùng có hoạt tính huỷ protein tăng lên. Nồng độ MMP-9 máu có liên quan đến tỷ lệ tử vong do tim mạch được ghi nhận trong một nghiên cứu đoàn hệ lớn ở bệnh nhân BMV [48]. Cơ chế chính gây ra sự bất hoạt MMP-9 là TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase) [156]. Sự mất cân bằng giữa phân huỷ protein bởi MMP-9 và TIMP-1 có thể dẫn đến sự vỡ mảng bám. Trong một nghiên cứu về mảng XVĐM cảnh, MMP-9 được ghi nhận tăng kèm theo sự gia tăng đáng kể tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 ở những bệnh nhân có mảng XVĐM không ổn định và thuyên tắc tự phát [120]. NGAL ngăn ngừa sự ức chế MMP-9 bởi TIMP-1 và có thể làm tăng tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 dẫn đến sự mất cân bằng trong hoạt động ly giải protein và sự ức

chế [156]. Do đó, nồng độ NGAL máu có thể khác nhau ở các nhóm của BMV. Phù hợp với giả thuyết này, Sahinarslan A và cs nhận thấy nồng độ NGAL máu ở bệnh nhân NMCTC cao hơn so với BMV ổn định. Trong một nghiên cứu gần đây, các nhà nghiên cứu đã chứng minh rằng nồng độ NGAL máu có liên quan đến mức độ nặng của XVĐM vành qua chụp mạch vành [159].

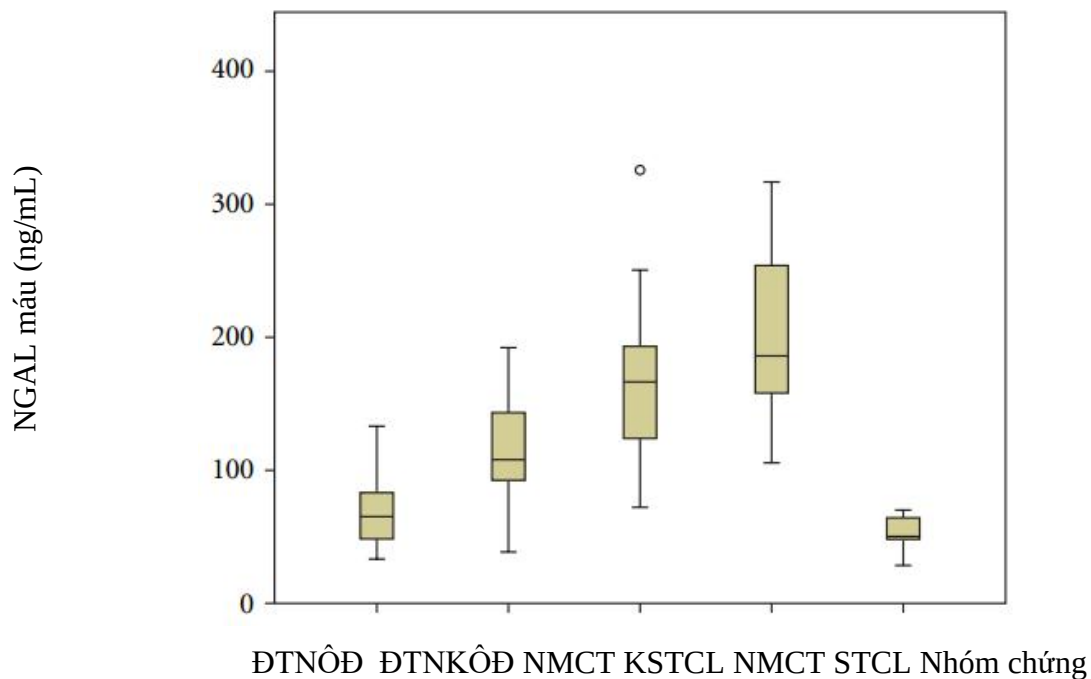


Biểu đồ 1.4. Nồng độ NGAL máu giữa các nhóm nghiên cứu.

Trong một nghiên cứu khác, Choi và cs [58] thấy rằng nồng độ NGAL máu cao hơn ở bệnh nhân BMV so với nhóm chứng. Mặc dù tác giả không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ NGAL máu ở bệnh nhân BMV mạn tính với NMCTC, nhưng Choi ghi nhận xu hướng tăng nồng độ NGAL ở bệnh nhân có NMCTC.

Nghiên cứu của tác giả Kafkas Nikolaos [103] trên 140 bệnh nhân bao gồm 40 bệnh nhân ĐTNÔĐ, 35 bệnh nhân ĐTNKÔĐ, 40 bệnh nhân NMCTC KSTCL, và 25 bệnh nhân NMCTC STCL và 20 người trong nhóm chứng khoẻ mạnh. Nồng độ NGAL máu được đo khi nhập viện và trước khi chụp mạch vành. Tác giả nhận thấy có sự khác biệt đáng kể về nồng độ NGAL máu trung bình giữa 4 nhóm bệnh nhân và nhóm chứng ($p < 0,001$, phép kiểm ANOVA). Phân tích sâu hơn nữa, sử dụng nhiều phép so sánh giữa các nhóm cho thấy nồng độ NGAL máu trung bình ở

nhóm bệnh nhân ĐTNKÔĐ là 108,00 ng/mL, NMCTC KSTCL là 166,49 ng/ml và NMCTC STCL là 178,63 ng/ml, cao hơn đáng kể so với bệnh nhân ĐTNÔĐ (79,23 ng/mL) và nhóm chứng (50,31 ng/mL) (bảng 1.10 và biểu đồ 1.5). Nghiên cứu cũng ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ NGAL máu giữa nhóm BN ĐTNÔĐ và nhóm chứng; giữa nhóm ĐTNKÔĐ và nhóm BN NMCT cấp (ST chênh lên hoặc không chênh lên). Bệnh nhân NMCTC STCL có nồng độ NGAL máu cao hơn bệnh nhân NMCTC KSTCL, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Bảng 1.10).



Biểu đồ 1.5. Nồng độ NGAL máu trung bình (ng/mL) trong 4 nhóm bệnh nhân và nhóm chứng khỏe mạnh.

Bảng 1.10. Giá trị trung vị của NGAL máu, hs-CRP, creatinine máu, eGFR, trong 4 nhóm bệnh nhân và nhóm chứng [103].

		ĐTNKÔĐ	ĐTNÔĐ	NMCTC KSTCL	NMCTC STCL	Nhóm chứng
n	Đơn vị	40	35	40	25	20
hs-CRP trung vị (khoảng tứ phân vị)	mg/dl	0,40 (0,05-0,87)	0,69 (0,11-3,69)	1,17 (0,24-13,21)	3,91 (0,31-13,26)	0,12 (0,02-0,25)
Số lượng bạch cầu,	(x10 ³)	7,67 (1,99)	9,38 (2,32)	11,50	14,67	

		ĐTNKÔĐ	ĐTNÔĐ	NMCTC KSTCL	NMCTC STCL	Nhóm chứng
trung bình (độ lệch chuẩn)				(2,65)	(4,92)	
Số lượng bạch cầu đa nhân trung tính, trung bình (độ lệch chuẩn)	(x10 ³)	4,90 (1,72)	6,44 (1,96)	8,27 (2,44)	11,08 (4,15)	
NGAL huyết thanh (*), trung bình (độ lệch chuẩn)	ng/mL	79,23 (37,50-100,32)	108,00 (68,34-177,59)	166,49 (109,24-247,20)	178,63 (111,18-305,92)	50,31 (44,30-69,78)
Creatinin huyết thanh, trung bình (độ lệch chuẩn)	μmol/L	79,72 (16,94)	79,86 (17,78)	86,04 (21,74)	88,65 (34,46)	81,26 (7,97)
eGFR (MDRD), trung bình (độ lệch chuẩn)	mL/ph	89,71 (19,85)	89,63 (22,96)	85,79 (22,20)	81,75 (21,06)	97,65 (19,55)
(*) p < 0.05 cho so sánh giữa bệnh nhân ĐTNÔĐ với nhóm chứng, p < 0.005 cho so sánh giữa bệnh nhân ĐTNÔĐ với ĐTNKÔĐ, và p < 0.001 cho so sánh giữa các nhóm còn lại, và p = NS (không có ý nghĩa thống kê) cho so sánh giữa bệnh nhân NMCTC STCL và NMCTC KSTCL						

Nghiên cứu cắt ngang quan sát của Lahiri Anandaroop và cs [109] thực hiện trên 87 bệnh nhân HCMVC tại Trường Cao đẳng Y tế và Bệnh viện Christian Vellore, Ấn Độ, với tiêu chuẩn chọn bệnh bao gồm: (1) Bệnh nhân HCMVC; (2) Tuổi trên 18 tuổi; (3) Chấp thuận tham gia nghiên cứu và các tiêu chuẩn loại trừ: Nhiễm trùng cấp tính hoặc nhiễm trùng huyết; suy gan nặng; suy thận mạn (creatinine huyết thanh trên 2,65 mg/dL). Các kết cục đánh giá trong nghiên cứu gồm có: (1) Tỷ lệ bệnh nhân HCMVC có nồng độ NGAL máu tăng cao; (2) Tiêu chí trong bệnh viện: choáng tim; các biến chứng cơ học và điện học; tử vong do mọi nguyên nhân trong bệnh viện; chức năng tâm thu thất trái; thang điểm nguy cơ TIMI; (3) tương quan của NGAL với mức độ nặng của BMV trên chụp mạch; (4) sự tương quan của NGAL máu với troponins, CK-MB, hs-CRP; (5) tiêu chí tại thời điểm một tháng theo dõi: tổng tử vong do mọi nguyên nhân; các biến cố tim mạch chính và biến cố mạch máu não kéo dài đến một tháng; chức năng tâm thu thất trái.

Tác giả Lahiri Anandaroop và cs [109] ghi nhận nồng độ NGAL máu trung bình ở bệnh nhân NMCTC STCL là 159,88 ng/ml, ở bệnh nhân ĐTNKÔĐ/NMCTC KSTCL là 150,74 ng/mL ($p = 0,893$). Bệnh nhân suy thận nhẹ khi nhập viện (creatinine huyết thanh $< 2,65$ mg/dL), có nồng độ NGAL máu trung bình là 277,8 ng/mL, và những bệnh nhân không có suy thận, NGAL máu trung bình là 122,09 ng/mL ($p = 0,018$) (bảng 1.11). Tuy nhiên, mức phát hiện của NGAL đã được tìm thấy ở 67% dân số. Nhóm bệnh nhân ĐTNKÔĐ/NMCTC KSTCL, NGAL đã phát hiện được ở 57,8% số bệnh nhân—trong khi đó ở bệnh nhân NMCTC STCL tỷ lệ này là 69,1%, cao hơn không đáng kể.

Bảng 1.11. Nồng độ NGAL trung bình trong các nhóm dân số nghiên cứu

	NGAL trung bình (ng/mL)	Giá trị P
NMCTC STCL	159,88	0,893
ĐTNKÔĐ/NMCTC KSTCL	150,74	
Suy thận nhẹ lúc nhập viện	277,8	0,018
Không suy thận nhẹ lúc nhập viện	122,09	

Nghiên cứu của tác giả Zografos T [159] ghi nhận nồng độ NGAL máu trung vị ở bệnh nhân mắc bệnh mạch vành (được xác định bằng chụp mạch vành cản quang) cao hơn nhóm bệnh chứng (không có bệnh mạch vành) có ý nghĩa thống kê (29,0 ng/mL [khoảng tứ phân vị 25,2 – 36,8] so với 22,4 ng/mL [khoảng tứ phân vị 17,34 – 32,0], $p = 0,004$).

Nghiên cứu của tác giả Lim YM và cs [115] tiến hành trên 169 bệnh nhân NMCTC STCL có CTMVQD trong vòng 12 giờ đầu của đau ngực, đo nồng độ NGAL máu lúc nhập viện và 6 giờ sau can thiệp mạch vành. Tác giả ghi nhận nồng độ NGAL máu trung bình trước can thiệp (lúc nhập viện) là $109,2 \pm 76,1$ ng/mL; nồng độ NGAL máu trung bình sau can thiệp là $93,3 \pm 83,8$ ng/mL; sự khác biệt về NGAL máu trước và sau can thiệp là: $-15,8 \pm 66,2$ ng/mL.

Như vậy, qua phân tích các nghiên cứu trên thế giới nhận thấy nồng độ NGAL máu tăng cao ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp và cao hơn nhóm

chúng có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về NGAL máu giữa các phân nhóm của hội chứng mạch vành cấp.

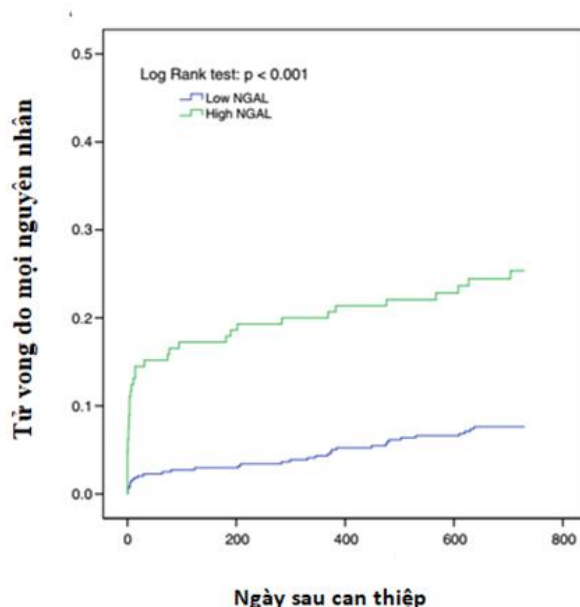
1.2.7.2. Giá trị của NGAL máu trong tiên đoán tử vong và các biến cố tim mạch chính ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp.

Tác giả Daniels LB và cs [68] đo nồng độ NGAL huyết tương trong 1393 người tham gia nghiên cứu Rancho Bernardo, không có bệnh tim mạch, tuổi trung bình 70. Những người tham gia đã được theo dõi trong khoảng thời gian trung bình là 11 năm. Kết quả nghiên cứu ghi nhận trong thời gian theo dõi, 436 người tham gia đã tử vong (169 người do bệnh tim mạch). Trong các mô hình điều chỉnh đối với các yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch truyền thống và độ thanh thải creatinine, NGAL là một yếu tố dự báo mạnh về tử vong do bệnh tim mạch (HR = 1,33; KTC 95% = 1,12 - 1,57), tử vong do mọi nguyên nhân (HR = 1,19; KTC 95% = 1,07 - 1,32) và tiêu chí tim mạch phối hợp (HR = 1,26; KTC 95% = 1,10 - 1,45). Sau khi điều chỉnh thêm cho NT-proBNP và CRP, NGAL vẫn là một yếu tố tiên đoán độc lập cho từng kết cục. NGAL đã cải thiện chỉ số c-thống kê (0,835 - 0,842) để dự báo về tử vong do bệnh tim mạch ($p < 0,001$). Chỉ số NRI (Net reclassification improvement: chỉ số cải thiện tái phân nhóm) (0) với việc bổ sung NGAL là 18% ($p = 0,02$), chỉ số IDI (integrated discrimination index: chỉ số cải thiện khả năng phân định) cũng có ý nghĩa ($p = 0,01$). Tác giả kết luận NGAL máu có liên quan độc lập với bệnh tim mạch và tử vong ở người lớn [68]. Theo Daniels LB và cs, đây là nghiên cứu đầu tiên báo cáo các yếu tố lâm sàng liên quan đến nồng độ NGAL và giá trị tiên lượng của nồng độ NGAL.

Từ tháng 9 năm 2006 đến tháng 12 năm 2008, Lindberg S và cs [116] nghiên cứu về giá trị của NGAL trong tiên đoán các biến cố tim mạch và tử vong ở 584 bệnh nhân NMCT cấp, điều trị bằng CTMVQD thì đầu tại Bệnh viện Đại học Gentofte, Copenhagen, Đan Mạch. Kết quả của nghiên cứu: trong thời gian theo dõi trung bình 23 tháng, tỉ lệ tử vong mọi nguyên nhân là 12% ($n=69$), bao gồm 7% ($n=38$) do nguyên nhân tim mạch, 6% bệnh nhân ($n=36$) nhập bệnh viện vì NMCT mới xuất hiện và 9% ($n=55$) do suy tim, 19% ($n=116$) có các biến cố tim mạch

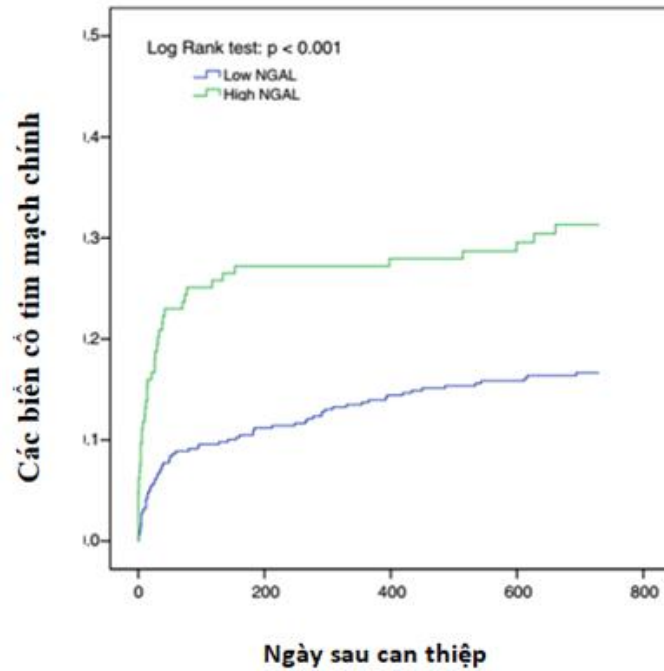
chính. Nồng độ NGAL huyết tương trung bình là 134,2 $\mu\text{g/l}$ (44,9 - 400,6 $\mu\text{g/L}$). NGAL cao liên quan đáng kể với tuổi, đang hút thuốc lá, CRP, creatinine và tỉ lệ nghịch với eGFR (bảng 1.12), tuy nhiên không có tương quan giữa NGAL và biến số cơ bản liên quan đến tiêu chí chính. Xét về mối liên quan giữa NGAL và tỷ lệ tử vong/biến cố tim mạch chính bằng cách sử dụng phép kiểm log-rank dựa trên đường cong Kaplan-Meier cho thấy có liên quan đáng kể giữa NGAL cao (> bách phân vị thứ 75) và tử vong mọi nguyên nhân ($p < 0,001$) (biểu đồ 1.6) và các biến cố tim mạch chính ($p = 0,001$) (biểu đồ 1.7). Sau khi điều chỉnh cho các biến cơ bản được lựa chọn, sử dụng phương pháp phân tích hồi quy Cox, NGAL cao vẫn là một yếu tố dự báo độc lập đáng kể của tử vong mọi nguyên nhân và các biến cố tim mạch chính.

Biểu đồ 1.7 cũng cho thấy một tỷ lệ lớn các biến cố tim mạch xảy ra trong vòng 30 ngày đầu tiên sau NMCTC STCL. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đó ở bệnh nhân NMCTC STCL. Bệnh nhân xuất hiện các biến cố sớm có NGAL máu cao hơn so với bệnh nhân có các biến cố xảy ra sau 30 ngày: 192,2 $\mu\text{g/L}$ (48,2 - 764,4 $\mu\text{g/L}$) so với 132,7 $\mu\text{g/L}$ (50,4 - 349,3 $\mu\text{g/L}$) ($p < 0,001$).



Biểu đồ 1.6. Biểu đồ Kaplan-Meier của tử vong mọi nguyên nhân dựa vào phân tầng NGAL máu cao (> bách phân vị thứ 75) so với NGAL máu thấp

“Nguồn: Lindberg S, 2012” [116]



Biểu đồ 1.7. Biểu đồ Kaplan-Meier của các biến cố tim mạch chính dựa vào phân tầng NGAL máu cao so với NGAL máu thấp.

“Nguồn: Lindberg S, 2012”

Bảng 1.12. Phân tích Cox đa biến ước tính tỷ số nguy cơ (HR) đối với nồng độ NGAL cao (tứ phân vị trên > 170,1 µg/L)

	HR	KTC 95%	Giá trị p
Tử vong do mọi nguyên nhân (n=69), hiệu chỉnh theo tuổi, BMI, CRP, nồng độ đỉnh của troponin I, rối loạn huyết động nặng	2,00	1,16 - 3,44	0,01
BCTMC (n=116), được điều chỉnh theo tuổi, tiền căn NMCT, BMI, CRP, eGFR, nồng độ đỉnh của troponin I, thời gian triệu chứng–nong bóng, sử dụng thuốc ức chế thụ thể glycoprotein IIb/IIIa, rối loạn huyết động nặng	1,51	1,00 - 2,30	0,05

BMI: chỉ số khối cơ thể; CRP: protein phản ứng C; eGFR: độ lọc cầu thận ước tính;

Từ đó, Lindberg S và cs [116] đưa ra kết luận: “NGAL máu cao là một yếu tố dự báo độc lập của tử vong mọi nguyên nhân và biến cố tim mạch chính ở bệnh

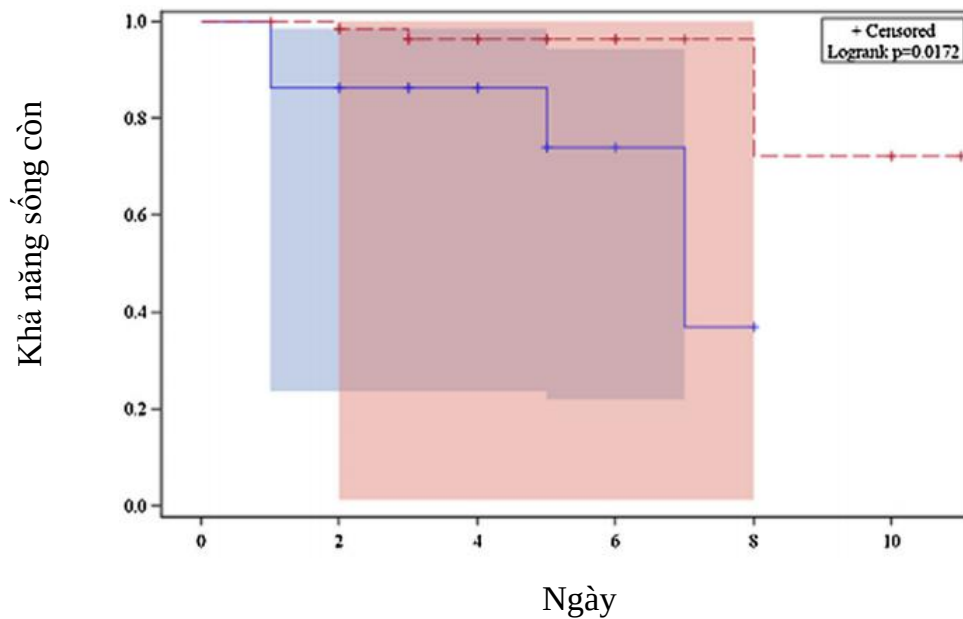
nhân NMCTC STCL được điều trị bằng CTMVQD, thậm chí sau khi điều chỉnh các yếu tố nguy cơ thông thường, chức năng thận, và các giá trị cơ bản quan trọng khác.

Tác giả Lahiri Anandaroop và cs [109] nghiên cứu cắt ngang quan sát 87 bệnh nhân HCMVC tại Bệnh viện Christian Vellore, Ấn Độ. Tác giả ghi nhận: NGAL máu cao dự đoán mạnh tử vong mọi nguyên nhân trong bệnh viện với OR= 6,078; KTC 95% = 1,318 - 28,033; p = 0,023. NGAL máu cao cũng tiên lượng tử vong mọi nguyên nhân vào thời điểm cuối một tháng theo dõi (OR= 5,8; KTC 95%= 1,449 - 23,209; p = 0,014). NGAL máu cao khi nhập viện cũng giúp tiên lượng choáng tim (OR = 5,719; KTC 95% = 1,439 - 22,725; p = 0,015). Tuy nhiên, NGAL không tiên đoán về các biến chứng điện học, cơ học và thời gian nằm viện. Các biến cố tim mạch chính bao gồm: HCMVC không gây tử vong, đau thắt ngực, suy tim, tai biến mạch máu não và tử vong do mọi nguyên nhân, trong số 15 BCTMC, suy tim là thường gặp nhất. NGAL không dự đoán được BCTMC trong thời gian theo dõi một tháng (bảng 1.13).

Bảng 1.13. OR tăng đáng kể của nhóm NGAL cao trong tiên đoán các kết cục

Thông số	OR	Khoảng tin cậy 95%	p
Tử vong bệnh viện do mọi nguyên nhân	6,078	1,318 – 28,033	0,023
Tử vong bệnh viện do mọi nguyên nhân ở thời điểm 30 ngày	5,8	1,449 – 23,209	0,014
Choáng tim lúc nhập viện	5,719	1,439 – 22,725	0,015
Choáng tim ở bất kể thời gian nào trong bệnh viện	4,091	1,417 – 11,814	0,010

Phân tích sự sống còn Kaplan Meier trong suốt thời gian nằm viện cho tất cả các bệnh nhân và được phân tầng theo giá trị NGAL thấp và cao. Các đường cong sống còn cho thấy sự khác biệt rõ ràng và có ý nghĩa thống kê với giá trị log-rank p là 0,0172 (biểu đồ 1.8).

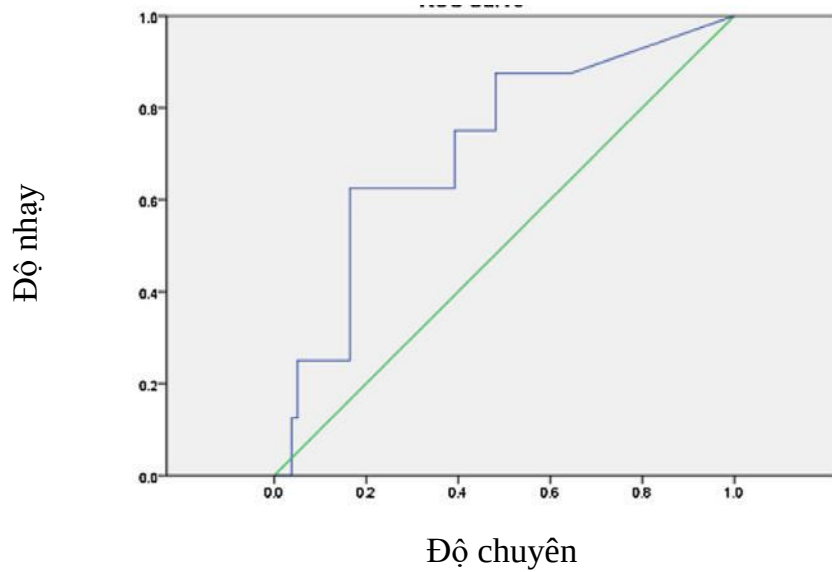


Biểu đồ 1.8. Phân tích sống còn Kaplan Meier trong nhóm NGAL cao và NGAL thấp (đường màu xanh chỉ dẫn NGAL cao và đường màu đỏ chỉ dẫn NGAL thấp)

“Nguồn: Lahiri Anandaroop, 2017” [109]

Đường cong ROC: Vẽ đường cong ROC về tỷ lệ tử vong trong bệnh viện và giá trị NGAL. Diện tích dưới đường cong (AUC) đã được tìm thấy là 71,5% với $p=0,046$, chỉ ra rằng NGAL là một dấu ấn dự đoán chính xác về tử vong trong bệnh viện. Từ đường cong ROC này, điểm cắt được chọn để xác định NGAL cao có độ nhạy 62,5% và độ đặc hiệu 78,5% về dự đoán TVMNN trong bệnh viện. Được xác định từ cùng một đường cong, điểm cắt nồng độ NGAL = 215 ng/mL, độ nhạy của dự đoán tử vong bệnh viện sẽ là 62,5% và độ đặc hiệu 83,5%, đây sẽ là điểm cắt NGAL tốt nhất để dự báo tỷ lệ tử vong trong bệnh viện (biểu đồ 1.9).

Để cải thiện khả năng tiên đoán của NGAL về tử vong mọi nguyên nhân trong bệnh viện, NGAL đã được kết hợp với các biến số siêu âm tim, chụp mạch vành, và đường cong ROC đã được vẽ lại, tuy nhiên các đường cong ROC này cũng không tốt hơn giá trị dự đoán của NGAL được sử dụng một cách độc lập.



Biểu đồ 1.9. Đường cong ROC của NGAL trong tiên đoán tử vong bệnh viện

“Nguồn: Lahiri Anandaroop, 2017” [109]

Trong mô hình phân tích hồi quy Cox được xây dựng để dự đoán tỷ lệ TVMNN trong bệnh viện, các biến số được đưa vào bao gồm hs-CRP, NGAL, troponin T và suy thận nhẹ lúc nhập viện. NGAL nổi lên như là yếu tố tiên đoán mạnh nhất về TVMNN trong bệnh viện, với OR được điều chỉnh là 8,353 (KTC 95% = 1,328 - 52,522; $p = 0,0237$) [109].

Trong nghiên cứu của tác giả Lim YM và cs [115] thực hiện trên 169 bệnh nhân NMCTC STCL có CTMVQD trong vòng 12 giờ đầu của đau ngực, tác giả đo nồng độ NGAL máu lúc nhập viện và 6 giờ sau can thiệp mạch vành. Tiêu chí chính của nghiên cứu là tỷ lệ TVMNN trong vòng 30 ngày theo dõi, gồm cả tử vong tim mạch và tiêu chí phụ là sự thay đổi của nồng độ NGAL máu trước và sau can thiệp. Qua phân tích đơn biến, tác giả báo cáo các yếu tố sau đây có liên quan đáng kể với tử vong 30 ngày, bao gồm: nồng độ NGAL máu trước và sau can thiệp, tuổi, phân suất tống máu thất trái và độ lọc cầu thận. Trong phân tích hồi quy đa biến logistic, tác giả ghi nhận tuổi (OR = 1,132; KTC 95% = 1,020 – 1,257; $p = 0,020$) và NGAL máu sau can thiệp (OR = 1,026; KTC 95% = 1,003–1,049; $p = 0,029$) là 2 yếu tố tiên đoán mạnh, độc lập tử vong 30 ngày ở BN NMCTC STCL (bảng 4.12) [115].

Nghiên cứu của tác giả Nymo SH và cs [131]: đo nồng độ NGAL máu ở 1121 bệnh nhân HCMVC, giới nữ chiếm 30%, tuổi trung bình là 65, sau khi điều chỉnh 14 biến (gồm có: tuổi, giới, tiền căn NMCT, đau thắt ngực, suy tim, ĐTD, hút thuốc lá, statin, huyết áp tâm thu lúc nhập viện < 100 mmHg, độ lọc cầu thận, phân loại Killip II - IV, tiêu sợi huyết, can thiệp mạch vành tiên phát và can thiệp mạch vành sau đó), tác giả ghi nhận nồng độ NGAL máu cao dự đoán tử vong dài hạn (trung bình 13,9 năm) với HR = 1,33; KTC 95% = 1,10 – 1,61; p = 0,003. Khi phân tích đa biến gồm có NGAL máu, thang điểm nguy cơ GRACE, NT-ProBNP, phân suất tổng máu thất trái và CRP máu, tác giả nhận thấy NGAL máu cao cũng dự đoán tử vong dài hạn với HR = 1,63; KTC 95% = 1,31 – 2,03; p < 0,001. Khi phối hợp giữa nồng độ NGAL máu và thang điểm nguy cơ GRACE, giá trị tiên đoán TVMNN tăng lên có ý nghĩa thống kê, với HR = 5,56; KTC 95% = 4,37 - 7,06; p < 0,001 [131].

1.2.9. Tình hình nghiên cứu giá trị của NGAL máu trong tiên đoán tử vong và các biến cố tim mạch chính ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp tại Việt Nam.

Tại Việt Nam, giá trị của NGAL trong chẩn đoán sớm và tiên lượng ở bệnh nhân tổn thương thận cấp đã được nghiên cứu bởi các tác giả Tạ Anh Tuấn [15] và Phạm Ngọc Huy Tuấn [13]. Trong khi đó, đến thời điểm hiện nay tại Việt Nam chưa có công trình nghiên cứu về vai trò của NGAL máu trong tiên đoán tử vong và các biến cố tim mạch chính ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp.

Tóm lại: Từ các công trình nghiên cứu trên thế giới đã được phân tích trên nhận thấy NGAL máu được xem như một dấu ấn sinh học tiên đoán mạnh, độc lập và có ý nghĩa các kết cục lâm sàng theo dõi trong giai đoạn nội viện, ngắn hạn và dài hạn sau ra viện trên bệnh nhân HCMVC. NGAL máu cao là một yếu tố dự báo độc lập của TVDMNN và BCTMC ở bệnh nhân HCMVC [22], [78], [95], [115], [116], [131].

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu có phân tích, và theo dõi dọc.

2.2. Thời gian và địa điểm

Địa điểm: Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

Thời gian: tháng 09/2013 đến tháng 04/2017.

2.3. Dân số nghiên cứu

❖ Dân số mục tiêu

Bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng mạch vành cấp nhập viện và điều trị tại Khoa Nội Tim mạch Bệnh viện Đại Học Y Dược TP. HCM.

❖ Dân số chọn mẫu

Bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng mạch vành cấp nhập viện và điều trị tại Khoa Nội Tim mạch Bệnh viện Đại Học Y Dược TP. HCM tại thời điểm tiến hành nghiên cứu.

2.4. Cỡ mẫu

Tính cỡ mẫu dựa trên công thức ước lượng một tỷ lệ [4]:

$$N = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{d^2}$$

Trong đó:

Z: là trị số tùy thuộc vào mức tin cậy mong muốn của ước lượng, mức tin cậy mong muốn là 95% thì $Z = 1,96$ ($\alpha = 0,05$).

p: là trị số ước đoán dựa vào nghiên cứu của tác giả Anandaroop Lahiri và cộng sự (2017) [109], ghi nhận tỷ lệ các biến cố tim mạch chính là 17,24%, $p = 0,1724$.

d: là sai số biên, $d = 0,05$

Thay vào công thức, chúng tôi tính được $n = 219$. Dự trừ mất mẫu 10%, vậy cỡ mẫu tối thiểu cần lấy là 241 bệnh nhân.

2.5. Phương pháp chọn mẫu

2.5.1. Kỹ thuật chọn mẫu

Lấy mẫu theo phương pháp lấy mẫu thuận tiện

2.5.2. Tiêu chuẩn chọn mẫu

❖ Tiêu chuẩn đưa vào

- Tất cả bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp được chọn vào nghiên cứu. Hội chứng mạch vành cấp bao gồm 3 thể lâm sàng:
 - Đau thắt ngực không ổn định
 - Nhồi máu cơ tim cấp không ST chênh lên
 - Nhồi máu cơ tim cấp ST chênh lên

Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng mạch vành cấp bao gồm ĐTNKÔĐ, NMCTC KSTCL và NMCTC STCL được trình bày chi tiết trong phụ lục 4.

- Tất cả bệnh nhân có tuổi ≥ 18 tuổi và đồng ý tham gia nghiên cứu

❖ Tiêu chuẩn loại ra

- Tiền căn phẫu thuật trước đây trong vòng 6 tháng.
- Tiền căn nhồi máu não hoặc cơn thoáng thiếu máu não trong 1 năm.
- Tổn thương thận cấp
- Bệnh thận mạn giai đoạn cuối.
- Bệnh nhân đang mắc các bệnh ung thư.
- Bệnh nhân đang bị nhiễm trùng cấp.
- Chụp mạch vành bình thường.
- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.5.3. Kiểm soát sai lệch

Thiết kế bộ câu hỏi khảo sát phù hợp, rõ ràng, dễ thu thập và chỉ lấy đủ thông tin cần thiết.

Giải thích rõ ràng mục đích nghiên cứu và nhấn mạnh tính khuyết danh. Chỉ tiến hành nghiên cứu khi đối tượng nghiên cứu đã nắm rõ thông tin.

2.6. Phương pháp thu thập số liệu

2.6.1. Công cụ thu thập

Bộ câu hỏi tự soạn

2.6.2. Người thu thập

Người thực hiện nghiên cứu

2.6.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân HCMVC tham gia nghiên cứu được tiến hành như sau:

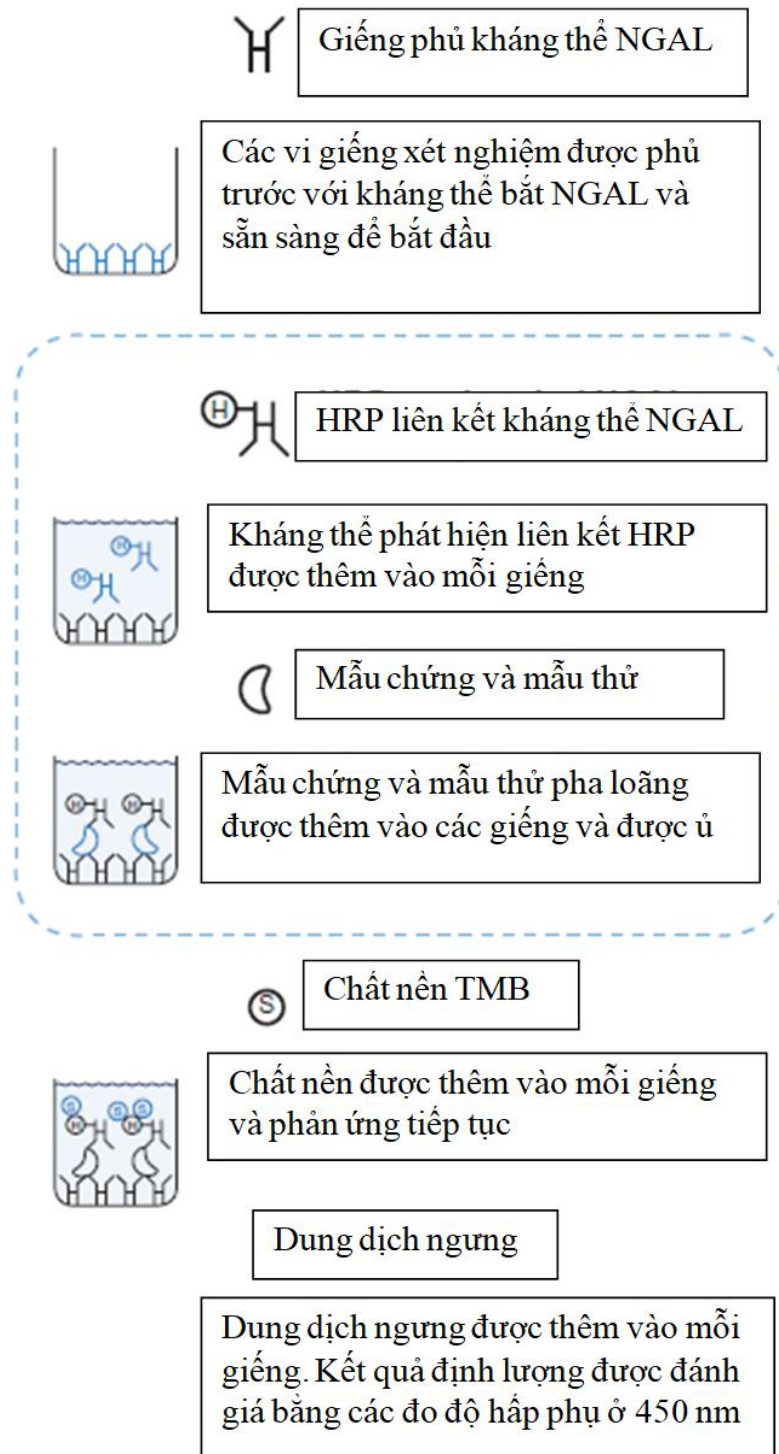
2.6.3.1. Hỏi bệnh, khám lâm sàng, cận lâm sàng cơ bản và theo dõi

- Các đối tượng đều được thăm khám: hỏi bệnh sử, tiền sử và khám lâm sàng để xác định tiền căn gia đình, bản thân, xác định yếu tố nguy cơ của từng đối tượng, tình trạng tim mạch, bệnh lý mạch vành hiện tại.
- Phân độ Killip (bảng 1.3)
- Thực hiện các xét nghiệm: công thức máu, ion đồ, BUN, creatinin, đường huyết đói, bilan mỡ, NGAL, hs-CRP, NT-pro BNP, ECG, men tim, siêu âm tim, XQ ngực và ghi nhận kết quả chụp mạch vành.
- **Theo dõi bệnh nhân trong quá trình điều trị tại bệnh viện:**
Tất cả bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp được điều trị và theo dõi tại Khoa Nội Tim mạch, bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, dựa theo các khuyến cáo hiện nay của Hội Tim Mạch Việt Nam [19], [18] và Trường Môn Tim /Hội Tim mạch Hoa Kỳ [28] . Bệnh nhân được làm các xét nghiệm điện tâm đồ, men tim, sinh hóa ngay sau thủ thuật, 24 - 48 giờ và trước khi ra viện hoặc bất cứ khi nào có các biểu hiện bất thường trên lâm sàng: đau thắt ngực, khó thở, tụt huyết áp.
- **Theo dõi bệnh nhân sau khi xuất viện:**
Tất cả bệnh nhân sau khi xuất viện sẽ được theo dõi tại phòng khám tim mạch của bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. Nếu bệnh nhân không tái khám thì chúng tôi sẽ liên hệ trực tiếp qua điện thoại. Toàn bộ bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu sẽ được chúng tôi trực tiếp gọi điện thoại

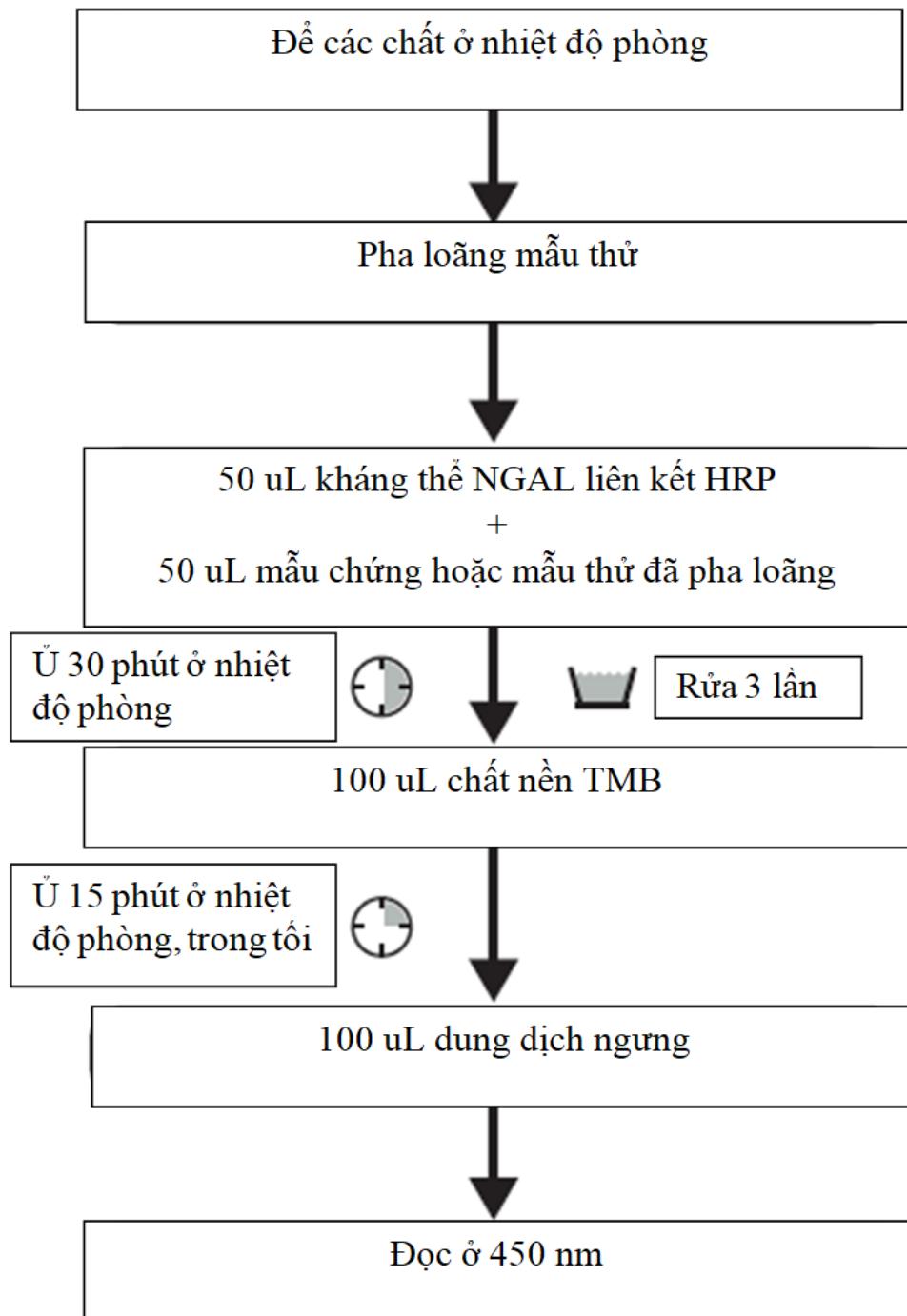
để biết được tình trạng khó thở, đau ngực phải nhập viện, tình trạng sống còn và tử vong sau khi xuất viện đến thời điểm 6 tháng.

2.6.3.2. Định lượng NGAL máu

- **Định lượng NGAL máu:** Định lượng NGAL bằng phương pháp ELISA kit 037 CE do công ty BioPorto, Đan Mạch sản xuất, sử dụng phương pháp ELISA kẹp chặt. Phân tích trên máy Immunomat tự động 4 khay của Đức. có thể định lượng được nồng độ NGAL máu từ 25 ng/ml đến 5000 ng/ml [147].
- **Nguyên lý của xét nghiệm:** Đây là xét nghiệm ELISA được thực hiện trên những vi giếng chứa kháng thể đơn dòng với NGAL người. NGAL được phát hiện bằng kháng thể đơn dòng liên kết với horseradish peroxidase (HRP) và xét nghiệm được tiếp tục bằng cách ủ với chất nền tạo màu. Đây là xét nghiệm nhanh gồm 2 bước:
 - Bước 1: Mẫu được pha loãng và sau đó ủ với kháng thể phát hiện liên kết HRP trong các vi giếng. Chỉ có NGAL gắn vào, các thành phần khác sẽ được loại bỏ.
 - Bước 2: Chất nền tạo màu peroxidase chứa tetramethylbenzidine (TMB) được thêm vào từng giếng xét nghiệm, phản ứng sẽ tạo ra sản phẩm có màu và cường độ màu sẽ được đọc ở 450 nm với máy đọc ELISA. Cường độ màu sẽ cho biết nồng độ NGAL ở mỗi giếng. Kết quả sẽ được so sánh với mẫu chứng và từ đó nồng độ NGAL của mẫu xét nghiệm được ghi nhận.



Sơ đồ 2.1. Nguyên lý xét nghiệm NGAL



Sơ đồ 2.2. Qui trình xét nghiệm NGAL

- **Qui trình lấy mẫu xét nghiệm:** Bệnh nhân HCMVC trong vòng 24 giờ từ lúc nhập viện, trước khi chụp mạch vành được lấy mẫu máu khoảng 2ml đựng vào ống nghiệm tiêu chuẩn lấy mẫu (ống nghiệm phải có chất kháng đông), và gửi đi xét nghiệm.

2.6.3.3. Định nghĩa các biến cố tim mạch chính cần theo dõi trong nghiên cứu

- Nhồi máu cơ tim cấp [152]: Tăng và hoặc giảm điện hình các chất dấu ấn sinh hoá của hoại tử tế bào cơ tim với ít nhất một giá trị trên bách phân vị thứ 99 giới hạn trên và kèm theo ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau:
 - Triệu chứng thiếu máu cục bộ cơ tim
 - Xuất hiện sóng Q bệnh lý trên điện tâm đồ
 - Các thay đổi trên điện tâm đồ cho thấy có tình trạng thiếu máu cục bộ (ST chênh lên hay chênh xuống)
 - Có bằng chứng hình ảnh học của mất tế bào cơ tim mới hay có rối loạn vận động vùng mới
 - Huyết khối trong lòng ĐMV qua chụp mạch vành hoặc qua tử thiết.

NMCT cấp là biến nhị giá, gồm giá trị có và không.

- Nhồi máu cơ tim tái phát [152]
 - NMCT tái phát (recurrent infarction) được định nghĩa là NMCT xảy ra sau 28 ngày sau biến cố NMCT cấp ban đầu. NMCT tái phát là biến nhị giá, gồm giá trị có và không.
 - Định nghĩa tái NMCT: bệnh nhân có các dấu hiệu hoặc triệu chứng nghi ngờ sau nhồi máu cơ tim ban đầu được khuyến cáo định lượng ngay lập tức chất đánh dấu hoại tử cơ tim (troponin). Mẫu xét nghiệm thứ hai được lấy sau 3-6 giờ. Chẩn đoán tái NMCT nếu kết quả mẫu troponin thứ hai tăng $\geq 20\%$ giá trị.

- Suy tim nhập viện:

Chẩn đoán suy tim theo tiêu chuẩn Framingham và theo Hội Tim Châu Âu năm 2016, dựa vào lâm sàng, xét nghiệm NT-proBNP (NT-proBNP > 300 pg/mL) và siêu âm tim (với phân suất tống máu thất trái giảm <40%) [134]. Là biến nhị giá, gồm giá trị có và không.

Bảng 2.1. Tiêu chuẩn Framingham [21]

Tiêu chuẩn chính	Tiêu chuẩn phụ
- Con khó thở kịch phát về đêm hoặc khó thở phải ngồi - Phồng tĩnh mạch cổ - Ran - Tim lớn - Phù phổi cấp - T₃ - Áp lực tĩnh mạch hệ thống >16 cmH₂O - Thời gian tuần hoàn >25 giây - Phản hồi gan tĩnh mạch cổ	- Phù cổ chân - Ho về đêm - Khó thở gắng sức - Gan lớn - Tràn dịch màng phổi - Dung tích sống giảm 1/3 so với tối đa - Tim nhanh (>120 lần/phút)
Tiêu chuẩn chính hay phụ:	
- Giảm 4,5 kg/5 ngày điều trị suy tim	
Chẩn đoán xác định suy tim	
2 tiêu chuẩn chính hoặc 1 tiêu chuẩn chính kèm 2 tiêu chuẩn phụ	

Bảng 2.2: Tiêu chuẩn chẩn đoán và phân loại suy tim theo Hội Tim mạch Châu Âu 2016 [134]

Tiêu chuẩn	Suy tim EF giảm	Suy tim EF trung gian	Suy tim EF bảo tồn
1	Triệu chứng ± dấu hiệu (dấu hiệu có thể không có trong giai đoạn sớm của suy tim hoặc ở những BN đã điều trị lợi tiểu)	Triệu chứng ± dấu hiệu (dấu hiệu có thể không có trong giai đoạn sớm của suy tim hoặc ở những BN đã điều trị lợi tiểu)	Triệu chứng ± dấu hiệu (dấu hiệu có thể không có trong giai đoạn sớm của suy tim hoặc ở những BN đã điều trị lợi tiểu)

Tiêu chuẩn	Suy tim EF giảm	Suy tim EF trung gian	Suy tim EF bảo tồn
2	EF < 40%	EF 40-49%	EF ≥ 50%
3	-	1. Peptide lợi niệu Na tăng (BNP > 35 pg/mL, NT-proBNP > 125 pg/ml) 2. Có ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn thêm vào sau: a. Dày thất trái và/hoặc lớn nhĩ trái b. RL chức năng tâm trương	1. Peptide lợi niệu Na tăng (BNP > 35 pg/ml, NT-proBNP > 125 pg/ml) 2. Có ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn thêm vào sau: a. Dày thất trái và/hoặc lớn nhĩ trái b. RL chức năng tâm trương

- Tử vong: là biến nhị giá, gồm giá trị có và không
 - Tử vong nội viện: ghi nhận các trường hợp tử vong trong thời gian nằm viện
 - Tử vong do mọi nguyên nhân trong quá trình theo dõi: tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, ghi nhận tất cả các trường hợp tử vong do bất kể nguyên nhân gì trong giai đoạn nội viện và 6 tháng sau ra viện.
 - Tử vong do tim mạch: là tử vong do thiếu máu cơ tim cục bộ, nhồi máu cơ tim, và suy tim [102].
- Biến cố tim mạch chính gồm: tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim tái phát, nhồi máu cơ tim cấp mới, và suy tim nhập viện. Là biến nhị giá, gồm giá trị có và không.

2.6.3.4. Định nghĩa các biến số nghiên cứu

- **Tuổi:** Biến định lượng, đơn vị là năm, tính từ lúc sinh đến thời điểm bệnh nhân nhập viện.
- **Giới:** Biến nhị giá, có hai giá trị nam và nữ.

- **Chỉ số khối cơ thể (BMI):** biến định lượng, đơn vị kg/m^2 .

BMI tính theo công thức: $\text{BMI} = \text{Cân nặng} / [\text{Chiều cao}]^2$

Trong đó:

- Cân nặng: là biến định lượng, đơn vị là kilogram (kg).
- Chiều cao: là biến định lượng, đơn vị là mét (m).

Béo phì được định nghĩa theo phân loại BMI của Tổ chức y tế thế giới (WHO) dành cho người trưởng thành khu vực Châu Á – Thái Bình Dương.

Bảng 2.3. Tiêu chuẩn phân loại BMI theo WHO khu vực Châu Á – Thái Bình Dương [63]

Phân loại	BMI (kg/m^2)
Thiếu cân	< 18.5
Bình thường	18.5 – 22,9
Thừa cân	>23
Nguy cơ	23 – 24,9
Béo phì độ 1	25 – 29,9
Béo phì độ 2	>30

- **Độ lọc cầu thận ước đoán (eGFR):** biến định lượng, đơn vị ml/phút/1,73 m^2 da. Được tính theo công thức MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [111].

$$\text{eGFR (ml/phút/1,73 m}^2 \text{ da)} = 1,86 \times (\text{Cre máu})^{-1,154} \times (\text{Tuổi})^{-0,203}$$

Nhân với 0,742 nếu là nữ ; nhân với 1,21 nếu là người Mỹ gốc Phi

- **Phân suất tổng máu thất trái:** biến định lượng, đơn vị là %. Phân suất tổng máu thất trái: được đo bằng siêu âm tim qua thành ngực theo phương pháp Simpson hai mặt phẳng theo khuyến cáo của Hội siêu âm tim Hoa Kỳ [110], được thực hiện bởi các bác sĩ Đơn vị Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, có chứng chỉ lớp siêu âm tim.
- **Phân độ Killip:** đánh giá tại thời điểm nhập viện của bệnh nhân HCMVC

Bảng 2.4. Phân độ suy tim theo Killip và tiên lượng tử vong [76]

Độ Killip	Mô tả
I	Không có triệu chứng của suy tim trái
II	Có ran ẩm < 1/2 phổi, tĩnh mạch cổ nổi, có thể có tiếng Gallop T3
III	Ran dâng lên quá 1/2 phổi và hoặc phù phổi cấp
IV	Sốc tim

- Tăng huyết áp [10]: Đã được chẩn đoán tăng huyết áp bởi Bác sĩ hoặc đang dùng thuốc điều trị hạ áp xác nhận qua toa thuốc hoặc giấy ra viện hoặc giấy hẹn tái khám. Hoặc qua các lần khám lâm sàng xác định có tăng huyết áp khi có ít nhất 1 trong 3 tiêu chuẩn sau:
 - (1) đo ít nhất 2 lần ở 2 thời điểm khác nhau tại phòng khám/bệnh viện có trị số huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg
 - (2) trị số đo huyết áp tại nhà ≥ 135 mmHg với huyết áp tâm thu hoặc ≥ 85 mmHg với huyết áp tâm trương
 - (3) đo huyết áp liên tục 24 giờ có huyết áp tâm thu ≥ 130 mmHg hoặc huyết áp tâm trương ≥ 80 mmHg. Trong đó huyết áp liên tục ban ngày ≥ 135 mmHg với tâm thu và ≥ 85 mmHg với tâm trương, hoặc huyết áp liên tục ban đêm ≥ 120 mmHg với tâm thu hoặc ≥ 70 mmHg với tâm trương.
- **Hút thuốc lá:** Hút thuốc lá: là biến định tính, gồm 2 giá trị có và không hút thuốc lá gọi là có hút thuốc lá khi có hút ≥ 5 điếu mỗi ngày từ 1 tháng trở lên [47].
- **Rối loạn lipid máu:** gọi là có rối loạn lipid máu khi có ít nhất 1 trong 4 rối loạn sau (theo ATP III): cholesterol toàn phần ≥ 240 mg% (5,2mmol/L), LDL-C ≥ 160 mg% (3,4mmol/L), HDL-C < 40mg% (1,03mmol/L), Triglyceride ≥ 200 mg% (1,7mmol/L) [14], được mã hóa thành biến nhị giá gồm giá trị: có và không [14].
- **Đái tháo đường:** được mã hóa thành biến nhị giá gồm giá trị: có và không, thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán khi có 1 trong 4 tiêu chuẩn sau [27]:

- (1) HbA1C $\geq 6,5\%$,
- (2) đường huyết tương buổi sáng lúc đói ≥ 126 mg/dL (sau 8 giờ không ăn),
- (3) đường huyết tương 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L),
- (4) đường huyết tương bất kỳ ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) ở bệnh nhân có triệu chứng đái tháo đường.

Trong trường hợp không có triệu chứng tăng đường huyết và mất bù chuyển hoá cấp thì phải lập lại xét nghiệm lần nữa để xác định chẩn đoán.

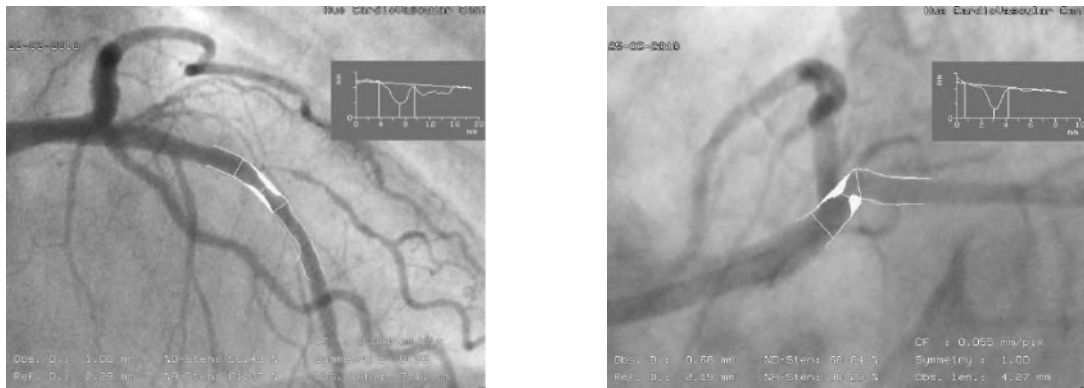
Hoặc đã được chẩn đoán đái tháo đường và hiện tại đang dùng thuốc hạ đường huyết hoặc điều trị tiết chế xác định qua toa thuốc hoặc giấy ra viện, giấy hẹn tái khám.

– **Chẩn đoán các thể lâm sàng của hội chứng mạch vành cấp:**

- NMCTC STCL khi men tim Troponin T tăng ($> 0,1\text{ng/mL}$); biến đổi điện tâm đồ với đoạn ST chênh lên mới tại điểm J $\geq 0,2\text{mV}$ (nam), $\geq 0,15\text{mV}$ (nữ) ở V1 - V2 và/hoặc $\geq 0,1\text{mV}$ ở các chuyển đạo khác; và/hoặc lâm sàng đau thắt ngực [152]. NMCTC STCL là biến nhị giá, gồm giá trị có và không.
- NMCTC KSTCL khi men tim Troponin T tăng ($> 0,1\text{ng/mL}$); biến đổi điện tâm đồ với đoạn ST chênh xuống $\geq 0,05\text{mV}$ ở hai chuyển đạo liên tiếp và/hoặc sóng T đảo ngược $\geq 0,1\text{mV}$ ở hai chuyển đạo với sóng R cao hoặc $R/S > 1$; và/hoặc lâm sàng đau thắt ngực [152]. NMCTC KSTCL là biến nhị giá, gồm giá trị có và không.
- ĐTNKÔĐ: khi men tim Troponin T không tăng ($< 0,1\text{ng/mL}$); biến đổi điện tâm đồ với đoạn ST chênh xuống $\geq 0,05\text{mV}$ ở hai chuyển đạo liên tiếp và/hoặc sóng T đảo ngược $\geq 0,1\text{mV}$ ở hai chuyển đạo với sóng R cao hoặc $R/S > 1$; và/hoặc lâm sàng đau thắt ngực [152]. ĐTNKÔĐ là biến nhị giá, gồm giá trị có và không.

– **Đánh giá hình ảnh động mạch vành qua chụp mạch**

- Trang thiết bị: Hệ thống máy Chụp mạch máu kỹ thuật số (DSA: Digital Subtraction Angiography) hiệu Siemens tại phòng Thông tim - Can thiệp, Bệnh viện ĐHYD TP. HCM.
- Mức độ hẹp tổn thương động mạch vành: độ hẹp ĐMV được đánh giá bằng phần mềm QCA (quantitative coronary angiography).



Hình 2.1. Đo độ hẹp ĐMV bằng phần mềm QCA

“Nguồn: Phạm Nguyễn Vinh, 2008” [20]

Mức độ hẹp thường được biểu thị bằng tỷ lệ phần trăm (%) độ hẹp so với động mạch vành bình thường ngay trước sát chỗ hẹp [20]

Khẩu kính đoạn hẹp nhất

$$\text{Độ hẹp (\%)} = (1 - \frac{\text{Khẩu kính đoạn hẹp nhất}}{\text{Khẩu kính đoạn bình thường trước đó}}) \times 100$$

Khẩu kính đoạn bình thường trước đó

Mức độ hẹp thường biểu thị bằng tỷ lệ phần trăm (%) độ hẹp so với ĐMV bình thường ngay sát chỗ hẹp. Hẹp $\geq 50\%$ được gọi là hẹp ĐMV có ý nghĩa. Gọi là hẹp nhiều (hẹp đáng kể) khi mức hẹp $> 70\%$ ở ĐMV phải và hai nhánh ĐMV liên thất trước cũng như ĐMV mũ, và hẹp $> 50\%$ nếu ở thân chung ĐMV trái. Có thể đánh giá mức độ hẹp như sau [20]:

0: ĐMV bình thường

1: Thành ĐMV không đều

2: Hẹp nhẹ $< 50\%$

3: Hẹp vừa từ 50-75%

4: Hẹp rất nhiều >75% (>95%: gần tắc)

5: Tắc hoàn toàn

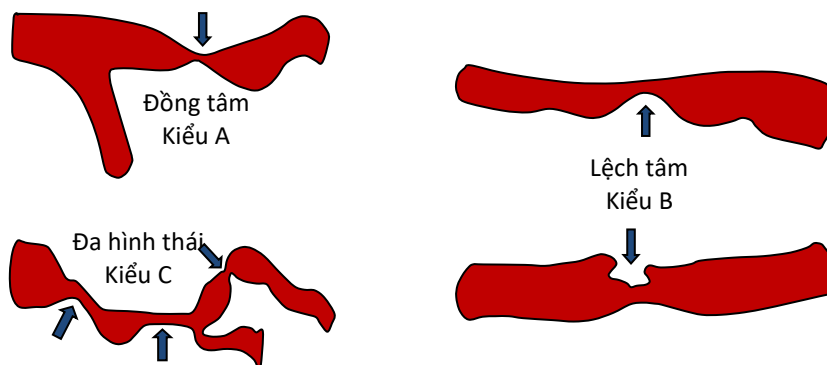
– Phân loại dòng chảy chất cản quang trong ĐMV

Bảng 2.5. Phân loại dòng chảy chất cản quang trong ĐMV [20]

TIMI	Tính chất
3	Thuốc cản quang chảy tự do và ngấm đều, nhanh hệ thống ĐMV sau chỗ hẹp cũng như trước chỗ hẹp một cách rõ ràng.
2	Thuốc cản quang vẫn qua được chỗ hẹp đến đoạn xa nhưng dòng chảy đến đoạn xa chậm hơn và có thể nhìn được dòng chảy này trong lòng ĐMV, vẫn lấp đầy ĐMV.
1	Chỉ có một lượng nhỏ thuốc cản quang qua được chỗ hẹp đến đoạn xa sau nơi tổn thương, không lấp đầy ĐMV và chậm chạp.
0	Không có cản quang qua chỗ hẹp đến đoạn xa (tắc hoàn toàn hoặc không dòng chảy).

– Phân loại tổn thương động mạch vành

Theo Hiệp hội Tim Hoa Kỳ và Trường môn Tim Hoa Kỳ (AHA/ACC), phân chia thành 3 kiểu tổn thương ĐMV [20].



Hình 2.2. Kiểu tổn thương ĐMV

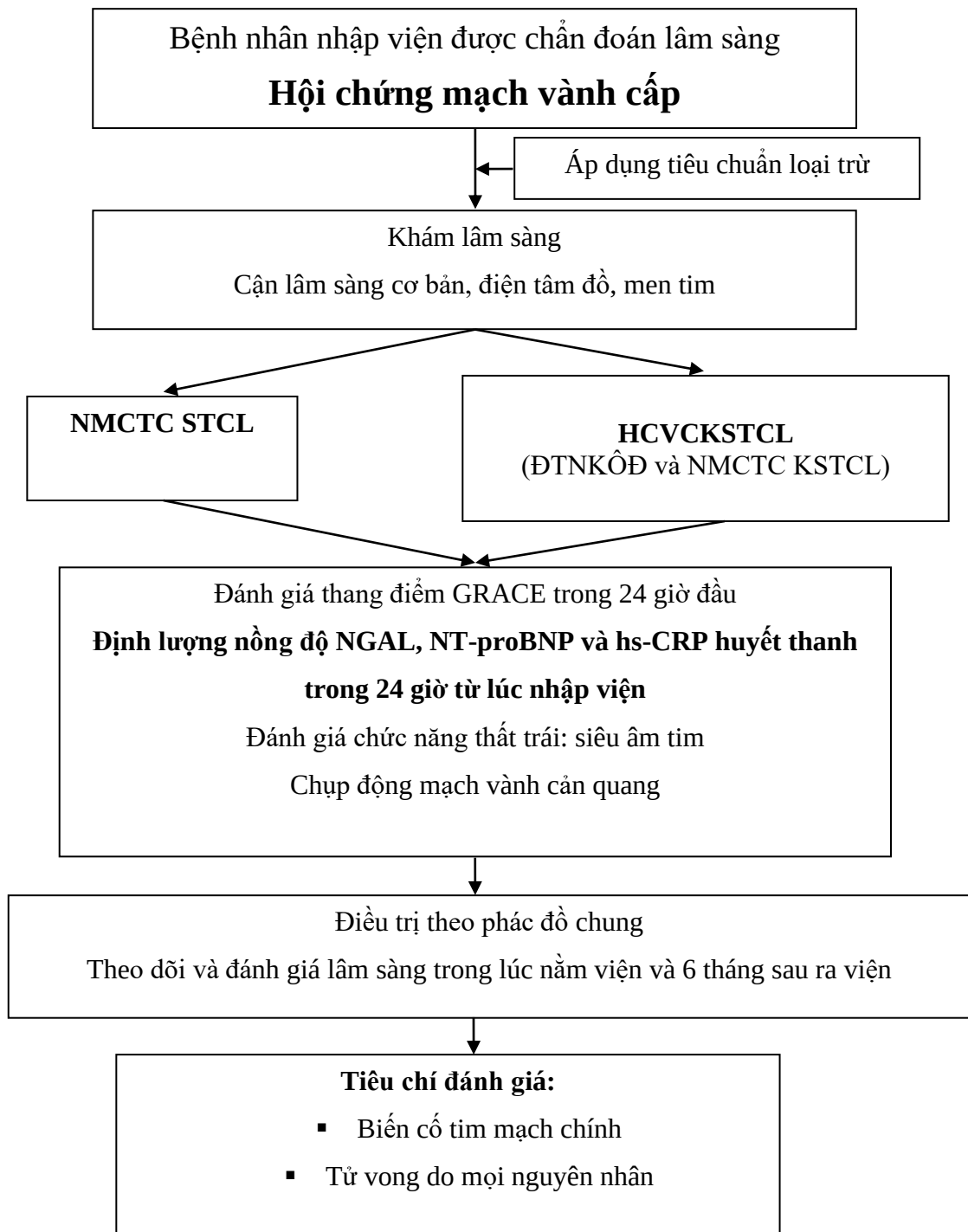
“Nguồn: Phạm Nguyễn Vinh, 2008” [20]

Bảng 2.6. Phân loại tổn thương ĐMV theo AHA/ACC [20]

Kiểu	Đặc điểm	Tỷ lệ thành công khi can thiệp
A	Hẹp ngắn <10mm, khu trú, lối vào dễ, không gấp góc (<45°), viền mềm, không calci hóa, không tắc hoàn toàn, không có huyết khối, không phải lỗ vào, không ở chỗ phân nhánh	Cao >85%
B	Hẹp hình ống (10-20mm), lệch tâm, đoạn trước xoắn vặn ít hoặc vừa, gấp góc vừa (45-90°), viền không đều, calci hóa vừa-nhiều, tắc hoàn toàn <3 tháng, hẹp lỗ vào, chỗ phân nhánh, có huyết khối	Trung bình 60-85%
C	Hẹp dài (>20mm), đoạn đầu xoắn vặn nhiều, gấp góc nhiều >90°, tắc hoàn toàn >3 tháng, không thể bảo vệ nhánh phụ chỗ phân nhánh, mạch cầu nối bị thoái hóa	Thấp <60%

– **Thang điểm tiên lượng nguy cơ**

Cách tính điểm và tiên đoán nguy cơ tử vong trong bệnh viện và sau ra viện đến 6 tháng của thang điểm GRACE được trình bày cụ thể ở bảng 1.5 và bảng 1.6.



Sơ đồ 2.3: Sơ đồ nghiên cứu

2.6.4. Xử lý số liệu nghiên cứu

2.6.4.1. Phần mềm thống kê

Nhập liệu bằng phần mềm Epi data 3.1. Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm Stata 13.0.

2.6.4.2. Phương pháp xử lý số liệu

Thống kê mô tả:

- Đối với các biến số định lượng có phân phối chuẩn được mô tả bằng trung bình, độ lệch chuẩn.
- Đối với các biến số định lượng không có phân phối chuẩn được mô tả bằng trung vị và khoảng tứ phân vị.
- Đối với các biến số định tính được mô tả bằng tần số và tỷ lệ phần trăm.
- Vẽ phân tán đồ thể hiện mức độ phân bố của các biến định lượng.

Thống kê phân tích:

- So sánh 2 trung bình bằng phép kiểm định T-test (đối với các biến có phân phối chuẩn) hoặc phép kiểm định Mann-Whitney (đối với các biến không có phân phối chuẩn).
- So sánh nhiều hơn 2 trung bình bằng phép kiểm định ANOVA (đối với các biến có phân phối chuẩn) hoặc Kruskal Wallis (đối với các biến không có phân phối chuẩn).
- Xác định mối liên quan giữa các biến số định tính bằng phép kiểm Chi-square (χ^2). Nếu có ô có vọng trị <5 chiếm tỷ lệ hơn 20% hay có ô có vọng trị <1 thì dùng phép kiểm định Fisher.
- Tương quan Pearson được dùng để xác định mối tương quan giữa 2 biến định lượng, với hệ số tương quan r . Với
 - $r (+)$ là tương quan thuận.
 - $r (-)$ là tương quan nghịch.

Mức độ tương quan gồm:

- $r < 0,3$: rất ít tương quan
- r từ $0,3 - < 0,5$: tương quan mức độ vừa

- r từ 0,5 - <0,7: tương quan khá chặt chẽ
 - $r \geq 0,7$: tương quan rất chặt chẽ
- Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được xác định với ngưỡng $p < 0,05$.
 - Phân tích sống còn bằng kiểm định Logrank và vẽ đồ thị Kaplan-Meier.
 - Điểm cắt giới hạn (cut-off) dựa trên độ đặc hiệu, độ nhạy, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm bằng chỉ số Youden. Đánh giá khả năng chẩn đoán hay độ chính xác của một xét nghiệm dựa vào diện tích dưới đường cong (AUC: Area Under Curve).

2.6.5. Vấn đề y đức

Nghiên cứu chỉ được tiến hành khi đã được sự thông qua của Hội đồng Y đức Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

Nghiên cứu thực hiện không can thiệp vào quá trình điều trị của bệnh nhân. Xét nghiệm NGAL máu được tiến hành trong vòng 24 giờ từ lúc nhập viện và người bệnh không phải trả chi phí cho xét nghiệm này.

Các câu hỏi liên quan đến chủ đề nghiên cứu không xâm phạm đến quyền riêng tư và tự do cá nhân trong quá trình thu thập thông tin.

Đảm bảo tính bí mật các thông tin cá nhân cần thiết, đảm bảo quyền lợi người tham gia nghiên cứu bằng cách giải thích rõ ràng trước khi nghiên cứu. Chỉ tiến hành khi đối tượng đồng ý tham gia và đã được giải thích cặn kẽ.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

Qua nghiên cứu “Giá trị của NGAL trong tiên đoán các biến cố tim mạch ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp” trên 245 bệnh nhân điều trị tại Khoa Nội Tim mạch, bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM từ tháng 09/2013 đến tháng 04/2017, chúng tôi ghi nhận được các kết quả sau:

3.1. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của dân số nghiên cứu (N=245)

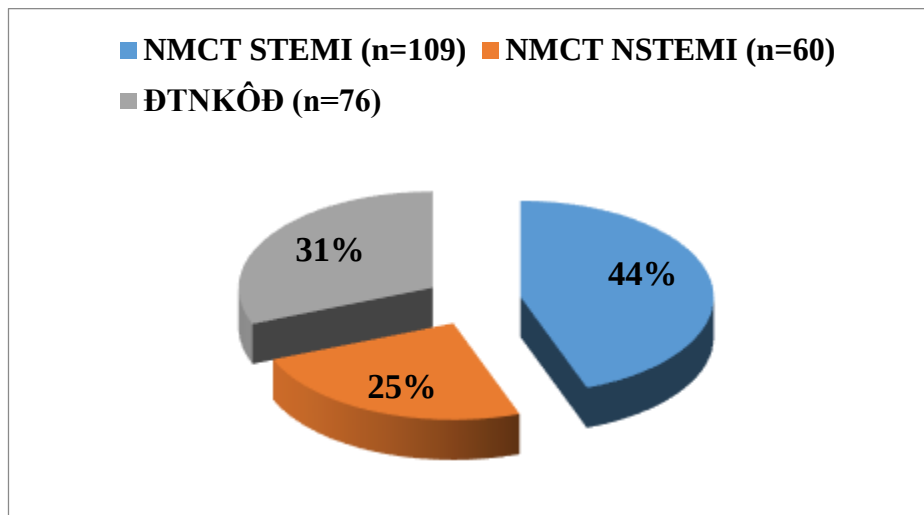
	Tần số (%)
Giới tính	
Nữ	79 (32)
Nam	166 (68)
Trung bình tuổi (TB $\pm$ ĐLC)	65,95 $\pm$ 12,5 (Cao nhất = 91, nhỏ nhất = 31)
Chỉ số BMI (TB $\pm$ ĐLC)	18,58 $\pm$ 2,63
Tăng huyết áp	177 (72,2)
Hút thuốc lá	81 (32,9)
Đái tháo đường típ 2	65 (26,5)
Rối loạn lipid máu	32 (13,0)
Mạch (TB $\pm$ ĐLC)	83,97 $\pm$ 7,57 (Cao nhất = 110, thấp nhất = 60)
Huyết áp tâm thu (TB $\pm$ ĐLC)	134,03 $\pm$ 12,24 (Cao nhất = 160, thấp nhất = 100)
Huyết áp tâm trương (TB $\pm$ ĐLC)	84,34 $\pm$ 7,52 (Cao nhất = 95, thấp nhất = 60)
Phân độ Killip	
Độ I	227 (92,65)
Độ II	18 (7,35)
Phân suất tống máu thất trái (EF)	
$\leq 40\%$	24 (9,8)
$> 40\%$	221 (90,2)
Độ lọc cầu thận (eGFR)	
<15 ml/phút/1,73 m ²	0

	Tần số (%)
15 - < 30 ml/phút/1,73 m ²	5 (2,04)
30 - < 60 ml/phút/1,73 m ²	107 (43,67)
≥ 60 ml/phút/1,73 m ²	133 (54,29)

Nam giới chiếm tỷ lệ đa số (68%) với tỷ lệ nam: nữ là 2,13 lần, tuổi trung bình của bệnh nhân là 65,95 tuổi (độ lệch chuẩn là 12,5 tuổi), có chỉ số khối cơ thể trung bình là 18,58 (độ lệch chuẩn là 2,63).

Có 72,2% bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp, 26,5% bệnh nhân có tiền sử ĐTD típ 2 và 13,0% bệnh nhân có tiền sử bị rối loạn lipid máu, 32,9% bệnh nhân hút thuốc lá. Có 92,65 % bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp là Killip I, 7,35 % bệnh nhân là Killip II. Bệnh nhân có phân suất tống máu thất trái >40% chiếm tỷ lệ 90,2%, và 9,8% bệnh nhân có EF ≤ 40%. Độ lọc cầu thận ≥ 60 ml/phút/1,73 m² chiếm tỷ lệ 54,29%.

3.2. Hội chứng mạch vành cấp, tử vong và biến cố tim mạch



Biểu đồ 3.1. Phân bố tỷ lệ HCMVC trong nhóm nghiên cứu (N=245)

Bệnh nhân bị NMCTC STCL chiếm tỷ lệ nhiều nhất (44%), kế đến là ĐTNKÔĐ (31%) và thấp nhất là NMCTC KSTCL (25%).

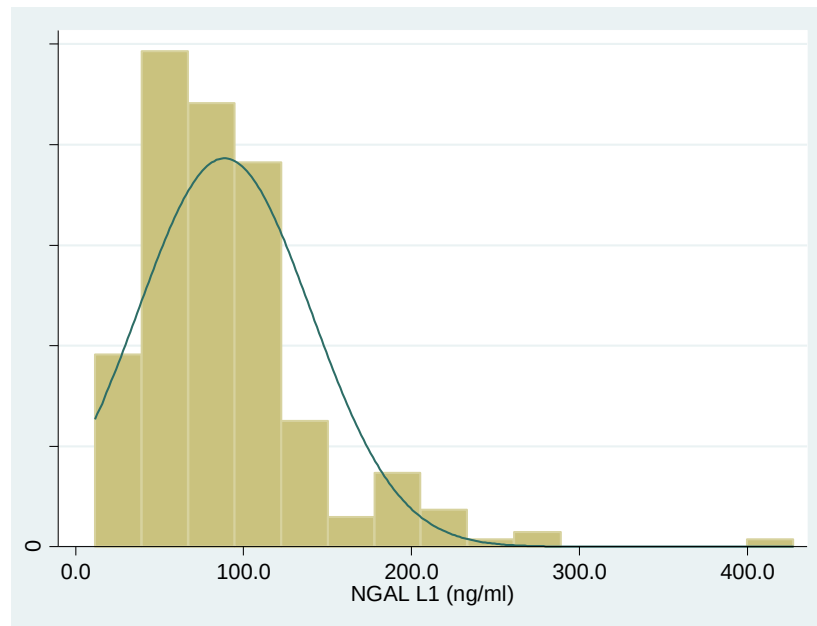
Bảng 3.2. Đặc điểm tử vong và biến cố tim mạch chính trong 6 tháng (N=245)

	Tần số (%)
Can thiệp mạch vành	214 (87,35)
Tử vong nội viện	3 (1,22)
Tử vong do tim mạch	9 (3,67)
Nhồi máu cơ tim tái phát và NMCT cấp mới	6 (2,45)
Suy tim nhập viện trong 6 tháng	15 (6,12)
Tử vong do mọi nguyên nhân	10 (4,08)
Nội viện	3 (1,22)
Sau ra viện đến 6 tháng	7 (2,86)
Biến cố tim mạch chính	30 (12,24)
Nội viện	2 (0,82)
Sau ra viện đến 6 tháng	28 (11,42)

Có 214 bệnh nhân được can thiệp mạch vành qua da, chiếm tỷ lệ 87,35%.

Có 10 bệnh nhân tử vong do mọi nguyên nhân (chiếm 4,08%), trong đó có 3 trường hợp TVDMNN tại thời khoảng nằm viện. Có 9 bệnh nhân tử vong do tim (chiếm 3,67%), có 6 bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim tái phát (chiếm 2,45%) và 15 bệnh nhân suy tim phải nhập viện (chiếm 6,12%). Từ đó, ghi nhận tổng bệnh nhân có biến cố tim mạch chính là 30 bệnh nhân (chiếm 12,24%), trong đó có 2 trường hợp xảy ra BCTMC tại thời khoảng nằm viện.

3.3. Nồng độ NGAL máu



Biểu đồ 3.2. Phân bố nồng độ NGAL máu của đối tượng nghiên cứu (N=245)

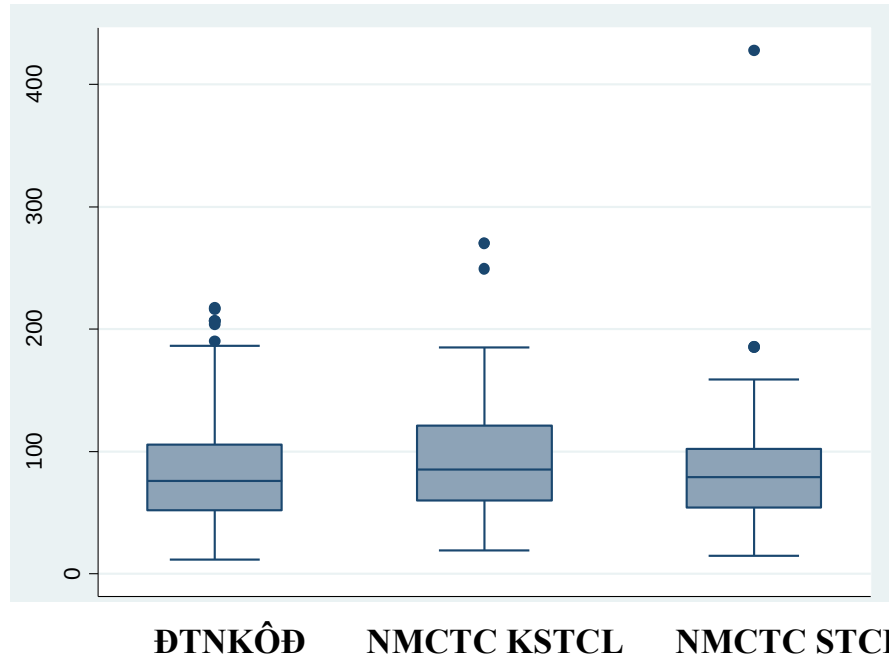
Bảng 3.3. Nồng độ NGAL máu của đối tượng nghiên cứu (N=245)

Nồng độ NGAL (ng/mL)	Trung vị	Khoảng tứ phân vị	P
Nhóm HCMVC	79	55,1 : 105,2	
Đau thắt ngực không ổn định	75,75	52,1 : 105,1	0,4
NMCT cấp không ST chênh lên	85,4	59,95 : 121,1	
NMCT cấp ST chênh lên	79	53,7 : 102,1	

Kiểm định Mann-Whitney

Nồng độ NGAL trung vị của đối tượng nghiên cứu là 79 ng/mL, với khoảng tứ phân vị là 55,1: 105,2 ng/mL

Trong đó, bệnh nhân NMCTC STCL có trung vị tương đồng với nồng độ NGAL chung của mẫu nghiên cứu. Bệnh nhân NMCTC KSTCL có trung vị nồng độ NGAL là 85,4 ng/mL (khoảng tứ phân vị là 59,95: 121,1) và bệnh nhân ĐTNKÔĐ là 75,75 ng/mL (khoảng tứ phân vị là 52,1: 105,1). Tuy nhiên sự khác biệt các giá trị NGAL không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.3. Nồng độ NGAL máu theo HCMVC

3.4. Mối liên quan giữa biến cố tim mạch chính và tử vong với nồng độ NGAL máu, thang điểm nguy cơ GRACE, tiên đoán tử vong trong bệnh viện và tử vong sau ra viện đến 6 tháng.

Bảng 3.4. Mối liên quan giữa nồng độ NGAL máu, thang điểm nguy cơ GRACE với biến cố tim mạch chính (N=245)

	Biến cố tim mạch chính (TB ± DLC)		p
	Không (n=215)	Có (n=30)	
Nồng độ NGAL máu (ng/mL)	78,7 ± 40	159,2 ± 72,6	<0,001
Điểm GRACE tiên đoán tử vong trong bệnh viện	133,5 ± 25,6	155,9 ± 32,4	<0,001
Điểm GRACE tiên đoán tử vong sau ra viện đến 6 tháng	106,1 ± 23,1	131,9 ± 28,1	<0,001

Nồng độ NGAL máu, điểm GRACE nội viện và 6 tháng cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm có biến cố tim mạch chính so với nhóm không có biến cố tim mạch chính ($p < 0,001$).

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ NGAL máu với biến cố tim mạch chính ($p < 0,05$). Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa điểm nguy cơ GRACE tiên đoán tử vong trong bệnh viện với biến cố tim mạch chính ($p < 0,05$). Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa điểm nguy cơ GRACE tiên đoán tử vong sau ra viện đến 6 tháng với biến cố tim mạch chính ($p < 0,05$).

Bảng 3.5. Mối liên quan giữa nồng độ NGAL máu, thang điểm nguy cơ GRACE với tử vong do mọi nguyên nhân (N=245)

	Tử vong (TB $\pm$ ĐLC)		p
	Không (n=235)	Có (n=10)	
Nồng độ NGAL máu (ng/ml)	85 $\pm$ 44,6	173,2 $\pm$ 110,6	<0,001
Điểm nguy cơ GRACE tiên đoán tử vong trong bệnh viện	134,9 $\pm$ 26,1	167 $\pm$ 40,3	<0,001
Điểm nguy cơ GRACE tiên đoán tử vong sau ra viện đến 6 tháng	107,8 $\pm$ 23,6	144,3 $\pm$ 36,4	<0,001

Nồng độ NGAL máu, điểm GRACE nội viện và 6 tháng cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm tử vong so với nhóm không tử vong ($p < 0,001$). Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ NGAL máu với tử vong do mọi nguyên nhân ($p < 0,05$). Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa điểm nguy cơ GRACE tiên đoán tử vong trong bệnh viện với tử vong do mọi nguyên nhân ($p < 0,05$). Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa điểm nguy cơ GRACE tiên đoán tử vong sau ra viện đến 6 tháng với tử vong do mọi nguyên nhân ($p < 0,05$).

Bảng 3.6. Mối liên quan giữa nồng độ NGAL máu với các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng (N=245)

	NGAL thấp $\leq 105,2$ ng/mL (n=184)	NGAL cao $> 105,2$ ng/mL (n=61)	p
Tuổi (năm)	64,5 $\pm$ 12,1	70,2 $\pm$ 12,8	0,001
Nam giới (%)	132 (69,8)	34 (20,5)	0,2

	NGAL thấp ≤ 105,2 ng/mL (n=184)	NGAL cao > 105,2 ng/mL (n=61)	p
Tăng huyết áp (%)	135 (76,3)	42 (23,7)	0,6
Đái tháo đường (%)	48 (73,9)	17 (26,2)	0,46
Hút thuốc lá tới hiện tại (%)	67 (82,7)	14 (17,3)	0,14
Rối loạn lipid máu (%)	25 (78,1)	7 (21,9)	0,89
Chỉ số BMI (kg/m ²)	18,7 ± 2,7	18,2 ± 2,5	0,23
Nồng độ Troponin T (ng/ml)	1,6 ± 2,6	1,92 ± 2,8	0,55
Creatinine huyết thanh (mg/dl)	0,9 ± 0,2	1,01 ± 0,2	0,0006
hs-CRP (nmol/l)	109,4 ± 179,4	136,4 ± 251,7	0,31
NT-ProBNP (pg/ml)	978,2 ± 2019,6	1697,3 ± 2356,2	<0,001
Phân suất tổng máu thất trái EF (%)	58,4 ± 11,1	54,6 ± 13,8	0,04
HDL-C	37,4 ± 8,8	36,5 ± 8,6	0,48
LDL-C	136,1 ± 47,9	158,7 ± 109,3	0,03
Triglyceride	165,8 ± 72,9	169,8 ± 64,6	0,7

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ NGAL với tuổi của bệnh nhân và một số chỉ số cận lâm sàng như creatinine huyết thanh, NT-ProBNP và EF (%), LDL-C. Các mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$)

Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa nồng độ NGAL với một số đặc tính mẫu như sau giới tính, chỉ số khối cơ thể của bệnh nhân, tiền sử tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu và tình trạng hút thuốc lá.

Tương tự cũng không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa nồng độ NGAL với một số chỉ số cận lâm sàng như nồng độ Troponin T, CRP, HDL-C và triglyceride.

Bảng 3.7. Mối liên quan giữa biến cố tim mạch chính với lâm sàng và cận lâm sàng (N=245)

	Biến cố tim mạch chính		P
	Không (n=215)	Có (n=30)	
Tuổi (năm)	64,5 ± 12,07	76,1 ± 10,7	<0,001
Nam giới (%)	149 (69,3)	17 (56,7)	0,16
Tăng huyết áp (%)	153 (71,2)	24 (80)	0,31
Đái tháo đường (%)	54 (25,1)	11 (36,7)	0,18
Hút thuốc lá tới hiện tại (%)	70 (32,6)	11 (36,7)	0,65
Rối loạn lipid máu (%)	29 (13,5)	3 (10)	0,6
Chỉ số BMI (kg/m ²)	18,8 ± 2,6	17,2 ± 2,8	<0,01
Nồng độ Troponin T (ng/ml)	1,6 ± 2,5	2,7 ± 3,4	0,15
Creatinine huyết thanh (mg/dl)	0,95 ± 0,2	0,96 ± 0,2	0,63
hs-CRP (nmol/l)	109,3 ± 184,6	159,6 ± 274,4	0,83
NT-ProBNP (pg/ml)	1030,9 ± 2000,4	1921,9 ± 2725,4	0,0023
EF (%)	58,2 ± 11,3	52,6 ± 13,2	0,014
HDL-C	37,3 ± 8,8	36,9 ± 8,7	0,82
LDL-C	141,1 ± 70,3	142,4 ± 43,4	0,92
Triglyceride	168,1 ± 73,7	157,1 ± 47,7	0,42
Nồng độ NGAL máu (ng/ml)	78,8 ± 40	159,2 ± 72,6	<0,001

Bảng 3.8. Mô hình phân tích hồi quy logistic đa biến mối liên quan giữa biến cố tim mạch chính với lâm sàng và cận lâm sàng (N=245)

	OR (KTC 95%)	p
Tuổi	1,079 (1,034 – 1,12)	<0,001
BMI	0,91 (0,76 – 1,09)	0,31
NT-ProBNP (pg/ml)	0,99 (0,99 – 1)	0,92
EF (%)	0,97 (0,93 – 1)	0,08
NGAL	1,03 (1,01 – 1,04)	<0,001

	OR (KTC 95%)	P
Thang điểm GRACE sau ra viện đến 6 tháng	1,04 (1,01 – 1,06)	<0,001

Bảng 3.9. Mối liên quan giữa tử vong do mọi nguyên nhân với lâm sàng và cận lâm sàng (N=245)

	Tử vong mọi nguyên nhân		P
	Không (n=235)	Có (n=10)	
Tuổi (năm)	65,3 ± 12,2	81,5 ± 9,4	<0,001
Nam giới (%)	158 (67,2)	8 (80)	0,4
Tăng huyết áp (%)	167 (71,1)	10 (100)	0,045
Đái tháo đường (%)	62 (26,3)	3 (30)	0,8
Hút thuốc lá tới hiện tại (%)	76 (32,3)	5 (50)	0,25
Rối loạn lipid máu (%)	32 (13,6)	0	0,21
Chỉ số BMI (kg/m ²)	18,7 ± 2,6	16,6 ± 1,25	0,015
Nồng độ Troponin T (ng/ml)	1,7 ± 2,6	2,4 ± 3,4	0,46
Creatinine huyết thanh (mg/dl)	0,94 ± 0,2	0,99 ± 0,3	0,47
hs-CRP (nmol/l)	105,7 ± 174,3	344,9 ± 456,9	0,33
NT-ProBNP (pg/ml)	1039,3 ± 1939,8	3508,9 ± 4125,2	0,0094
EF (%)	57,97 ± 11,6	46,3 ± 9,08	0,0018
HDL-C	37,4 ± 8,8	33,8 ± 6,7	0,21
LDL-C	141,1 ± 68,4	144,5 ± 41,9	0,7
Triglyceride	166,01 ± 71,7	184,4 ± 54,4	0,42
Nồng độ NGAL máu (ng/ml)	85 ± 44,6	173,2 ± 110,6	<0,001

Bảng 3.10. Mô hình phân tích hồi quy logistic đa biến mối liên quan giữa tử vong do mọi nguyên nhân với lâm sàng và cận lâm sàng (N=245)

	OR (KTC 95%)	p
Tuổi	1,1 (1,02 – 1,24)	0,018
Tăng huyết áp	KXĐ	<0,001
BMI	0,89 (0,61 – 1,29)	0,53
NT-ProBNP (pg/ml)	1 (0,99 – 1)	0,62
EF (%)	0,92 (0,85 – 0,99)	0,023
NGAL máu	1,06 (1,01 – 1,1)	0,007

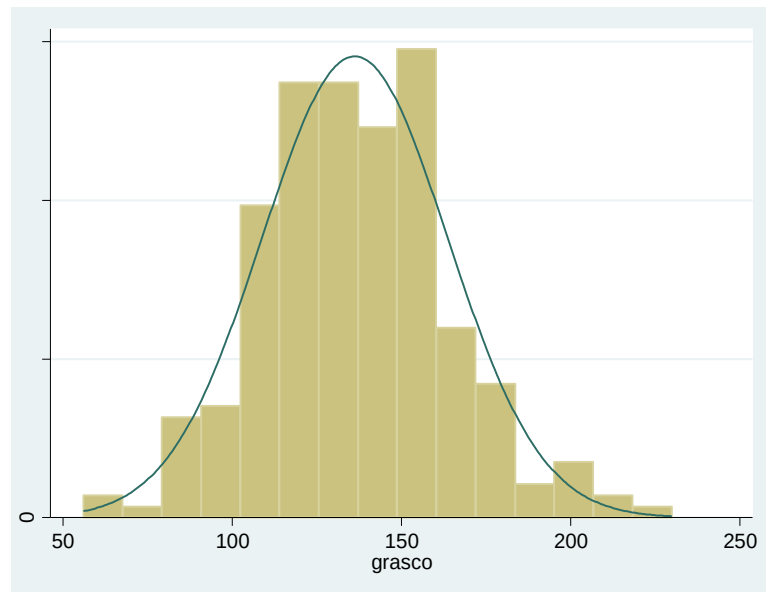
Trong phân tích đơn biến (bảng 3.7) các yếu tố có liên quan đến BCTMC có ý nghĩa thống kê gồm tuổi, chỉ số khối cơ thể, NT-ProBNP, phân suất tổng máu thất trái, và NGAL máu.

Trong mô hình hồi quy logistic đa biến (bảng 3.8) nhận thấy các yếu tố sau có liên quan với BCTMC có ý nghĩa thống kê: tuổi, NGAL máu và thang điểm GRACE tiên đoán tử vong sau ra viện đến 6 tháng.

Trong phân tích đơn biến (bảng 3.9) các yếu tố sau có liên quan đến tử vong do mọi nguyên nhân có ý nghĩa thống kê gồm tuổi, tăng huyết áp, chỉ số BMI, NT-ProBNP, phân suất tổng máu thất trái, và NGAL máu.

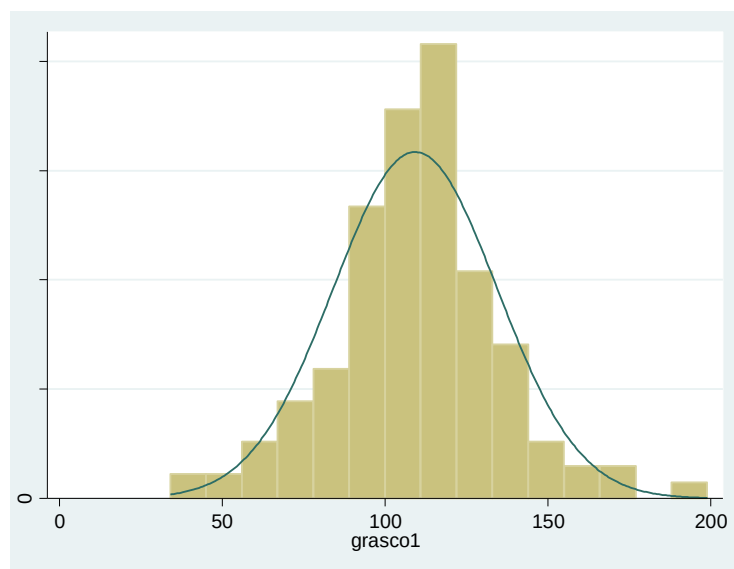
Trong mô hình hồi quy logistic đa biến (bảng 3.10) nhận thấy các yếu tố sau có liên quan với tử vong do mọi nguyên nhân có ý nghĩa thống kê gồm: tuổi và NGAL máu.

3.5. Thang điểm nguy cơ GRACE



Biểu đồ 3.4. Phân bố điểm GRACE tiên đoán tử vong trong bệnh viện (N=245)

Điểm trung bình của thang điểm nguy cơ GRACE tiên đoán tử vong trong bệnh viện là 136,3 với độ lệch chuẩn là 27,4. Điểm nguy cơ GRACE cao nhất là 230 điểm và thấp nhất là 56 điểm.



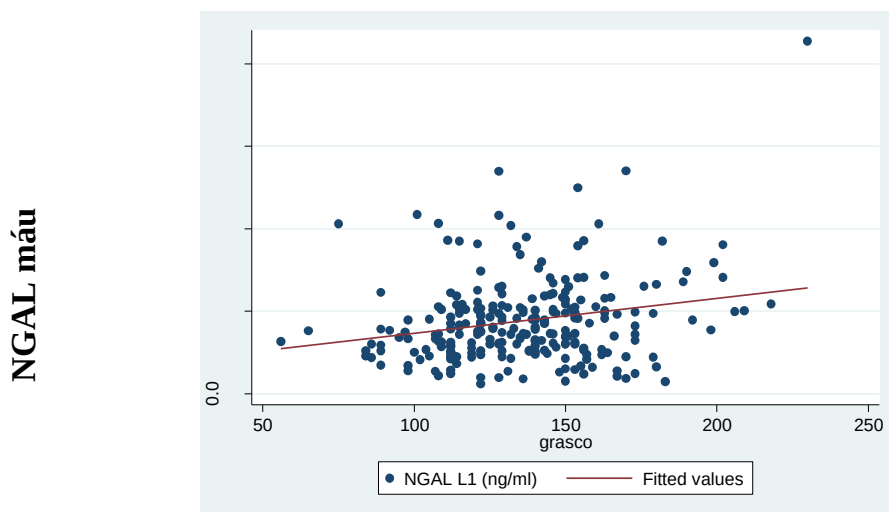
Biểu đồ 3.5. Phân bố điểm GRACE tiên đoán tử vong sau ra viện đến 6 tháng (N=245)

Điểm trung bình của thang điểm nguy cơ GRACE tiên đoán tử vong sau ra viện đến 6 tháng là 109,3 với độ lệch chuẩn là 25,2. Điểm nguy cơ GRACE cao nhất là 199 điểm và thấp nhất là 34 điểm.

Bảng 3.11. Thang điểm nguy cơ GRACE phân tầng theo hội chứng mạch vành cấp (N=245)

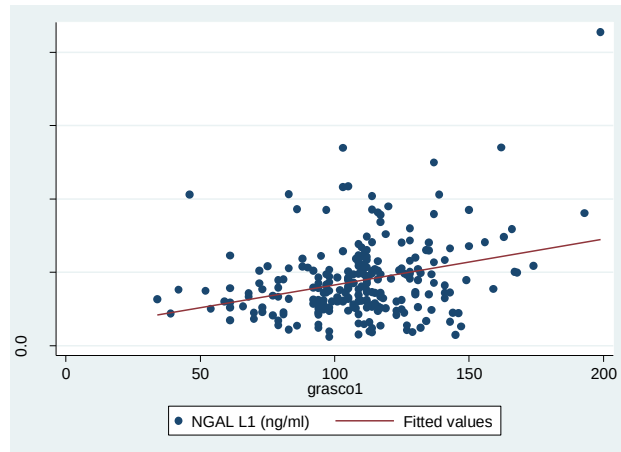
		TB $\pm$ DLC	Nhỏ nhất – Lớn nhất	P
Điểm nguy cơ GRACE tiên đoán tử vong trong bệnh viện	NMCTC STCL	153,3 $\pm$ 24,5	86 – 230	<0,001
	NMCTC	130,5 $\pm$ 21,5	89 – 230	
	KSTCL			
	ĐTNKÔĐ	116,4 $\pm$ 19,3	56 – 161	
Điểm nguy cơ GRACE tiên đoán tử vong sau ra viện đến 6 tháng	NMCTC STCL	115,5 $\pm$ 25,8	39 – 199	<0,001
	NMCTC	112,2 $\pm$ 23,9	61 – 193	
	KSTCL			
	ĐTNKÔĐ	98,1 $\pm$ 21,61	34 – 143	

Những bệnh nhân NMCT cấp ST chênh lên có điểm nguy cơ GRACE trung bình trong tiên đoán tử vong trong bệnh viện và sau ra viện đến 6 tháng cao hơn điểm nguy cơ GRACE trung bình của nhóm hội chứng mạch vành cấp không ST chênh lên (NMCTC KSTCL và ĐTNKÔĐ) một cách có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

**Biểu đồ 3.6. Mối tương quan giữa nồng độ NGAL máu với điểm nguy cơ GRACE tiên đoán tử vong trong bệnh viện (N=245)**

Có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ NGAL máu với thang điểm nguy cơ GRACE tiên đoán tử vong trong bệnh viện ($p < 0,05$), với mức độ tương quan nhỏ (hệ số $r = 0,23$).

NGAL máu



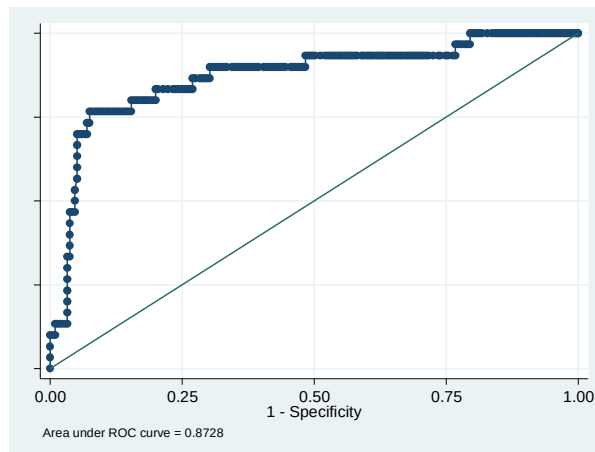
Biểu đồ 3.7. Mối tương quan giữa nồng độ NGAL máu với thang điểm nguy cơ GRACE tiên đoán tử vong sau ra viện đến 6 tháng (N=245)

Có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ NGAL máu với thang điểm nguy cơ GRACE tiên đoán tử vong sau ra viện đến 6 tháng ($p < 0,05$), với mức độ tương quan vừa (hệ số $r = 0,31$).

3.6. Diện tích dưới đường cong ROC, điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu của NGAL máu, thang điểm nguy cơ GRACE nội viện và GRACE 6 tháng trong tiên đoán biến cố tim mạch chính.

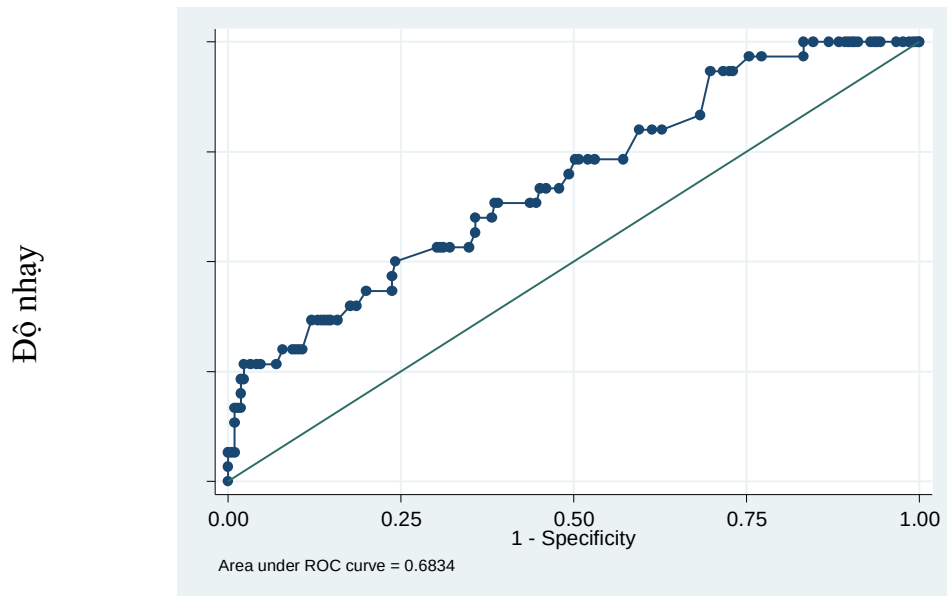
Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ NGAL máu tiên đoán biến cố tim mạch chính giai đoạn nội viện ($n=2$) ghi nhận là 0,97.

Độ nhạy



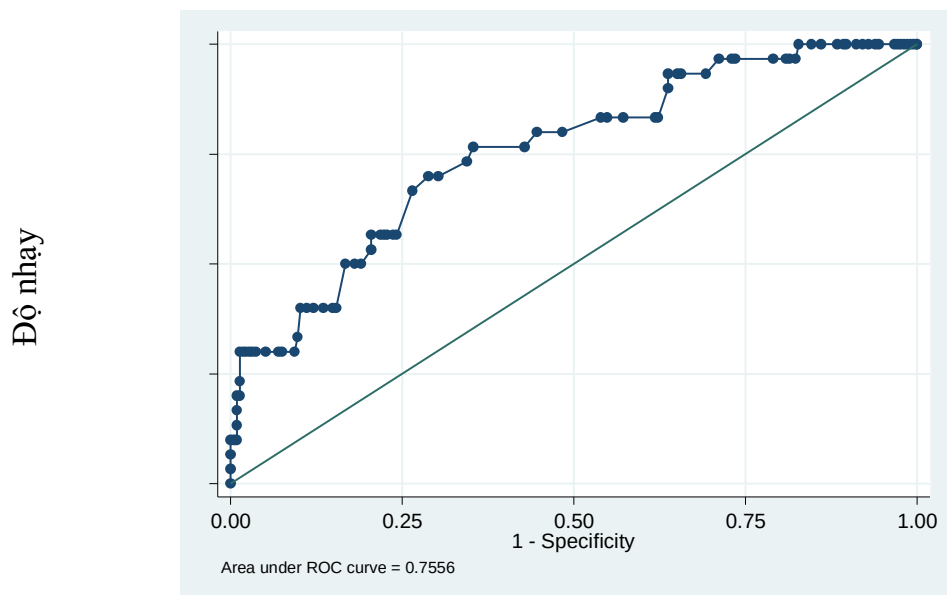
Độ đặc hiệu

Biểu đồ 3.8. Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ NGAL máu tiên đoán biến cố tim mạch chính thời điểm 6 tháng (N=245)



Độ đặc hiệu

**Biểu đồ 3.9. Diện tích dưới đường cong ROC của thang điểm nguy cơ GRACE
nội viện (N=245)**



Độ đặc hiệu

**Biểu đồ 3.10. Diện tích dưới đường cong ROC của thang điểm nguy cơ
GRACE 6 tháng (N=245)**